

# Uloga mikrobiološke dijagnostike ejakulata u dijagnostici sindroma kroničnoga prostatitisa

---

**Kovačić, Dražen**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:572563>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dražen Kovačić**

**Uloga mikrobiološke dijagnostike  
ejakulata u dijagnostici sindroma  
kroničnoga prostatitisa**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dražen Kovačić**

**Uloga mikrobiološke dijagnostike  
ejakulata u dijagnostici sindroma  
kroničnoga prostatitisa**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2016.

Rad je izrađen u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i dio je istraživanja koje se provodi u sklopu znanstvenog projekta br. 143-1080002-0050 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom "Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa" te projekta Nacionalne zaklade za znanost, visoko školstvo i tehnologijski razvoj Republike Hrvatske „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“, kojih je glavni istraživač prof.dr.sc. Višnja Škerk.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Željko Kaštelan

## ZAHVALE

Zahvaljujem se prvenstveno svom mentoru prof. dr.sc. Željku Kaštelanu na ukazanom povjerenju, dragocjenim savjetima, nesebičnoj pomoći i motivaciji pri izradi ovog rada.

Posebno se zahvaljujem poštovanoj prof. dr. sc. Višnji Škerk na pruženoj nesebičnoj pomoći, poticaju, strpljenju i pozitivnoj energiji tijekom provedbe istraživanja i izrade ovog rada.

Na razumijevanju i izvrsnoj suradnji zahvaljujem medicinskim sestrama i liječnicima Ambulante za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, a posebno dr. Miramu Pasiniju i dr. Viktoru Kotarskom koji su svojim radom i trudom pomogli da se ostvari ovo istraživanje.

Iskrene zahvale svim suradnicima Zavoda za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ na pomoći koju su mi ukazali.

Na poticaju u ranim počecima, razumijevanju i podršci tijekom izrade ovog rada zahvaljujem kolegici dr. Adeli Kolumbić Lakoš.

*I na kraju, na bezuvjetnoj podršci zahvaljujem svojoj obitelji.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1 KLINIČKO ZNAČENJE I EPIDEMIOLOGIJA .....                                 | 2  |
| 1.2 PODJELA / KLASIFIKACIJA SINDROMA PROSTATITISA .....                      | 2  |
| 1.3 KLINIČKA SLIKA .....   | 5  |
| 1.3.1 Akutni bakterijski prostatitis .....                                   | 5  |
| 1.3.2. Kronični bakterijski prostatitis.....                                 | 5  |
| 1.3.3. Kronični prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli (CP/CPPS)..... | 6  |
| 1.3.4. Asimptomatski upalni prostatitis (AP).....                            | 6  |
| 1.4 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.....   | 7  |
| 1.4.1 Bakterijski prostatitis - akutni i kronični.....                       | 7  |
| 1.4.2 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli.....              | 9  |
| 1.4.3 Asimptomatski upalni prostatitis .....                                 | 10 |
| 1.5 DIJAGNOZA.....   | 10 |
| 1.5.1 Akutni bakterijski prostatitis .....                                   | 10 |
| 1.5.2 Kronični bakterijski prostatitis.....                                  | 11 |
| 1.5.3 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli.....              | 13 |
| 1.5.4 Asimptomatski upalni prostatitis .....                                 | 15 |
| 1.6 LIJEČENJE.....   | 15 |
| 1.6.1 Akutni bakterijski prostatitis .....                                   | 16 |
| 1.6.2 Kronični bakterijski prostatitis.....                                  | 17 |
| 1.6.3 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli.....              | 19 |
| 1.6.4 Asimptomatski upalni prostatitis .....                                 | 20 |
| 1.6.5 Metode liječenja sindroma prostatitisa.....                            | 21 |
| 1.6.5.1 Antimikrobno liječenje .....   | 21 |
| 1.6.5.2 Blokatori $\alpha$ -receptora .....                                  | 21 |
| 1.6.5.3 Antiflogistici i mišićni relaksansi .....                            | 21 |
| 1.6.5.4 Fitoterapija .....   | 22 |
| 1.6.5.5 Hormoni .....  | 22 |
| 1.6.5.6 Kirurško liječenje.....  | 22 |

|   |    |
|---|----|
| 1.7 KONTROVERZE U MIKROBIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI SINDROMA<br>PROSTATITISA .....    | 23 |
| 1.7.1 Pokus "dvije čaše" ili pokus "četiri čaše"? .....                         | 23 |
| 1.7.2 Mikrobiološka dijagnostika ejakulata .....                                | 24 |
| 2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA .....   | 26 |
| 3. HIPOTEZA.....  | 28 |
| 4. ISPITANICI I METODE.....   | 30 |
| 4.1 OPĆI PODACI .....   | 31 |
| 4.2 ISPITANICI.....   | 31 |
| 4.3 METODE ISTRAŽIVANJA .....   | 33 |
| 4.4 STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA .....  | 35 |
| 5. REZULTATI .....  | 36 |
| 5.1 OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....  | 37 |
| 5.1.1 Dob ispitanika .....  | 37 |
| 5.1.2 Razlog dolaska ispitanika.....  | 38 |
| 5.1.3 Trajanje tegoba bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom .....    | 39 |
| 5.1.4. Digtorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom | 40 |
| 5.2 REZULTATI PRETRAGA .....  | 41 |
| 5.3 REZULTATI ODGOVORA NIH-CPSI UPITNIKA.....                                   | 45 |
| 6. RASPRAVA.....  | 49 |
| 7. ZAKLJUČCI .....  | 61 |
| 8. SAŽETAK.....   | 63 |
| 8.1 Sažetak na hrvatskom jeziku.....  | 64 |
| 8.2 Sažetak na engleskom jeziku (Summary).....                                  | 65 |
| 9. LITERATURA .....   | 67 |
| 10. PRILOZI.....  | 80 |
| 10.1 Popis kratica korištenih u tekstu (abecednim redom).....                   | 81 |
| 10.2 Popis slika.....   | 83 |
| 10.3 Popis tablica .....  | 84 |
| 10.4 Upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI) .....               | 86 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....   | 89 |

# **1. UVOD**



## **1.1 KLINIČKO ZNAČENJE I EPIDEMIOLOGIJA**

Sindrom prostatitisa (SP) je naziv za različite poremećaje funkcije prostate, a uključuje grupu bolesti bakterijske i nebakterijske etiologije (1,2). Očituje se simptomima bolesti donjeg dijela urogenitalnog sustava od kojih su najčešći bol u području zdjelice i perineuma, poremećaji mokrenja te seksualna disfunkcija (3-6). Sindrom prostatitisa predstavlja značajni zdravstveni problem osobito u spolno aktivnih muškaraca. Karakterizira ga visoka prevalencija i sklonost recidivima uz znatni utjecaj na kvalitetu života (7-12). Zbog kompleksnosti i heterogenosti ovog sindroma, znanje o njegovoj etiologiji, dijagnozi i liječenju neprestano se revidira (13,14). Prevalencija sindroma prostatitisa je približno 10% u muškaraca u dobi od 24 -74 godina (15). Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 2 milijuna prostatitisa i to 0,7 milijuna kod muškaraca u dobi 18-50 godina te 0,9 milijuna slučajeva kod muškaraca starih od 50 godina (16). U literaturi se navodi da simptome sindroma prostatitisa barem jednom u životu ima oko 10-15% muškaraca te kako se kod muškaraca u dobi >18 godina 5% odlazaka kod liječnika odnosi upravo na te simptome (17). U mladih muškaraca sindrom prostatitisa čini najčešću urološku dijagnozu zbog koje se obavi četvrtina svih uroloških pregleda (18,19). Različito od karcinoma prostate ili benigne prostatične hiperplazije, koje se obično javljaju kod starijih muškaraca, sindrom prostatitisa zahvaća sve dobne skupine, bez obzira na rasnu pripadnost ili demografske karakteristike (11,12,20). Ovi podaci ukazuju na značajan i velik utjecaj sindroma prostatitisa na kvalitetu života bolesnika kao i ekonomske posljedice ovog sindroma. Prema nekim istraživanjima sindrom prostatitisa utječe na kvalitetu života u jednakoj mjeri kao infarkt miokarda, angina pectoris ili Chronova bolest (21). Također su objavljena istraživanja koja govore o povezanosti sindroma prostatitisa s abnormalnostima spermija, neplodnošću kao i karcinomom prostate (7-10).

## **1.2 PODJELA / KLASIFIKACIJA SINDROMA PROSTATITISA**

Sindrom prostatitisa predstavlja dijagnozu koju čine četiri klinička entiteta. Uključuje akutnu febrilnu bolest odnosno akutni bakterijski prostatitis, kronična stanja: kronični bakterijski prostatitis i sindrom kronične zdjelične boli te asimptomatski prostatitis koji se slučajno dijagnosticira tijekom dijagnostike i liječenja drugih uroloških bolesti (11,12).

Dijagnoza sindroma prostatitisa se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza, međutim treba naglasiti da nema niti specifičnog kliničkog znaka niti specifičnog laboratorijskog testa za ovaj sindrom (11,12,22). Do sada su u primjeni bile razne klasifikacije, a temelj svake su klinički simptomi i znakovi bolesti, trajanje simptoma te prisutnost leukocita i bakterija u uzorcima mokraće i eksprimatu prostate (23,24).

Klinički simptomi i znakovi, trajanje simptoma, prisutnost leukocita i bakterija u selektivno uzimanim uzorcima mokraće i u eksprimatu prostate osnova su za podjelu unutar sindroma prostatitisa. Prema duljini trajanja kliničkih simptoma prostatitis je akutni ako simptomi traju kraće od 3 mjeseca, odnosno kronični ako su simptomi prisutni 3 mjeseca i duže (11,12,22-24).

Povijesno je prostatitis podijeljen u četiri kategorije (1, 11,12) :

1. akutni bakterijski prostatitis,
2. kronični bakterijski prostatitis,
3. nebakterijski prostatitis i
4. prostatodinija.

U pokušaju unapređenja klasifikacije, Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a, National Institute of Health (NIH), je 1995. godine donio slijedeću definiciju i klasifikaciju sindroma prostatitisa (Tablica 1) (25):

- I. Akutni bakterijski prostatitis (ABP)
- II. Kronični bakterijski prostatitis (CBP)
- III. Kronični prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli (CP/CPPS)
  - IIIa. Upalni oblik CP/CPPS
  - IIIb. Neupalni oblik CP/CPPS
- IV. Asimptomatski upalni prostatitis (AP)

Akutni bakterijski prostatitis (ABP) je akutna infekcija prostate i urotrakta koja traje manje od 3 mjeseca. Kronični bakterijski prostatitis (CBP) predstavlja perzistentnu bakterijsku infekciju prostate i urotrakta koja dovodi do rekurentnih infekcija urotrakta uzrokovanih identičnom bakterijom pri čemu simptomi traju dulje od 3 mjeseca (11,12).

**Tablica 1.** Klasifikacija sindroma prostatitisa/National Institute of Health SAD-a (25)

| <b>Kategorija</b>  | <b>Klinička slika</b>  | <b>B</b> | <b>U</b> |
|--|--|----------|----------|
| 1. Akutni bakterijski prostatitis  | Akutna infekcija prostate  | +        | +        |
| 2. Kronični bakterijski prostatitis  | Rekurentna infekcija prostate  | +        | +        |
| 3. Kronični nebakterijski prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli bez dokazive infekcije | <ul style="list-style-type: none"> <li>• upalni oblik s leukocitima u ejakulatu, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže</li> <li>• neupalni oblik bez leukocita u ejakulatu, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže</li> </ul> | -        | +        |
| 4. Asimptomatski upalni prostatitis  | Asimptomatska infekcija prostate<br>Histološki prostatitis u bioptičkom materijalu prostate i s leukocitima u ejakulatu, eksprimatu prostate i urinu nakon masaže  | -        | +        |

B = bakteriurija, U = upala  
(+) nazočna; (-) odsutna

Prema NIH podjeli termin "prostatitis" koristi se samo za akutni, kronični i rekurentni bakterijski prostatitis kod kojih su dokazani uzročnici upale. Za simptome "sindroma kronične zdjelične boli" koji su i najučestaliji ne zna se točno da li su te ako jesu, u kojoj su mjeri vezani za patologiju prostate (15,26,27). Prije početka bilo kojeg oblika liječenja bolesnike sa simptomima prostatitisa treba klinički svrstati u neku od kategorija sindroma prostatitisa i utvrditi etiologiju bolesnikovih tegoba (11,12,28).

NIH sustav klasifikacije temelji se na dokazu leukocita u mokraći, mikrobiološkog nalaza mokraće i eksprimata prostate dobivenih u pokusu „četiri čaše“ (27,29). Prema definiciji, i akutni i kronični bakterijski prostatitis uzrokovani su infekcijom prostate, međutim liječenje i jednog i drugog oblika bolesti zahtijeva ispravnu dijagnozu (30). O patogenezi kroničnog prostatitisa / sindroma kronične zdjelične boli, još uvijek postoje rasprave s obzirom da bolest može biti upalne, imunološke, anatomske, psihosomatske ili neurološke etiologije (11,12,31-33). Dijagnostiku dodatno otežava činjenica da dio bolesnika nema nikakvih tegoba, a da je u uzorcima tkiva ili eksprimatu prostate dokazana upala.

## **1.3. KLINIČKA SLIKA**

### **1.3.1 Akutni bakterijski prostatitis**

Akutni bakterijski prostatitis je onaj u kojeg klinički simptomi traju do 3 mjeseca, javlja se rijetko i čini manje od 1% svih slučajeva prostatitisa. Manifestira se burno, naglim početkom, kao akutno febrilno stanje koje zahtijeva brzo liječenje primjenom antibiotika. Klinički se javljaju simptomi upale urinarnog trakta (urgencija i disurija), upale prostate s bolovima u donjem dijelu trbuha, u leđima i međici s bolnim urgentnim mokrenjem, katkad i opstruktivnim poremećajima sve do retencije uz znakove sustavne infekcije (povišena tjelesna temperatura, zimica, tresavica i malaksalost). U nekih bolesnika ABP povezan je s nedavnim urogenitalnim manipulacijama (11,12,14). Digitorektalnim pregledom palpira se povećana, napeta topla i bolna prostata koja u nekim slučajevima može uzrokovati opstruktivne poremećaje mokrenja sve do retencije mokraće. Akutni bakterijski prostatitis može uzrokovati apsces prostate ili epididimitis, a najozbiljnija moguća komplikacija je sepsa. Na apsces prostate treba posumnjati ako usprkos liječenju antibioticima ne dođe do poboljšanja općeg stanja bolesnika. Smatra se da u 5 do 10% slučajeva akutni prostatitis može prijeći u kronični oblik (11,34).

Klinička dijagnoza akutnog prostatitisa postavlja se na temelju simptoma i znakova bolesti, a etiološka bakteriološkom obradom urina i krvi. Masaža prostate je kod akutnog bakterijskog prostatitisa kontraindicirana zbog izražene bolnosti i mogućeg širenja upale i nastanka bakterijemije (11,12,15).

### **1.3.2. Kronični bakterijski prostatitis**

Kronični bakterijski prostatitis čini 5-10% svih slučajeva prostatitisa i najčešći je uzrok rekurentnih infekcija mokraćnog sustava kod muškaraca (11,12,35). Simptomi upale prostate traju dulje od 3 mjeseca, a bolest se očituje dužim asimptomatskim razdobljima uz pojavu rekurentnih epizoda koje karakterizira bolnost, smetnje mokrenja ili seksualna disfunkcija. Bolesnik se žali na perinealnu, penilnu bol ili na bol u donjem dijelu leđa uz simptome povezane s mokraćnom cijevi i mokraćnim mjehurom kao što su učestalo, otežano, urgentno i noćno mokrenje, pečenje kod mokrenja uz pojavu tankog i isprekidanog mlaza

mokraće i uretralnog iscjetka. Javljaju se simptomi od strane prostate poput pritiska ili boli u medici ili preponama, napetosti u testisima, boli ili nelagode u donjem dijelu trbuha i leđa, anorektalne osjetljivosti, seksualne disfunkcije u smislu otežane erekcije, gubitka libida, bolne ejakulacije uz simptome u vidu slabosti i općeg algičkog sindroma. Povećani broj leukocita u sedimentu uzorka mokraće koji se uzme nakon masaže prostate ukazuje na upalnu bolest prostate. Nalaz bilo kojeg broja bakterija u uzorku mokraće uzetom nakon masaže, uz sterilan uzorak mokraće prije masaže ili bar jedanput viši logaritam broja bakterija u uzorku mokraće uzetom nakon masaže prostate nego u uzorku mokraće uzetom prije masaže ukazuju na bakterijski prostatitis (11,12,15). Između simptomatskih epizoda bolesti, mogu postojati razdoblja u kojima bolesnik nema nikakvih tegoba. Kod kroničnog bakterijskog prostatitisa česte su i rekurentne infekcije mokraćnog sustava, obično istim uzročnikom. Prostata je pri digitorektalnom pregledu obično normalna, a rjeđe bolna, tvrđa ili neravna (11,12,36).

### **1.3.3. Kronični prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli ( CP/CPPS)**

Kronični prostatitis ili sindrom kronične zdjelične boli čini veliku većinu, odnosno 80 do 90% svih slučajeva sindroma prostatitisa. Klinička slika ovog oblika prostatitisa može biti dosta raznolika (37). Bolesnici se najčešće žale na bol u anorektalnom i genitalnom području koja ponekad može zahvatiti i cijelo područje zdjelice (38,39). Mogu biti prisutni simptomi otežanog mokrenja kao što je tanak, isprekidan mlaz uz simptome nadražaja donjeg dijela mokraćnog sustava, slično simptomima kod benigne prostatične hiperplazije. Seksualna disfunkcija se obično očituje bolnom ili preuranjenom ejakulacijom te erektilnom disfunkcijom. Simptomi su prisutni najmanje 3 mjeseca unutar posljednjih 6 mjeseci uz posljedično značajno smanjenje kvalitete života bolesnika (11,40). Na temelju nazočnosti leukocita u eksprimatu prostate, spermi ili urinu nakon masaže prostate kronični prostatitis se dijeli na upalni i neupalni oblik (11,12,15).

### **1.3.4. Asimptomatski upalni prostatitis (AP)**

Asimptomatski upalni prostatitis (AP) čini 10% svih slučajeva sindroma prostatitisa. Radi se o prostatitisu bez simptoma, a s dokazanom upalom u tkivu prostate, eksprimatu prostate, uzorku mokraće dobivenom neposredno poslije masaže prostate ili ejakulatu. Najčešće se otkrije nalazom upalnih stanica u mokraći tijekom dijagnostičke obrade neplodnosti,

povišenih vrijednosti prostatičnog specifičnog antigena (PSA), patohistološkim pregledom dijelova prostate dobivenih biopsijom ili operativnim zahvatom u muškaraca bez simptoma upale prostate. Čest uzrok asimptomatskog upalnog prostatitisa su *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* (12,15,41).

U nekim slučajevima u bolesnika s prostatitisom potrebne su dodatne dijagnostičke pretrage: ultrazvučni pregled mokraćnog sustava, cistoskopija, citološka obrada mokraće, infuzijska urografija, urodinamske pretrage, rektoskopija, biopsija prostate, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija i transrektalni ultrazvuk (15).

## 1.4 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

### 1.4.1 Bakterijski prostatitis - akutni i kronični

Iako termin prostatitis označava upalu, samo 5-10% bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa ima dokazanu bakterijsku infekciju (42) dok se u 50% bolesnika nalazi povećani broj leukocita u eksprimatu prostate. Stoga se nalaz povećanog broja leukocita u eksprimatu prostate smatra najvažnijim čimbenikom za utvrđivanje upalnog procesa prostate (27).

Najčešći uzročnici akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa su tzv „tipične“ ili uobičajene bakterije koje se razmnožavaju u prostati, dokazuju se u eksprimatu prostate, a mogu uzrokovati i rekurentne upale mokraćnog sustava (43,44). Vodeći uzročnik je *Escherichia coli*, a slijede *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterococcus spp.* te nešto rjeđe *Pseudomonas aeruginosa*. Uloga gram-pozitivnih bakterija u etiologiji akutnog i kroničnog prostatitisa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (45). U zadnjih desetak godina provedena su istraživanja koja su dokazala povećan broj izolata gram-pozitivnih bakterija, poput *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.*, koagulaza-negativnog stafilokoka te nekih streptokoka (46,47). Međutim rezultati istraživanja koje su proveli Krieger i suradnici nisu u potpunosti potvrdili tu činjenicu (48).

Rjeđi, ali ne manje važni uzročnici bakterijskog prostatitisa su „atipični“ ili neuobičajeni uzročnici, kao što su *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* te neki anaerobi (11,49), virusi i gljivice, dok je *Trichomonas vaginalis* (50) jedini parazit koji se povezuje sa sindromom prostatitisa.

Dokaz ovih uzročnika, od koji su neki uzročnici spolno prenosivih bolesti, moguć je samo uz primjenu suvremenih dijagnostičkih metoda.

U etiološke čimbenike infektivnog granulomatoznog prostatitisa odnosno upalne bolesti prostate koju odlikuje stvaranje granuloma ubrajamo različite bakterije, gljivice, viruse i parazite, a najčešći su gljivice i *Mycobacterium tuberculosis*. Mikobakterijski prostatitis najčešće je posljedica sustavne tuberkuloze ili nastaje kao komplikacija *Bacillus Calmette-Guérin* imunoterapije koja se primjenjuje u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura (51).

Bez obzira na etiologiju sindroma prostatitisa, infekcija prostate može nastati:

1. Ascendentno, od infekcije mokraćne cijevi,
2. Refluksom inficiranog urina u prostatične vodove,
3. Prodorom bakterija iz rektuma (izravno ili limfogenim širenjem),
4. Hematogenim putem.

Prostata posjeduje nekoliko prirodnih obrambenih mehanizama protiv infekcije. Unutar prostate stvaraju se tvari s antibakterijskim djelovanjem koje pospješuje mehaničko ispiranje prostatičkog dijela uretre tijekom mokrenja i ejakulacije. Otežana drenaža sekreta iz distalnih duktusa ili refluks mokraće u tkivo prostate može uzrokovati upalu te stvaranje ožljaka ili kamenaca. Većina bakterijskih prostatitisa nastaje kao posljedica upale mokraćnih puteva (12,42). Rizični čimbenici za nastanak bakterijskog prostatitisa su striktura uretre, uretritis uzrokovan spolno prenosivim patogenima ili zahvati instrumentima u području urinarnog trakta poput transrektalne biopsije prostate (12,30). U akutnom prostatitisu bakterije se brzo razmnožavaju i dolazi do lokalnog odgovora koji zahvaća cijelu prostatu s posljedičnim narušavanjem integriteta prostatične kapsule, začepljenjem vodova i acinusa prostate bakterijama te nastankom edema cijele prostate (42).

Kronični bakterijski prostatitis razvija se kao fokalna bolest (12,52) s razbacanim žarištima upale koja često nemaju komunikaciju s vodovima prostate. Bakterije se obično nalaze unutar acinusa i vodova ili na stjenkama prostatičnih vodova, površini uvedenog katetera ili na kamencima u urotaktu. Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da se u prostatičnim acinusima tijekom kronične infekcije oko bakterija stvara biofilm tj. polisaharidna ovojnica. Patogeni mikroorganizmi stvaraju kolonije, a nastanak refrakternih infekcija prostate upravo je posljedica razvoja biofilma. Mikroskopskim pregledom vidljivo je da su bakterije uklopljene u polisaharidni matriks s dovoljnim dotokom kisika i hranjivih tvari

za održavanje njihove mikrobne aktivnosti i reprodukciju. Postojanje biofilma omogućava sporiji metabolizam patogena uz stvaranje enzima koji razgrađuju antibiotike, a nazočnost bakterija ili njihovih antigena unutar fokusa predstavlja stalan podražaj imunološkom sustavu s posljedičnim stvaranjem ožiljaka, taloženjem kalcija i formiranjem prostatolita. Razni provokacijski čimbenici poput hladnoće, vožnje biciklom, konzumiranja alkohola ili jakih začina mogu dovesti do izraženog imunološkog odgovora i nastanka kliničkih simptoma (5,11,12).

#### **1.4.2 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli**

Etiologija ovog oblika bolesti je često nepoznata. Još uvijek nije dokazano da li se radi samo o bolesti prostate ili su u patogenetski mehanizam uključeni i okolni organi i tkiva (22,53). Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli dijeli se u dvije skupine; upalni i neupalni oblik ovisno o nazočnosti leukocita u eksprimatu prostate tj. uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. Međutim, unatoč podjeli, simptomi upalnog i neupalnog sindroma se ne razlikuju (3).

U nastanku sindroma kroničnog prostatitisa/kronične zdjelične boli predloženo je nekoliko različitih patogenetskih mehanizama pri čemu se infekcija smatra bitnim etiološkim čimbenikom (54,55). Schaeffer i suradnici (56) su u nekih bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa PCR metodom (lančana reakcija polimerazom, od engl. *polymerase chain reaction*) pronašli različite prokariotske DNA sekvence što ukazuje na postojanje mikroorganizama koji su spororastući ili se kulturom kao uzročni čimbenici teško izoliraju, poput *Trachomonas vaginalis*, raznih gljivica i virusa ili „atipičnih bakterija“ (57).

Bolesnici sa sindromom kronične zdjelične boli često tijekom mokrenja imaju simptome funkcionalne opstrukcije (58). Zbog nedovoljne relaksacije vrata mokraćnog mjehura tijekom mokrenja dolazi do turbulencije i refluksa mokraće u prostatične vodove (59,60). Posljedica je kemijska upala prostate, otpuštanje medijatora upale te stimuliranje živčanih završetaka odgovornih za bolne podražaje. U nekim istraživanjima u sekretu prostate nađene su povišene vrijednosti upalnih uz snižene vrijednosti protuupalnih citokina što ukazuje na moguće postojanje autoimunih procesa u patogenezi kronične zdjelične boli (61,62). Također se smatra da bi u sindrom kronične zdjelične boli određenu ulogu mogla imati i uroepitelna disfunkcija (63).



Jedan od mogućih patogenetskih mehanizama ovog oblika sindroma prostatitisa je i neuropatska bol. Proces može biti potaknut infekcijom, traumom, autoimunim procesima ili disfunkcijom mokrenja odnosno bilo kojim čimbenikom koji uzrokuje upalu ili neurološko oštećenje u području prostate ili okolnih struktura kao što su dna zdjelice, mokraćni mjehur ili međica (11,64). Ako se u ranoj fazi ne započne odgovarajuće liječenje, nastaje podražaj perifernog i centralnog živčanog sustava i posljedična neuromuskularna disfunkcija dna zdjelice. Kada viši moždani centri počinju modulirati osjećaj boli, započinje ciklus kronične neuropatske boli. Osim nabrojenih etiopatogenetskih mehanizama dodatno se istražuje i uzročno- posljedična veza između kronične zdjelice boli i nekih bolesti kao što su kardiovaskularne, razne neurološke bolesti te psihijatrijske i infektivne bolesti (12,65).

### **1.4.3 Asimptomatski upalni prostatitis**

Asimptomatski upalni prostatitis je oblik sindroma prostatitisa bez izraženih simptoma. Bolesnici nisu svjesni upale ukoliko se bolest ne dijagnosticira dijagnostičkom obradom nekog drugog urološkog patološkog stanja. Procjenjuje se da trećina muškaraca s povišenim PSA ima asimptomatski upalni prostatitis kojeg nisu svjesni. Dijagnoza ovog oblika sindroma prostatitisa se najčešće postavlja kod bolesnika kojima se u dijagnostičke svrhe učini biopsija prostate ili su u kliničkoj obradi neplodnosti pri čemu se nađe prisutnost leukocita u urinu bez bakteriurije ili drugih znakova upale (12,66-68).

## **1.5 DIJAGNOZA**

### **1.5.1 Akutni bakterijski prostatitis**

Dijagnoza akutnog prostatitisa se postavlja na temelju simptoma i znakova bolesti i obično ne predstavlja veći dijagnostički problem. S obzirom da je bolest najčešće uzrokovana gram-negativnim uzročnicima, prisutnost bakterija i leukocita u srednjem mlazu mokraće povezana je s infekcijom prostate i mokraćnog mjehura (43). U dijagnostičkoj obradi potrebno je, radi isključenja retencije mokraće, učiniti transabdominalni ultrazvuk mokraćnog mjehura. Sumnja na apsces prostate potvrđuje se digitorektalnim pregledom i transrektalnim ultrazvukom, a ponekad je za potvrdu dijagnoze potrebno učiniti i kompjuteriziranu tomografiju ili magnetsku rezonanciju (11,12,69).

Prilikom digitorektalnog pregleda prostata je izrazito bolna, povećana i napeta. Radi boli se digitorektalni pregled izbjegava dok je masaža prostate kontraindicirana, radi moguće bakteriemije.

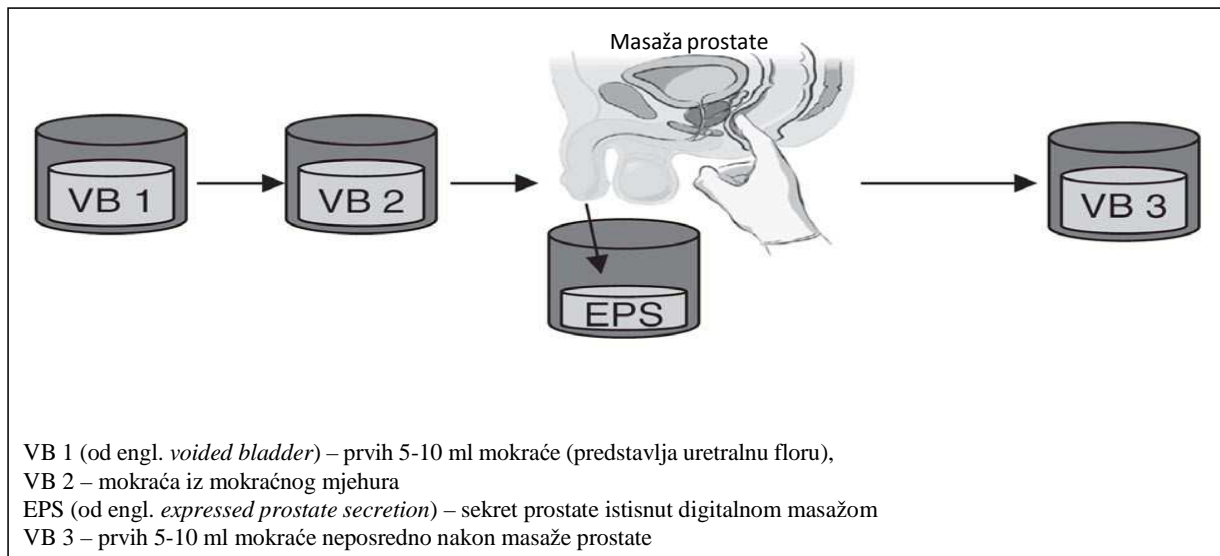
Kod bolesnika s akutnim prostatitisom u serumu se može utvrditi povišena vrijednost PSA (11,12,66). PSA je glikoprotein koji izlučuju epitelne stanice prostate, funkcionalno je proteaza i karakteristične su njegove povišene vrijednosti kod karcinoma prostate, benigne prostatične hiperplazije i akutnog prostatitisa. Nešto niže vrijednosti nalaze se nakon biopsije prostate, transuretralne resekcije ili mikrovalne termoterapije, a minimalno je povišen nakon digitorektalnog pregleda, masaže prostate ili transrektalnog ultrazvuka (70). Ako se kod bolesnika s akutnim prostatitisom dokaže povišena PSA vrijednost, pretragu je potrebno ponoviti nakon završenog liječenja, da bi se isključio karcinom prostate.

U 5-13% muškaraca s akutnim bakterijskim prostatitisom razvije se kronični bakterijski prostatitis (11,12).

### **1.5.2 Kronični bakterijski prostatitis**

Kronični bakterijski prostatitis je najčešći uzrok ponavljanih infekcija mokraćnog sustava kod muškaraca uz koje se često javljaju i rekurentne infekcije drugih dijelova mokraćnog sustava, obično istim patogenom (3,11,12). Nalaz prostate pri digitorektalnom pregledu nije karakterističan; prostata je obično posve normalna, a rjeđe je neravna, tvrđa ili bolna. Stoga je za postavljanje dijagnoze bitna izolacija uropatogena, koji je u visokoj koncentraciji nazočan u prostati. U tu svrhu se kao konačan laboratorijski test koristi pokus „četiri čaše“, kojeg su uveli i opisali Meares i Stamey (27). Test se sastoji u određivanju broja leukocita i kvantitativnim bakteriološkim kulturama tri mlaza mokraće i eksprimata prostate (slika 1.). Prvi mlaz mokraće (VB1 – voided bladder 1) je početnih 10 ml mokraćnog mlaza i predstavlja uretralni uzorak. Drugi mlaz mokraće (srednji mlaz) je uzorak iz mokraćnog mjehura (VB2 – voided bladder 2). Eksprimat prostate (EPS) kao treći uzorak dobiva se digitalnom masažom, a treći mlaz mokraće (VB3 – voided bladder 3) jest prvih 10 ml izmokrenih neposredno nakon masaže prostate. VB3 je četvrti uzorak i predstavlja prostatički mikrobiološki uzorak (27).

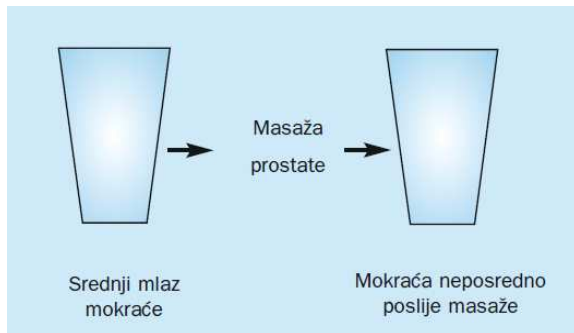
**Slika 1.** Pokus „četiri čaše“. Metoda sekvencijalnog uzimanja uzorka mokraće i eksprimata prostate [prilagođeno prema (71)]



Na upalnu prirodu bolesti upućuje nalaz od  $\geq 10$  leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate. Uzorak se centrifugira tijekom pet minuta na dvije tisuće okretaja u minuti i potom gleda mikroskopom pod velikim povećanjem (72,73). Kriterij za dijagnozu kroničnog bakterijskog prostatitisa je nalaz od  $\geq 10^3$  gram-negativnih ili  $\geq 10^4$  gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu nazočnost  $\geq 10$  leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem (74,75). Na dijagnozu kroničnog bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže, nego u prvom i srednjem mlazu mokraće (74).

Pokus „četiri čaše“ se u praksi pokazao skupim i kompliciranim. Kako bi se olakšala i pojednostavnila dijagnostika, često se u rutinskom radu izvodi pokus „dvije čaše“ ili modificirani Meares-Stamey test, kao jednostavnija i jeftinija metoda (slika 2). Ovom metodom se analiziraju samo dva uzorka mokraće; srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže prostate (37,52) i uzorak mokraće uzet neposredno nakon njene masaže. Nalaz povećanog broja leukocita u sedimentu uzorka mokraće dobivenog nakon masaže prostate uz nalaz bilo kojeg broja bakterija i sterilan uzorak mokraće prije masaže prostate znak je bakterijskog prostatitisa. Značajna bakteriurija u oba uzorka mokraće označava istodobno postojanje bakterijskog prostatitisa i cistitisa (11,12,27,71).

**Slika 2.** Pokus „dvije čaše“



Upalne prirodu bolesti mogu potvrditi i nalazi ceruloplazmina, frakcije C3 komplementa, leukocitne esteraze i elastaze, interleukina 8 u uzorcima, ali se te pretrage ne koriste u rutinskoj dijagnostici kroničnog bakterijskog prostatitisa (76,77).

### 1.5.3 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli

Za procjenu težine simptoma kod sindroma prostatitisa u primjeni su različiti upitnici, od kojih se najčešće primjenjuje upitnik kojeg je preporučio Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a tzv. NIH-CPSI upitnik (od engl. *National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index*) (78) (Prilozi 10.4, str. 85). Ovaj upitnik sadrži devet pitanja koja su podijeljena u tri skupine. Prva skupina pitanja odnosi se na bol ili nelagodu, odnosno na njenu lokalizaciju, težinu i učestalost. Druga skupina odnosi se na smetnje mokrenja koje mogu biti nadražajne ili opstruktivne, a treća skupina pitanja usmjerena je na utjecaj postojećih simptoma na kvalitetu života. Istraživanja su pokazala da je kvaliteta života ovih bolesnika slična doživljaju kvalitete života bolesnika s akutnim srčanim infarkt, nestabilnom *anginom pectoris* ili aktivnom Crohn-ovom bolešću (21,79). Ukupna ocjena NIH-CPSI upitnika omogućuje procjenu težine postojećih tegoba prije i nakon liječenja (79-81).

U dijagnostici kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli ne postoji zlatni standard. Simptomi koji upućuju na kroničnu zdjeličnu bol kod muškaraca bez dokazane infekcije upućuju na dijagnozu ovog entiteta. Da bi se sa sigurnošću isključio kronični bakterijski prostatitis i razlikovali upalni od neupalnog oblika kroničnog prostatitisa / sindroma kronične zdjelične boli najčešće se koristi pokus „četiri čaše“ (27). Međutim već se i pokusom „dvije čaše“ (82) s 95% točnošću mogu razlikovati kronični bakterijski prostatitis te upalni i neupalni oblik kroničnog prostatitisa / sindroma kronične zdjelične boli kao što je prikazano u tablici 2.

**Tablica 2.** Interpretacija pokusa „dvije čaše“

| NIH kategorija                              | Nalaz mokraće              | Uzorak mokraće prije masaže prostate                      | Uzorak mokraće nakon masaže prostate                          |
|---|----------------------------|---|---|
| Kategorija II.<br><b>CBP</b>                | Mikroskopski nalaz mokraće | Poneki leukocit   | $\geq 10$ leukocita u vidnom polju                            |
|   | Urinokultura               | Moguć pozitivan nalaz urinokulture tipičnim uropatogenima | Pozitivan nalaz urinokulture tipičnim uropatogenima           |
| Kategorija III.a<br><b>CP/CPPS upalni</b>   | Mikroskopski nalaz mokraće | Poneki leukocit   | $\geq 10$ leukocita u vidnom polju                            |
|   | Urinokultura               | Negativan nalaz   | Negativan nalaz urinokulture ili dokaz atipičnih uzročnika    |
| Kategorija III.b<br><b>CP/CPPS neupalni</b> | Mikroskopski nalaz mokraće | Poneki leukocit   | $< 10$ leukocita u vidnom polju                               |
|   | Urinokultura               | Negativan nalaz   | Negativan nalaz urinokulture / bez dokaza atipičnih uzročnika |

NIH - National Institute of Health (Državni zavod za zaštitu zdravlja)

CPB - Kronični bakterijski prostatitis

CP/CPPS - Kronični prostatitis ili sindrom kronične zdjelične boli

Bolesnici s upalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije („nebakterijski prostatitis“) imaju upalni nalaz, tj. nalaz od  $\geq 10$  leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate. Uzorak se centrifugira tijekom pet minuta na dvije tisuće okretaja u minuti i gledanja pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija bolesti (3,11,12,15).

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije („prostatodonija“) nemaju upalnog nalaza u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. U tih se bolesnika primjenom najsuvremenijih mikrobioloških ili molekularnih metoda ne mogu dokazati uzročnici prostatitisa (3,11,12,22).

Ukoliko postoji sumnja na opstruktivne smetnje mokrenja treba osigurati urodinamsko ispitivanje (ispitivanje tlaka i protoka) (83). Rutinska primjena cistoskopije, kompjutorizirane tomografije ili magnetske rezonancije prostate se ne preporuča (84).

#### **1.5.4 Asimptomatski upalni prostatitis**

Asimptomatski upalni prostatitis se može dijagnosticirati kod bolesnika koji nemaju nikakvih simptoma od strane genitourinarnog sustava. Ti se bolesnici najčešće javljaju urologu radi povišenih vrijednosti PSA (12,66) zbog čega je potrebno učiniti biopsiju prostate da bi se isključilo postojanje karcinoma prostate (67). Asimptomatski upalni prostatitis dijagnosticira se također i kod muškaraca koji se obrađuju radi neplodnosti (15,68), koji imaju  $\geq 10$  leukocita u eksprimatu prostate i negativnu urinokulturu. S obzirom da su bolesnici s asimptomatskim upalnim prostatitisom prema definiciji bez tegoba, ovaj entitet obično nema kliničkog značenja i uglavnom se ne liječi. Liječenje je indicirano preoperativno u slučajevima potvrđenog karcinoma prostate ili benigne prostatične hiperplazije te kod dokazane upale u neplodnih, inače zdravih muškaraca (11,12,71).

### **1.6 LIJEČENJE**

Općenito izbor antibiotske terapije i duljina liječenja sindroma prostatitisa ovisi o težini kliničke slike i duljini trajanja simptoma. Kod bolesnika s bakterijskim oblicima prostatitisa koristi se antimikrobno liječenje (85,86), međutim kako u tu skupinu spada samo 5-10% svih oblika prostatitisa, značajno veći problem predstavlja liječenje bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa tj. kronične zdjelične boli.

Bolesnici s akutnim ili kroničnim bakterijskim prostatitisom liječe se ciprofloksacinom, azitromicinom, metronidazolom ili doksiciklinom primijenjenim kao monoterapija ili u kombinaciji (11,12,87-89). U alternativnoj terapiji se koriste cefalosporini, amoksicilin, koamoksiklav i aminoglikozidi. Duljina liječenja je 4-6 tjedana (88,90). Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazanog uzročnika se liječe 2 tjedna samo ciprofloksacinom uz alfa blokator, inhibitor alfa reduktaze i antiupalne lijekove (11,12,89). Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli s dokazanim uzročnikom liječe se ciljanim antibiotikom u trajanju dva do četiri tjedna. Svim bolesnicima sa sindromom prostatitisa se preporučuje izbjegavanje alkohola, gaziranih pića, jakih začina, vožnje biciklom, izbjegavanje hladnoće i sjedenja na hladnom (11,12,27,91).

Procjenu djelotvornosti primijenjenog liječenja trebalo bi provoditi u svih bolesnika i to praćenjem kliničkih simptoma i znakova bolesti te laboratorijskom kontrolom mokraće i eksprimata prostate 4-6 tjedana te 6 mjeseci nakon završenog antimikrobnog liječenja (11,12).

### 1.6.1 Akutni bakterijski prostatitis

Bolesnike s akutnim bakterijskim prostatitisom je često, zbog značajno poremećenog općeg stanja i potrebe parenteralnog liječenja, potrebno hospitalizirati. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici s ABP-om moraju barem u prvo vrijeme mirovati kako se infekcija ne bi proširila na susjedne organe. Antimikrobna terapija započinje se empirijski, a nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, liječenje se po potrebi prilagođava. S obzirom da je narušen integritet kapsule prostate, antibiotik brzo ulazi u prostatično tkivo te se za empirijsko liječenje preporučuju beta-laktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol (30). S obzirom da duljina liječenja nije standardizirana, preporuča se liječenje najmanje 2 do 4 tjedna (92) (Tablica 3). Učestalost rekurentnih infekcija kod akutnog bakterijskog prostatitisa je 5-13% (11,12).

**Tablica 3.** Liječenje akutnog bakterijskog prostatitisa

|   | <b>LJJEKOVI</b>                              | <b>PUT PRIMJENE/ OPASKA</b>   |
|---|--|---|
| <b>PRVI IZBOR AL</b>  | 3. generacija cefalosporina ± aminoglikozidi | Parenteralno 7 – 10 dana, pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnih 2 – 4 tjedna |
|   | Ureidopenicilini + inhibitori betalaktamaza  |   |
|   | Aminopenicilini + inhibitori betalaktamaza   |   |
|   | Fluorokinoloni (Ciprofloxacin, Levofloxacin) |   |
| <b>DRUGI IZBOR AL<br/>KOD REZISTENCIJE I<br/>PREOSJETLJIVOSTI</b> | Karbapenemi                                  | Parenteralno 7 – 10 dana, pa prijelaz na oralne fluorokinolone daljnih 2 – 4 tjedna |
|   | Kotrimoksazol                                | Parenteralno/Oralno 2 – 3 tjedna  |
| <b>LJJEKOVI U<br/>KOMBINACIJI S AL</b>                            | Alfa-blokatori                               | Oralno, 4 tjedna<br>Po potrebi uretralni ili suprapubični kateter                   |
|   | Nesteroidni anti-upalni lijekovi             | Oralno/ ovisno o težini simptoma  |

AL = antimikrobni lijek

Ukoliko je ultrazvučnom pretragom utvrđeno postojanje rezidualnog urina primjenjuju se i blokatori  $\alpha$ -receptora, a ako prostatitis uzrokuje retenciju mokraće potrebno je postaviti suprapubični kateter (93). Liječenje akutnog apscedirajućeg prostatitisa je kirurško, incizijom i drenažom (11,12).

### **1.6.2 Kronični bakterijski prostatitis**

U liječenju kroničnog bakterijskog prostatitisa preporuča se primjena antimikrobnih lijekova u trajanju 4 do 8 tjedana, a često i do 6 mjeseci (94). Izbor lijeka ovisi o vrsti dokazanog ili očekivanog uzročnika, o njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti ali i o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka (95). Za prolazak lijeka kroz intaktnu prostatičnu kapsulu te ulazak u kronično promijenjenu prostatu, lijek mora biti neioniziran u plazmi, a s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate, ne smije biti vezan na proteine plazme i mora biti topljiv u lipidima (96). U kroničnom prostatitisu pH prostate, koji je normalno niži od pH plazme, raste i mijenjaju se uvjeti za ionizaciju lijeka i njegov prolazak kroz prostatičnu kapsulu. Stoga su, s obzirom da imaju osobine i kiselina i baza, pa bez obzira na različite pH vrijednosti u prostati mogu dosezati potrebne terapijske vrijednosti, fluorokinoloni lijek prvog izbora u liječenju kroničnog bakterijskog prostatitisa (5). Ako je uzročnik rezistentan na fluorokinolone, preporuča se liječenje kotrimoksazolom tijekom najmanje 3 mjeseca (97,98). Liječenje kroničnog klamidijskog prostatitisa i kroničnog prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama, kao nerijetkih uzročnika kroničnog prostatitisa, najčešće se provodi azitromicinom indiciranim radi svoje antiupalne i imunomodulatorne aktivnosti, te djelovanja na bakterijski biofilm, a koji se primjenjuje u obliku pulsne terapije svakih 7-10 dana u dozi 1-1,5 g tjedno, tijekom četiri ili više tjedana ili doksiciklinom u trajanju 4 do 6 tjedana (11,12,99) (Tablica 4). Ne treba zaboraviti da istodobno treba liječiti i spolnu partnericu/partnera.

U svrhu prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava može se primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna profilaksa niskim dozama fluorokinolona, nitrofurantoina ili kotrimoksazola, najmanje 6 mjeseci ili intermitentno liječenje koje se započinje kod pojave prvih novih kliničkih simptoma bolesti (11,12).

Radi bolje difuzije antimikrobnog lijeka kroz prostatičnu kapsulu ponekad se primjenjuje i mikrovalna termoterapija prostate (100).



Kirurško liječenje predstavlja zadnji izbor (101). Kod bolesnika s upornim simptomima rekurentnih infekcija ponekad se radi uklanjanja većih žarišta prostatičnog tkiva primjenjuje transuretralna resekcija prostate. No, prije operacije, bolesnika svakako treba upozoriti na mogući izostanak očekivanog rezultata kao i moguće komplikacije u vidu inkontinencije mokraće i/ili impotencije (11,12,91,92).

**Tablica 4.** Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa

|   | <b>LIJEKOVI</b>  | <b>PUT PRIMJENE/ OPASKA</b>  |
|---|--|--|
| <b>PRVI IZBOR AL</b>  | Fluorokinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina)                   | Oralno/ 4 – 6 tjedana  |
| <b>DRUGI IZBOR AL<br/>KOD REZISTENCIJE I<br/>PREOSJETLJIVOSTI</b> | Trimetoprim  | Oralno/ 4 tjedna   |
|   | Kotrimoksazol  | Oralno/ 4 – 6 tjedana  |
|   | Makrolidi<br>(azitromicin)                                       | Oralno/ 4 – 6 tjedana<br>Moguća i korisna primjena u kombinaciji s fluorokinolonima, Azitromicin 500 mg na dan, samo u prva tri dana svakog tjedna liječenja |
|   | 3. generacija cefalosporina oralno ± aminoglikozidi parenteralno | 2 – 3 tjedna   |
| <b>LIJEKOVI U<br/>KOMBINACIJI S AL</b>                            | Alfa-blokatori   | Oralno/ 4 tjedna, 3 – 6 mjeseci  |
|   | Nesteroidni anti-upalni lijekovi                                 | Oralno/ 2 – 4 tjedna   |
|   | Steroidni anti-upalni lijekovi                                   | Oralno/ ovisno o težini simptoma   |
|   | Biljni ekstrakti   | Oralno/ više mjeseci   |

AL = antimikrobni lijek

### 1.6.3 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli

Iako većina muškaraca sa sindromom prostatitisa nema bakterijsku etiologiju bolesti, već se desetljećima tradicionalno u kliničkoj praksi primjenjuje antimikrobno i protupalno liječenje (11,12,71,93).

Suvremene smjernice terapijskog pristupa razlikuju se od „klasičnog“ liječenja. Treba naglasiti da djelotvornog i brzog liječenja nema te da je cilj liječenja ublažavanje simptoma bolesti, a u tu svrhu koriste se različite vrste liječenja: antimikrobno liječenje, blokatori  $\alpha$ -receptora, antiflogistici i mišićni relaksansi, fitoterapija, hormoni i kirurško liječenje (11,12,71) (Tablice 5 i 6).

**Tablica 5.** Liječenje upalnog oblika kronične zdjelične boli

| <b>LIJEKOVI/ FIZIKALNA TERAPIJA</b>   | <b>PUT PRIMJENE/ OPASKA</b>   |
|---|---|
| Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) | Oralno/ 2 tjedna<br>Kod kliničkog poboljšanja produljiti na 4 tjedna        |
| Blokatori-alfa receptora  | Oralno/ 3 – 6 mjeseci i dulje   |
| Nesteroidni anti-upalni lijekovi  | Oralno/ 1 – 3 mjeseca<br>Moguća kombinacija s masažom prostate svaki tjedan |
| Biljni ekstrakti  | Oralno/ više mjeseci  |
| Sulbutamine (400 mg/ dan)   | Oralno/ 4 mjeseca   |
| Liofilizirani bakterijski lizat <i>E.coli</i>                                 | Oralno/ 3 mjeseca   |
| Masaža prostate – tjedno  | 1 – 3 mjeseca   |

**Tablica 6.** Liječenje neupalnog oblika kronične zdjelične boli

| <b>LJJEKOVI/ FIZIKALNA TERAPIJA</b>   | <b>PUT PRIMJENE/ OPASKA</b>      |
|---|----------------------------------|
| Alfa-blokatori  | Oralno/ 3 – 6 mjeseci            |
| Empirijska antimikrobna terapija (fluorokinoloni, kotrimoksazol, doksiciklin) | Oralno/ 2 tjedna                 |
| Niske doze benzodiazepina (Diazepam, 2 mg/ dan; Clonazepam 0,5 mg/ dan)       | Oralno/ 3 – 6 mjeseci            |
| Antidepresivni lijekovi (Sertralin 5 mg/ dan)                                 | Oralno/ 4 – 8 tjedana            |
| Inhibitori 5-alfa reduktaze   | Oralno                           |
| Inhibitori 5-fosfodiesteraze  | Oralno                           |
| Nesteroidni anti-upalni lijekovi  | Oralno/ 2 – 4 tjedna             |
| Termoterapija   | Prema specijalističkom protokolu |
| Akupunktura   | Prema specijalističkom protokolu |
| Izvantjelesna magnetska inervacija  | Prema specijalističkom protokolu |
| Masaža prostate – tjedno  | 1 – 3 mjeseca                    |
| Biljni ekstrakti  | Oralno/ više mjeseci             |

#### **1.6.4 Asimptomatski upalni prostatitis**

U većine muškaraca liječenje nije potrebno. Antimikrobno se liječenje provodi prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičkom hiperplazijom ili karcinomom prostate u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se nadalje u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom, te ako je uzročnik *C.trachomatis* (1,11,12,14).

## **1.6.5 Metode liječenja sindroma prostatitisa**

### **1.6.5.1 Antimikrobno liječenje**

Fluorokinoloni su lijek prvog izbora za liječenje akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa, a izlječenje se može očekivati kod 65% bolesnika (102). Iako bolesnici sa sindromom kronične zdjelčne boli nemaju dokazanog uzročnika bolesti, u oko polovice se može očekivati poboljšanje nakon primjene fluorokinolona (103). Zbog toga većina urologa ako simptomi bolesti ne traju dugo te ako bolesnici nisu bili prethodno višekratno liječeni različitim metodama preporuča liječenje fluokorinolonom ili kotrimoksazolom 4 do 6 tjedana (11,12,102), pri čemu se antimikrobna terapija prekida ukoliko nakon dva tjedna liječenja nema poboljšanja (103). Kod bolesnika s izraženim simptomima kroničnog bakterijskog prostatitisa s dva ili više relapsa bolesti u posljednjih 12 mjeseci može se koristiti kombinirana parenteralna terapija intravenoznom primijenjenom azitromicina (500 mg / dan) i ciprofloksacina (800 mg / dan) tijekom tri dana, nakon čega se liječenje nastavlja peroralnom primjenom ciprofloksacina (1 g / dan) tijekom 25 dana (104).

### **1.6.5.2 Blokatori $\alpha$ -receptora**

Blokatori  $\alpha$ -receptora odnosno selektivni blokatori  $\alpha_1$  receptora, koji se nalaze u glatkom mišiću prostate, koriste se kod bolesnika kod kojih su izražene opstruktivne smetnje mokrenja, obično tijekom 6 mjeseci (105). Tri randomizirane, kontrolirane studije kojima su istraživana djelovanja tamsulosina (106), terazosina (107) i alfuzosina (108) pokazala su značajno statističko i kliničko poboljšanje u ispitivanih bolesnika nakon njihove primjene. Kao i nakon primjene antimikrobnog liječenja, bolji rezultati se očekuju kod bolesnika kod kojih tegobe traju kraće te kod kojih prethodno bolest nije liječena (109).

### **1.6.5.3 Antiflogistici i mišićni relaksansi**

Nesteroidni antiupalni lijekovi blokiraju sintezu prostaglandina i stoga je njihova primjena indicirana u bolesnika kod kojih je bol vodeći simptom (110). Ukoliko su tegobe izraženije, za analgeziju su katkad potrebni i narkotici (111). Od mišićnih relaksansa najboljim se pokazao diazepam, a ponekad se u liječenje mogu uključiti i antidepresivi, osobito triciklički antidepresivi (112).

#### **1.6.5.4 Fitoterapija**

U Europi i Aziji, u prevenciji i liječenju smetnji donjeg dijela mokraćnog sustava često se koristi fitoterapija različitim pripravcima biljnog porijekla (113). Njihova učinkovitost u smislu poboljšanja iritativnih i opstruktivnih tegoba, potvrđena je u više istraživanja, međutim za potvrdu definitivne učinkovitosti potrebna su daljnja klinička ispitivanja. U primjeni su ekstrakti biljnog porijekla dobiveni iz plodova, sjemenki, korijena ili kore različitih biljaka, ali najviše je *in vitro* eksperimentalnih istraživanja provedeno s američkom patuljastom palmom (*Serrenoa repens*). Spominju su različiti mehanizmi djelovanja, no naglasak je na tri mehanizma: inhibicija enzima 5 $\alpha$ -reduktaze, djelovanje na čimbenike rasta te protuupalni i protuproliferacijski učinak (114).

#### **1.6.5.5 Hormoni**

Hormonskim liječenjem može se pokušati zaustaviti djelovanje testosterona na prostatu. Pokazalo se da inhibitori 5 $\alpha$ -reduktaze, primjerice finasterid smanjuje žljezdanu komponentu, a na taj način se povećava protok mokraće i djelomično se ublažavaju tegobe, osobito opstruktivne (115).

#### **1.6.5.6 Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje se rijetko provodi, a preporuča bolesnicima koji ne reagiraju na bilo koji prethodno navedeni način liječenja. Najčešće se koriste transuretralna ablacija ili transuretralna mikrovalna termoterapija, dok se transuretralna resekcija prostate i klasična prostatektomija izbjegavaju, s obzirom da nema dovoljno podataka o njihovom terapijskom učinku (116).

## **1.7 KONTROVERZE U MIKROBIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI SINDROMA PROSTATITISA**

### **1.7.1 Pokus "dvije čaše" ili pokus "četiri čaše"?**

Stamey je 1965. godine u dijagnostiku sindroma prostatitisa uveo metodu koja omogućava diferencijalnu dijagnozu između infekcije uretre i infekcije prostate. Metoda se temelji na kvantitativnom određivanju broja bakterija u različitim frakcijama mokraće: uretralnog urina (prvi mlaz mokraće VB1) urina iz mokraćnog mjehura (VB2), i mokraće koja se dobije nakon masaže prostate (VB3) (27). Kasnije su Meares i Stamey (27) u dijagnostiku sindroma prostatitisa uveli i kulturu eksprimata prostate (EPS). Mobley (117) je već 1975. godine pokazao da je kultura ejakulata u kombinaciji s kulturama frakcije urina korisna u dijagnostici prostatitisa što su kasnije potvrdili i drugi autori (118-120).

Spomenuta Meares i Stamey se metoda „četiri čaše“ smatra standardnim testom za dijagnostiku i lokalizaciju patogena u infekcijama donjeg mokraćnog sustava (121,122). Premda je ova dijagnostička široko prihvaćena, McNaughton Collins i sur. (122) su utvrdili da tek 20% urologa u rutinskoj praksi primjenjuje metodu „četiri čaša“ na način kako su je opisali Meares i Stamey (27,122). U dijagnostici kroničnog prostatitisa, 47% urologa primjenjuje ga povremeno, a 33% nikada. I drugi autori iznijeli su slične podatke Nickel (123) i sur utvrdili su da samo trećina urologa koristi test „četiri čaše“. Drugi autori došli su do sličnih podataka (123-126). Moon je iznio da ga primjenjuje 45% urologa (124), a De La Rossette i sur 50% (125). Razlozi koji se navode za neizvođenje ovog testa jest njegova nedovoljna osjetljivost zbog relativno visokog broja lažno negativnih rezultata te poteškoće u njegovoj interpretaciji. Uz to test je skup, a njegovo izvođenje je prilično neugodno za bolesnika (123).

Ovi razlozi doveli su do potrebe za primjenom jednostavnije dijagnostičke metode koja je prihvatljivija za bolesnika, ne umanjuje osjetljivost testa, a istovremeno smanjuje trošak postupka. Kao alternativa predložen je pojednostavljeni test „dvije čaše“ koji se temelji na uzimanju urina prije masaže prostate (VB2) i uzorku mokraće dobivenom neposredno poslije masaže prostate (VB3) (82, 127-130). S obzirom na to da se 30% ukupnog volumena ejakulata stvara u prostati ejakulat bi trebao predstavljati reprezentativni uzorak koji daje uvid u funkcionalnu sposobnost prostate kao i njezine promjene. Mobley je još prije

više od 35 godina predložio primjenu kulture sjemena ili cjelokupnog ejakulata u dijagnostici sindroma prostatitisa, ali djelotvornost te dijagnostičke metode još je uvijek predmet rasprave (117).

### 1.7.2 Mikrobiološka dijagnostika ejakulata

Osim uzimanja sekvencijskih uzoraka mokraće i ekprimata prostate, neki su autori u dijagnostici sindroma prostatitisa predložili istovremeni pregled ejakulata. Mobley je prije više od 35 godina među prvima predložio kulturu ejakulata, a u prethodnom desetljeću je nekoliko autora objavilo radove koristeći ovu metodu, no o njoj se učinkovitosti još uvijek vode rasprave (117-120,131). Nickel i sur su pokazali, pozivajući se na rezultate istraživanja koje je provelo National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (NIH-CPCRN), da se nije uspjela pokazati signifikantna razlika u detekciji bakterija u kulturi ejakulata bolesnika s kroničnim prostatitisom / sindromom kronične zdjelične boli u usporedbi s asimptomatskim ispitanicima bez kliničkog dokaza ovog oblika sindroma prostatitisa (132). U ispitivanju provedenom na 40 muškaraca s kroničnim bakterijskim prostatitisom uzrokovanim *Escherichia coli*, Weidner i suradnici su demonstrirali da se kulturom ejakulata može identificirati signifikantna bakteriospermija u samo 50% uzoraka ejakulata spomenutih ispitanika (84). Ovo je bio razlog da se kultura ejakulata ne preporučuje kao dijagnostička metoda prvog izbora u muškaraca sa sumnjom na kronični bakterijski prostatitis (28,84).

S druge strane, Budia i sur. su objavili rezultate studije provedene na 895 bolesnika koji su zadovoljili kriterije za postavljanje dijagnoze kroničnog prostatitisa / sindroma kronične zdjelične boli kojima su pokazali da uzorak ejakulata ima veću osjetljivost od uzorka ekprimata prostate u dijagnozi kroničnog bakterijskog prostatitisa, tako da primjena kulture i mikrobiološke analize ejakulata može povećati broj bolesnika u kojih se dijagnosticira bakterijska bolest i na taj način smanjiti broj bolesnika koji bi se "per exclusionem" svrstali u kategoriju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli CP/CPPS (120). Magri i suradnici su utvrdili da, uzimajući uzorak ejakulata kao petu komponentu metode „pet čaša“ (odnosno „četiri čaše“ plus uzorak ejakulata), kultura i analiza ejakulata mogu nadopuniti tradicionalne metode „četiri čaše“ ili „dvije čaše“ jer se na taj način smanjuje broj lažno negativnih nalaza odnosno povećava broj otkrivenih patogena i tako više bolesnika svrstava u kategoriju kroničnog bakterijskog prostatitisa (118).

Analiza i kultura ejakulata se zasad "prepušta slobodnom izboru" kao što je utvrđeno na sastanku NIH-CPCRN (Chantilly, SAD, 26. ožujka 2002.) odnosno ova metoda navodi se kao moguća dijagnostička opcija i "preporučuje se u odabраниh bolesnika" prema International Giessen Consensus-u (Giesen, Njemačka, rujan 2002.) (133). Prije nekoliko godina Magri i sur. su objavili rezultate retrospektivne analize u kojoj su utvrdili da dodatak analize ejakulata tradicionalnom testu „dvije čaše“ i „četiri čaše“ može povećati osjetljivost dijagnostike tradicionalnih uropatogena (TU) (118).



## **2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA**

Zbog kontroverznih rezultata dosadašnjih istraživanja te važnosti problema, postoji potreba za provođenjem ovakvog ispitivanja sa sljedećim ciljevima:

#### OPĆI CILJ:

- Istražiti koliko se češće dokazuje etiologija sindroma kroničnog prostatitisa ukoliko se prisutnost tradicionalnih uzročnika prostatitisa uz test „četiri čaše“ istražuje i mikrobiološkom dijagnostikom ejakulata.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

- odrediti učestalost tradicionalnih uzročnika prostatitisa u eksprimatu prostate ili mlazu mokraće izmokrenom neposredno nakon masaže prostate te ejakulatu bolesnika sa sindromom prostatitisa
- utvrditi ima li test „četiri čaše“ veću osjetljivost od testa „dvije čaše“ te ima li test „pet čaša“ veću osjetljivost od testa „četiri čaše“

#### ZNANSTVENI DOPRINOS

Znanstveni doprinos ovog doktorskog rada je u bitnoj dopuni znanja o racionalnoj dijagnostici sindroma prostatitisa, s obzirom da su istraživanja u ovom području relativno malobrojna, a njihovi rezultati kontroverzni.

### **3. HIPOTEZA**

Mikrobiološka analiza ejakulata na tradicionalne uzročnike poboljšava dijagnostiku kroničnog prostatitisa.

## **4. ISPITANICI I METODE**

## **4.1 OPĆI PODACI**

### Mjesto ispitivanja

Ambulanta za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" Zagreb.

Ovo je istraživanje dio istraživanja koje se provodi u sklopu znanstvenog projekta br. 143 - 1080002-0050 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom "Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa" te projekta Nacionalne zaklade za znanost, visoko školstvo i tehnološki razvoj Republike Hrvatske „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" 15. prosinca 2011. godine. i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### Vrijeme ispitivanja

Od 2009. do 2013. godine.

### Vrsta istraživanja

Prospektivno istraživanje.

## **4.2 ISPITANICI**

U ovo istraživanje bilo je uključeno 107 punoljetnih muških ispitanika bolesnika starijih od 20 godina koji su u Ambulantu za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ došli sa sindromom kroničnog prostatitisa. Bolesnici su se žalili na prisutnost jednog ili više od sljedećih simptoma:

1. uretralni simptomi tj. simptomi od strane mokraćne cijevi i mjehura (učestalo, otežano, urgentno i noćno mokrenje, osjećaj pečenja kod mokrenja, tanak, isprekidan mlaz mokraće, uretralni iscjedak);
2. simptomi od strane prostate - prostatički simptomi (bol ili nelagodnost u donjem dijelu trbuha i leđa, pritisak, bol ili napetost u međici, preponama, testisima ili u području penisa, anorektalna osjetljivost);
3. seksualni simptomi i poremećaji (erektna disfunkcija, gubitak libida, bol za vrijeme ili nakon ejakulacije) te
4. ostali simptomi (slabost, opći algički sindrom).

### Dijagnostički kriteriji za pojedine kategorije sindroma prostatitisa

Kriteriji uključenja za kronični bakterijski prostatitis bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa u trajanju duljem od 3 mj
- nalaz od  $\geq 10$  leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate (EPS), uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate (VB3) ili ejakulata (E) nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem
- nalaz od  $\geq 10^3$  gram-negativnih ili  $\geq 10^4$  gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate (ESP), u mililitru mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3) ili mililitru ejakulata (E)
- nalaz od 10 ili više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate, uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3) te ejakulatu (E) u odnosu na nalaz prvog i srednjeg mlaza mokraće (VB1 ili VB2).

Kriteriji uključenja za upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli/nebakterijski prostatitis bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od  $\geq 10$  leukocita u sedimentu centrifugiranog eksprimata prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate te ejakulatu
- odsutnost mogućih bakterijskih uzročnika prostatitisa u eksprimatu prostate (ESP), uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3) te ejakulatu (E).

Kriteriji uključenja za neupalni oblik kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- odsutnosti ili nalaz od  $< 10$  leukocita u sedimentu centrifugiranog eksprimata prostate (ESP), uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3) ili ejakulata (E)
- odsutnost svih mogućih uzročnika prostatitisa u eksprimatu prostate (ESP) ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate (VB3) te ejakulatu (E).

### Kriteriji za neuključenje:

- akutni bakterijski prostatitis ili akutna infekcija mokraćnog sustava
- prisutnost kliničkih simptoma < 3 mj
- prisutnost urinarnog katetera, cistostome ili ureterostome
- benigna prostatična hiperplazija ili karcinom prostate
- prethodni kirurški zahvat prostate, makrolitijaza ili opsežna fibroza prostate
- uzimanje antibiotika do dva tjedna prije početka ispitivanja.
- bolesnici s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom (AST i/ili ALT dvostruko viši od gornje referentne vrijednosti)
- kronična dijareja ili drugo gastrointestinalno patološko stanje koje može utjecati na apsorpciju lijekova
- dokaz miješane infekcije potvrđene u eksprimatu prostate i trećem mlazu mokraće

Prije uključivanja u ovo istraživanje svaki je ispitanik bio upoznat s ciljem, metodama, svrhom i mogućim rizicima ispitivanja, te je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

### **4.3 METODE ISTRAŽIVANJA**

Svim bolesnicima koji su ispunili kriterije za uključenje i koji su potpisali informirani pristanak uzeta je detaljna anamneza koja je uključivala podatke o spolnom ponašanju i zdravstvenom stanju partnerice/partnera. Svaki bolesnik ispunio je Upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI) (78) preveden na hrvatski jezik (Privitak 1 i 2). Temeljem odgovora u upitniku bolesnici su upućeni na daljnji pregled koji je uključivao digitorektalni pregled i transabdominalni ultrazvučni pregled zdjelice i urotakta u Odjelu za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti kako bi se isključile abnormalnosti urotakta te abscesi. Da bi se isključio karcinom prostate, bolesnicima je određen PSA. Ultrazvučnim pregledom određen je volumen i morfologija prostate te prisutnost prostatolita, a nalaz je definiran kao uredan ili patološki. Urednim ultrazvučnim nalazom prostate opisana je prostata urednog volumena (do 20 grama, odnosno do 40 grama za osobe starije od 50 godina), uredne ehogenosti i bez prostatolita. Patološkim ultrazvučnim nalazom prostate opisana je povećana ili smanjena prostata, uz znakove fibroze i prisutnost prostatolita, a bez drugih strukturalnih ili funkcionalnih abnormalnosti.



Svakom bolesniku uzeti su sekvencijski uzorci mokraće i eksprimat prostate metodom „četiri čaše“ (27) te uzorak ejakulata. Pokus „četiri čaše“ u ovom se radu smatra zlatnim standardom i on služi za procjenu osjetljivosti metoda 2, 4 i 5 čaša. Ovdje je redoslijed i kratki opis pojedinih koraka pri uzimanju uzoraka – metodu „četiri čaše“ predstavljaju koraci od 1 do 4, metodu „dvije čaše“ koraci 2 i 4, a metodu „pet čaša“ koraci od 1 do 5:

1. Prvi mlaz mokraće (VB1 – voided bladder 1) je početnih 10 ml mokraćnog mlaza i predstavlja uretralni uzorak.
2. Drugi mlaz mokraće (srednji mlaz) je uzorak iz mokraćnog mjehura (VB2 – voided bladder 2).
3. Eksprimat prostate (EPS) dobiva se digitalnom masažom.
4. Treći mlaz mokraće (VB3 – voided bladder 3) jest prvih 10 ml izmokrenih neposredno nakon masaže prostate. VB3 dakle predstavlja prostatički mikrobiološki uzorak.
5. Ejakulat (E) svaki bolesnik daje odmah ili donosi unutar tri dana od dana uzimanja uzoraka mokraće i eksprimata.

Istraživanje je dizajnirano tako da su bolesnici jedni drugima kontrola (pokus „pet čaša“ izvodi se kod svih ispitanika, a na kraju provodi analiza kao da se kod istih ispitanika proveo pokus „dvije“ i „četiri čaše“).

U prvom mlazu mokraće (VB1), drugom mlazu mokraće (VB2), eksprimatu prostate (EPS), trećem mlazu mokraće (VB3) i ejakulatu (E) određene su kvantitativne bakteriološke kulture tradicionalnih bakterijskih uzročnika prostatitisa te njihova antimikrobna osjetljivost. U svim uzorcima određivani su i leukociti.

Uzorci mokraće, eksprimat prostate i ejakulat analizirani su nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti, određivanjem broja leukocita u svakom vidnom polju pod velikim povećanjem. Postupak se izvodio u Odjelu za medicinsku biokemiju Klinike za infektivne bolesti. Broj leukocita te gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija u uzorcima mokraće i eksprimatu prostate određivan je u uzorcima od 1 ml (broj bakterija određen je kvantitativnom pretragom uzoraka urina i eksprimata prostate u Odjelu za bakteriologiju Klinike za infektivne bolesti). Nalaz od 10 ili više leukocita u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate upućivao je na upalnu prirodu bolesti. Nakon uzimanja svih uzoraka (tri uzorka mokraće, eksprimat prostate te ejakulat) mikrobiološka analiza uzetih uzoraka učinjena je u

Laboratoriju za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu standardnim mikrobiološkim metodama.

U sklopu obrade učinjene su i osnovne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna krvna slika (KKS), C-reaktivni protein (CRP), razina glukoze u krvi (GUK), kreatinin, bilirubin, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (gama-GT) i alkalna fosfataza (AF)).

Bolesnici s kroničnim bakterijskim prostatitisom liječeni su antimikrobnim lijekovima u dozama i trajanju sukladno nacionalnim smjernicama i smjernicama Europskog urološkog društva i smjernicama NIH SAD-a (134,135).

#### **4.4 STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA**

Podaci su prikupljeni posebnim upitnikom primjerenim za kompjutorsku obradu podataka.

Kategorične varijable prikazane su frekvencijama i udjelima. Kontinuirane varijable su, ovisno o distribuciji, prikazane pomoću srednje vrijednosti i standardne devijacije (za normalno distribuirane varijable odnosno simetrične podatke) te pomoću medijana i interkvartilnog raspona (u slučaju nenormalne distribucije odnosno asimetričnih podataka). Osnovna obilježja ispitanika, kao i rezultati odgovora NIH-CPSI upitnika prikazani su deskriptivnom statistikom. Za usporedbu rezultata pretraga korišteni su  $\chi^2$  test i Fisherov test. Analiza povezanosti tegoba vezanih za mokrenje, bol i nelagodu, procjene kvalitete života te dob učinjena je Spearmanovom rank korelacijom (R).

Vrijednosti  $P < 0.05$  smatrane su statistički značajnima.

Statistička analiza provedena je uporabom paketa MedCalc (Mariakerke, Belgija).

## **5. REZULTATI**

## 5.1 OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA

### 5.1.1 Dob ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 107 punoljetnih muških bolesnika starijih od 20 godina koji su u Ambulantu za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ došli sa sindromom kroničnog prostatitisa. Ispitivani su samo oni bolesnici s kroničnim bakterijskim prostatitisom u kojih je uzročnik dokazan u eksprimatu i/ili mlazu mokraće izmokrenom neposredno nakon masaže prostate i/ili ejakulatu.

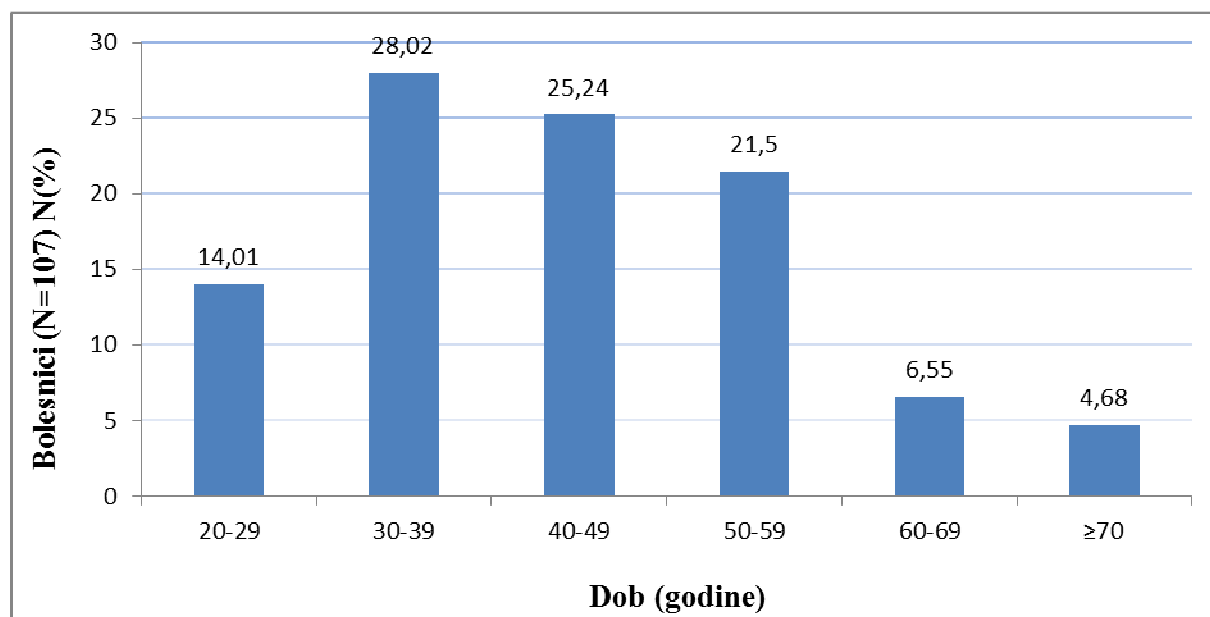
U Tablici 7. i Grafikonu 1. prikazana je dob bolesnika uključenih u istraživanje, raspodjela po dobnim skupinama, te prosječna vrijednost, standardna devijacija i raspon.

**Tablica 7.** Dob ispitanika

| <b>Dob (godine)</b>         | <b>Bolesnici (N= 107)<br/>N (%)</b> |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 20-29                       | 15 (14,01)                          |
| 30-39                       | 30 (28,02)                          |
| 40-49                       | 27 (25,24)                          |
| 50-59                       | 23 (21,50)                          |
| 60-69                       | 7 (6,55)                            |
| ≥70                         | 5 (4,68)                            |
| srednja vrijednost (godine) | 43,51                               |
| SD (godine)                 | 13,31                               |
| Raspon (godine)             | 20-78                               |

U dobi od 20 do 29 godina bilo je 15 bolesnika (14.01%). Najveći dio bolesnika uključenih u istraživanje, njih 80 odnosno 74.76% bilo je starosne dobi od 30 do 59 godina. Starosti od 60 do 69 godina bilo je samo 7 (6.55%) bolesnika, a starijih od 70 godina bilo je samo 5 odnosno 4.68% ispitanika.

**Slika 3.** Dob ispitanika



### 5.1.2 Razlog dolaska ispitanika

Razlog dolaska na pregled bile su dominantne subjektivne tegobe, koje su podijeljene u četiri skupine: 1. smetnje vezane uz prostatu (pritisak ili bol u međici ili preponama; napetost u testisima; bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha i leđa; anorektalna osjetljivost); 2. smetnje s mokrenjem (učestalo, otežano ili noćno mokrenje; pečenje kod mokrenja; tanak ili isprekidan mlaz; uretralni iscjedak); 3. seksualne smetnje (otežana erekcija; gubitak libida; bolna ejakulacija) i 4. kombinacija navedenih tegoba, a prikazane su Tablicom 8. i Slikom 2.

**Tablica 8.** Tegobe i klinički simptomi bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

| Vrsta tegoba                  | Broj bolesnika N (%) |
|-------------------------------|----------------------|
| 1. Smetnje vezane uz prostatu | 49 (45,80)           |
| 2. Smetnje s mokrenjem        | 41 (38,32)           |
| 3. Seksualne smetnje          | 8 (7,47)             |
| 4. Kombinacija tegoba         | 9 (8,41)             |
| Ukupno                        | 107 (100)            |

Većina bolesnika (45.8%) navela je različite simptome iz skupine smetnji vezanih uz prostatu kao dominantne, a najčešći simptom vezan za smetnje s prostatom bila je bol i nelagoda u testisima. Također, velik je broj bolesnika naveo smetnje s mokrenjem kao razlogom dolaska na pregled, što se može objasniti činjenicom da opstrukcija toka mokraće ima značajnu ulogu u patogenezi sindroma kroničnog prostatitisa.

Pri tom je značajno veći postotak bolesnika imao uretralne ili prostatičke simptome u odnosu na bolesnike sa seksualnim poremećajima ili kombinacijom poremećaja (*Fischer exact test*;  $p=0,00001$ ).

### 5.1.3 Trajanje tegoba bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

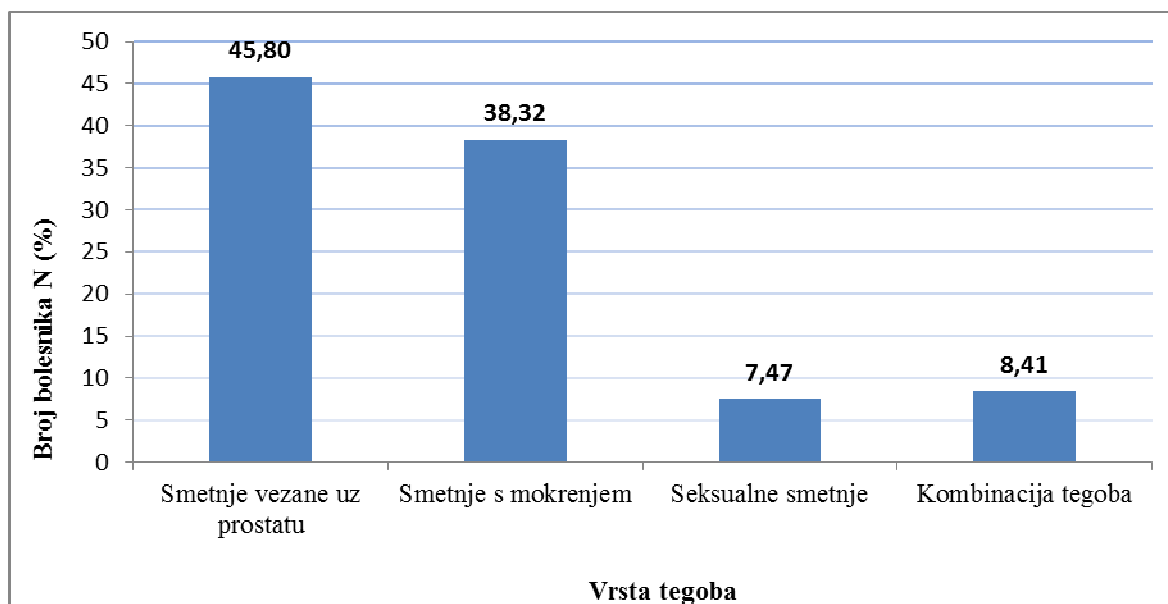
Trajanje tegoba bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa prikazano je Tablicom 9.

**Tablica 9.** Trajanje tegoba bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

| Trajanje tegoba | Broj bolesnika N (%) |
|-----------------|----------------------|
| 3-6 mjeseci     | 57 (53,27)           |
| 6-12 mjeseci    | 30 (28,04)           |
| >12 mjeseci     | 20 (18,69)           |
| Ukupno          | 107 (100)            |

U značajno većeg broja bolesnika (57 bolesnika tj. 53.27%) simptomi su trajali 3-6 mjeseci u odnosu na bolesnike sa simptomima koji su trajali 6-12 mjeseci (30 bolesnika, odnosno 28.04%) (*Fischer exact test*;  $p=0,0098$ ) ili više od 12 mjeseci (20 bolesnika odnosno 18.69%) (*Fischer exact test*;  $p=0,0002$ ).

**Slika 4.** Tegobe i klinički simptomi bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom



#### 5.1.4. Digitorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

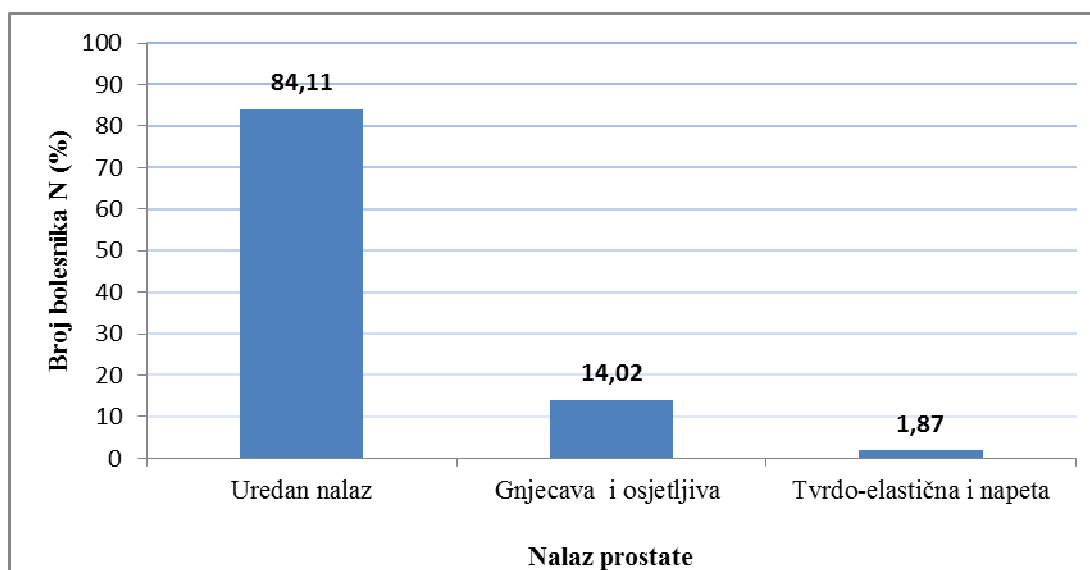
U Tablici 10. i na Slici 5. prikazani su rezultati digitorektalnog pregleda u bolesnika s kroničnim prostatitisom te nalaz prostate koji je utvrđen pregledom.

**Tablica 10.** Digitorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

| Nalaz prostate           | Broj bolesnika N (%) |
|--------------------------|----------------------|
| Uredan nalaz             | 90 (84,11)           |
| Gnjecava i osjetljiva    | 15 (14,02)           |
| Tvrdo-elastična i napeta | 2 (1,87)             |
| Ukupno                   | 107 (100)            |

U svih bolesnika učinjen je pregled urologa i isključen je karcinom prostate. PSA nalaz bio je poznat za 83 bolesnika i u svih je bio  $< 4$ . Digitorektalnim pregledom u značajnog broja bolesnika (90 odnosno 84.11% bolesnika) utvrđen je normalni nalaz prostate u odnosu na bolesnike s promijenjenim nalazom prostate (*Fischer exact test*;  $p=0,0001$ ). U 15 bolesnika (14.02%) nađena je mekana i osjetljiva prostata, a samo kod 2 bolesnika (1.87%) prostata je bila tvrde konzistencije.

**Slika 5.** Digtorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom



## 5.2. REZULTATI PRETRAGA

Etiologija kroničnog bakterijskog prostatitisa u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ od 2009. do 2013. godine prikazana je u Tablici 11. i Grafikonu 4. Infektivna etiologija dokazom uzročnika u u eksprimatu i/ili VB<sub>3</sub> i/ili ejakulatu potvrđena je u svih bolesnika.

Vidljivo je da su daleko najčešći dokazani uzročnici bili *Enterococcus faecalis* (dokazan u 45 bolesnika odnosno 42.05%) i *Escherichia coli* (dokazana u 42 bolesnika odnosno 39.02%). Svi ostali dokazani uzročnici: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, koagulaza - negativni *Staphylococci* izolirani su kod 20 odnosno 18.7% bolesnika. Upalna priroda bolesti potvrđena je u gotovo polovice odnosno 52 (48.60%) ukupnog broja bolesnika uključenih u istraživanje, a odnos/broj dokazane i nepotvrđene upalne prirode bolesti sličan / podjednak je za sve dokazane etiološke uzročnike.



**Tablica 11.** Etiologija kroničnog bakterijskog prostatitisa u ispitivanih bolesnika

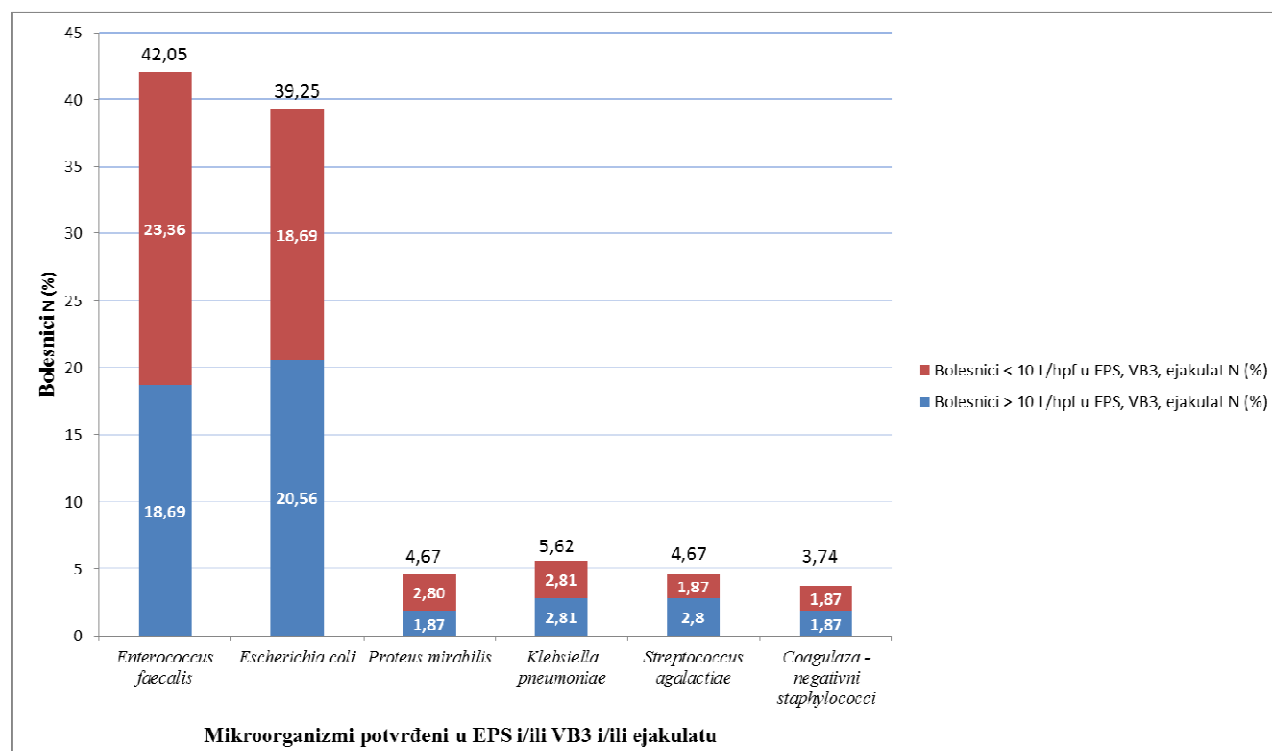
| Mikroorganizmi potvrđeni u EPS i/ili VB <sub>3</sub> i/ili ejakulatu | Bolesnici  |  | Ukupno N (%) |
|--|--|--|--------------|
|  | > 10 L/hpf u EPS, VB <sub>3</sub> , ejakulat N (%) | < 10 L/hpf u EPS, VB <sub>3</sub> , ejakulat N (%) |              |
| <i>Enterococcus faecalis</i>   | 20 (18,69)   | 25 (23,36)   | 45 (42,05)   |
| <i>Escherichia coli</i>  | 22 (20,56)   | 20 (18,69)   | 42 (39,25)   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 3 (2,81)   | 3 (2,81)   | 6 (5,62)     |
| <i>Proteus mirabilis</i>   | 2 (1,87)   | 3 (2,80)   | 5 (4,67)     |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                      | 3 (2,80)   | 2 (1,87)   | 5 (4,67)     |
| Coagulaza - negativni staphylococci                                  | 2 (1,87)   | 2 (1,87)   | 4 (3,74)     |
| Ukupno   | 52 (48,60)   | 55 (51,40)   | 107 (100)    |

**EPS** eksprimat prostate

**VB<sub>3</sub>** uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate

**L/hpf** broj leukocita u vidnom polju gledanim pod velikim povećanjem

**Slika 6.** Etiologija kroničnog bakterijskog prostatitisa u ispitivanih bolesnika



Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB3 i nalaza prostate prikazani su u Tablici 12.

**Tablica 12. Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB 3 i nalaza prostate**

| Pretraga        | Bolesnici<br>N (%) |
|-----------------|--------------------|
| Broj leukocita* |                    |
| <10             | 55 (51,40)         |
| ≥10             | 52 (48,60)         |
| Nalaz prostate  |                    |
| uredan          | 90 (84)            |
| patološki       | 17 (15,89)         |

\*Broj leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate (EPS) ili uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate (VB3) nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem.

Od 107 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa, 52 ispitanika (48.60%) je imalo potvrđenu upalnu prirodu bolesti. Patološki digitorektalni nalaz prostate utvrđen je u 17 bolesnika (17.89%) i što je u skladu s činjenicom da je prostata u osoba sa sindromom kroničnog prostatitisa najčešće posve urednog nalaza.

Mikrobiološka analiza EPS/VB<sub>3</sub> i ejakulata te dokaz uzročnika u uzorku kod 107 bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uzrokovanim tradicionalnim uzročnicima prikazana je u Tablici 13.

**Tablica 13. Mikrobiološka analiza EPS/VB<sub>3</sub> i ejakulata u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom**

| EPS/VB <sub>3</sub> | Ejakulat | Bolesnici<br>N (%) |
|---------------------|----------|--------------------|
| +                   | +        | 62 (57,94)         |
| +                   | -        | 18 (16,82)         |
| -                   | +        | 27 (25,23)         |

EPS      eksprimat prostate  
 VB<sub>3</sub>     uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate  
 +        uzročnik dokazan u uzorku  
 -        bez dokazanog uzročnika u uzorku

U Tablici 14. prikazani su statistička usporedba rezultata mikrobiološke analize eksprimata prostate i uzoraka mokraće uzetih neposredno nakon masaže prostate u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom (*Fischer exact test*).

**Tablica 14.** Mikrobiološka analiza uzoraka EPS /VB3 te ejakulata

|                            | <b>EPS/VB3+;<br/>ejakulat+</b> | <b>EPS/VB3+;<br/>ejakulat-</b> | <b>EPS/VB3-;<br/>ejakulat+</b> |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>EPS/VB3+; ejakulat+</b> | -                              | p<0,00001                      | p=0,0012                       |
| <b>EPS/VB3+; ejakulat-</b> | p<0,00001                      | -                              | p=0,1454                       |
| <b>EPS/VB3-; ejakulat+</b> | p=0,0012                       | p=0,1454                       | -                              |

EPS   ekspimat prostate  
 VB<sub>3</sub>   uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate  
 +       uzročnik dokazan u uzorku  
 -       bez dokazanog uzročnika u uzorku

U značajno većeg postotka bolesnika dokazana je etiologija u EPS/VB3 i ejakulatu u odnosu na bolesnike u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 (*Fischer exact test*; p<0,00001), ili samo u ejakulatu (*Fischer exact test*; p=0,0012). Nije bilo statistički značajne razlike u postotku bolesnika u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 ili samo u ejakulatu (*Fischer exact test* p=0,1454).

Istraživanje je dizajnirano tako da su bolesnici jedni drugima kontrole. Pokus „pet čaša“ izveden je kod svih ispitanika, a analiza je učinjena kao da je u istih ispitanika izveden pokus „dvije“ i pokus „četiri čaše“.

U Tablici 15. prikazana je usporedba rezultata pokusa „dvije čaše“ s pokusom „četiri čaše“ te pokusom „pet čaša“ u 107 bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.

**Tablica 15.** Rezultati testa „dvije čaše“, pokusa „četiri čaše“ te pokusa „pet čaša“ u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

|                            | <b>Test „dvije čaše“<br/>(VB2+VB3)</b> | <b>Test „četiri čaše“<br/>(VB1+VB2+VB3+EPS)</b> | <b>Test „pet čaša“<br/>(VB1+VB2+VB3+EPS+E)</b> |
|----------------------------|--|---|--|
| <b>Bolesnici<br/>N (%)</b> | 72 (69,23)                             | 80 (74,76)                                      | 107 (100)                                      |

VB1 prvi mlaz mokraće (uretralni uzorak)  
 VB2 srednji mlaz mokraće (uzorak iz mokraćnog mjehura)  
 VB3 uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate  
 EPS eksprimat prostate  
 E ejakulat

U Tablici 15. prikazan je i uspoređen broj bolesnika kod kojih je dokazan patogeni uzročnik prostatitisa na temelju različitih dijagnostičkih testova. Testom „dvije čaše“ uzročnik je dokazan u 72 odnosno 69.23% bolesnika. Ako se uz uzorke mokraće (VB1 i VB3) analizira i eksprimat prostate (test „četiri čaše“) uzročnik je dokazan u 80 (74,76%) bolesnika. Dodatnim uključivanjem i analizom ejakulata (test „pet čaša“) uzročnik dokazan u svih 107 bolesnika uključenih u istraživanje.

### 5.3. REZULTATI ODGOVORA NIH-CPSI UPITNIKA

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika (upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa) za ocjenu boli i mokraćnih simptoma kod bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uključenih u istraživanje prikazani su Tablicama 16. i 17. Raspon mogućih bodova za ocjenu boli je od 0 do 21 za ocjenu simptoma boli te 0 do 10 za ocjenu mokraćnih simptoma.

**Tablica 16.** Ocjena boli (srednja vrijednost ± standardna devijacija i raspon) u NIH-CPSI upitniku\*

| <b>Bol - ocjena</b>                        | <b>Bolesnici (N= 107)</b> |
|--|---------------------------|
| srednja vrijednost ± standardna devijacija | 5,70 ±1,94                |
| raspon                                     | 1-10                      |

\*NIH-CPSI upitnik - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

Najviša vrijednost ocjene boli u provedenom NIH-CPSI upitniku za ispitivane bolesnike bio je 10 uz srednju vrijednost ocjene boli 5.70 i standardnu devijaciju od 1.94 te raspon od 1 do 10.

Najviša vrijednost ocjene mokraćnih simptoma u NIH-CPSI upitniku za bolesnike uključene u istraživanje bila je 9. Srednja vrijednost ocjene mokraćnih simptoma iznosila je 4.58 uz standardnu devijaciju 1.75 i raspon od 2 do 9.

**Tablica 17.** Ocjena mokraćnih simptoma (srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija) u NIH-CPSI upitniku\*

| Ocjena - Mokraćni simptomi                     | Bolesnici (N= 107) |
|--|--------------------|
| srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija | 4,58 $\pm$ 1,75    |
| Raspon   | 2-9                |

\*NIH-CPSI - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika za ocjenu razine simptoma (simptoma boli i mokraćnih simptoma) prikazani su tablicom 18. Raspon mogućih bodova je od 0 do 31. Velik dio bolesnika (71 bolesnik odnosno 66.36%) ocijenio je svoje prisutne simptome umjerenima, samo 5 bolesnika odnosno 4.67% smatrao je svoje simptome blagim dok je 31 bolesnik (28.97%) ocijenilo svoje simptome teškima.

**Tablica 18.** Ocjena razine simptoma boli i mokraćnih simptoma u NIH-CPSI upitniku\*

| Skupina                          | Bolesnici N=107  |
|----------------------------------|------------------|
|                                  | N (%)            |
| Blagi simptomi (ocjena 0-9)      | 5 (4.67)         |
| Umjereni simptomi (ocjena 10-18) | 71 (66.36)       |
| Teški simptomi (ocjena 19-31)    | 31 (28.97)       |
| srednja vrijednost $\pm$ SD      | 16.46 $\pm$ 3.85 |
| Raspon                           | 8-24             |

\*NIH-CPSI - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika za ocjenu kvalitete života prikazani su tablicom 19. Raspon mogućih bodova iznosi od 1 do 12.

**Tablica 19.** Ocjena kvalitete života u NIH-CPSI upitniku\*

| Skupina                               | Bolesnici N=107 |
|---------------------------------------|-----------------|
|                                       | N (%)           |
| Zadovoljstvo (ocjena 0-4)             | 26 (24.30)      |
| Umjereno nezadovoljstvo (ocjena 5-7)  | 28 (26.17)      |
| Izraženo nezadovoljstvo (ocjena 8-12) | 53 (49.53)      |
| srednja vrijednost ± SD               | 6.15±2.37       |
| Raspon                                | 1-12            |

\*NIH-CPSI - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

Velik dio bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uključenih u istraživanje (53 bolesnika odnosno 49.53%) iskazao je izraženo nezadovoljstvo prilikom ocjene kvalitete života, dok je broj bolesnika koji su zadovoljni s kvalitetom života odnosno umjereno nezadovoljni podjednak. Zadovoljstvo kvalitetom života prema rezultatima NIH-CPSI upitnika pokazalo je 26 bolesnika (24.30%), a umjereno nezadovoljstvo 28 (26.17%) bolesnika.

Ukupna ocjena upitnika dobivena analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika prikazana je tablicom 20. Zbroj ocjena razine simptoma i kvalitete života moguć je u rasponu od 0 do 43. Srednja vrijednost ukupne ocjene u NIH-CPSI upitniku iznosila je 16.46 uz standardnu devijaciju od 3.86 i raspon od 8 do 24.

**Tablica 20.** Ukupna ocjena u NIH-CPSI upitniku\*

| Ukupna ocjena           | Bolesnici N=107 |
|-------------------------|-----------------|
| srednja vrijednost ± SD | 16.46±3.86      |
| Raspon                  | 8-24            |

\*NIH-CPSI - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

U Tablici 21. prikazana je povezanost tegoba vezanih za mokrenje i bol te kvalitete života prema NIH-CPSI-upitniku s dobi ispitanika s kroničnim bakterijskim prostatitisom uključenim u istraživanje.

**Tablica 21.** Povezanost tegoba vezanih za mokrenje i boli te kvalitete života prema NIH-CPSI-upitniku\* s dobi ispitanika s kroničnim bakterijskim prostatitisom

|  | <b>N</b> | <b>Median</b> | <b>Min.</b> | <b>Maks.</b> | <b>25% kvartil</b> | <b>75% kvartil</b> |
|--|----------|---------------|-------------|--------------|--------------------|--------------------|
| <b>Dob</b>                                 | 107      | 43            | 21          | 78           | 31                 | 47                 |
| <b>Bol i nelagoda</b>                      | 107      | 6             | 1           | 10           | 4                  | 7                  |
| <b>Mokrenje</b>                            | 107      | 5             | 2           | 9            | 3                  | 5                  |
| <b>Učinak simptoma na kvalitetu života</b> | 107      | 7             | 1           | 12           | 4                  | 8                  |

\*NIH-CPSI - upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa

Povezanost prema Spearman rank korelaciji pokazala je da postoji niska pozitivna korelacija između tegoba vezanih za mokrenje i procijenjene kvalitete života ispitanika ( $R=0,24$ ,  $p=0,027993$ ). Nije dokazano postojanje korelacije u odnosu na starost ispitanika i probleme vezane uz bol i nelagodu kao i učinak simptoma na kvalitetu života.

## **6. RASPRAVA**



Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv za čitav niz poremećaja funkcije prostate (134,135). O sindromu prostatitisa se govori stoga što etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, a dijagnostički i terapijski kriteriji nisu jasno određeni (11,12,15,136). On je najčešći urološki problem u muškaraca mlađih od 50 godina i treći najčešći urološki problem u muškaraca starije životne dobi (16) s prevalencijom od približno 10% u muškaraca u dobi od 20 do 74 godine (137). I u našem istraživanju najveći broj bolesnika njih 72 odnosno 67.27% bolesnika bilo je mlađe od 50 godina. U dobi od 20 do 29 godina bilo je 15 bolesnika (14.01%), a u dobi od 50 do 59 godina bila su 23 odnosno 21.5% bolesnika. Starosti od 60 do 69 godina bilo je samo 7 (6.55%) bolesnika, a starijih od 70 godina samo 5 odnosno 4.68% ispitanika. Većina bolesnika (45.8%) kao razlog dolaska na pregled navela je različite simptome iz skupine smetnji vezanih uz prostatu kao dominantne, pri čemu su najčešći simptomi vezan za smetnje s prostatom bili bol i nelagoda u testisima. Također, velik je broj bolesnika naveo smetnje s mokrenjem kao razlogom dolaska na pregled, što se može objasniti činjenicom da opstrukcija toka mokraće ima značajnu ulogu u patogenezi sindroma kroničnog prostatitisa. Pri tome je značajno veći postotak bolesnika imao uretralne ili prostatičke simptome u odnosu na bolesnike sa seksualnim poremećajima ili kombinacijom poremećaja. U značajno većeg broja bolesnika (57 bolesnika tj. 53.27%) simptomi su trajali 3-6 mjeseci u odnosu na bolesnike sa simptomima koji su trajali 6-12 mjeseci (30 bolesnika, odnosno 28.04%) ili više od 12 mjeseci (20 bolesnika odnosno 18.69%).

Sindrom prostatitisa je ozbiljan klinički problem i čini jedan od značajnijih i složenijih problema u urologiji, a s obzirom da je unatoč napretku dijagnostike, etiologija bolesti i dalje nepoznata u više od 90% bolesnika predstavlja enigmnu već desetljećima (137,138). Sa stajališta liječnika problem predstavlja postavljanje točne etiološke dijagnoze te eradikacija uzročnika i izlječenje infekcije. Istovremeno je bolesnik izložen fizičkom i psihičkom stresu te problemima vezanim za sindrom prostatitisa. Na kvalitetu života bolesnika sindrom prostatitisa utječe u jednakoj mjeri kao bolest koronarnih arterija ili Crohnova bolest (21), a na mentalno zdravlje bolesnika jednako kao šećerna bolest ili kongestivno zatajenje srca (15). Većina muškaraca s ovim sindromom ima smetnje s mokrenjem, smetnje od strane prostate ili poremećaj seksualne funkcije, s dokazanom bakterijskom kolonizacijom ili infekcijom prostate u samo 5-10% bolesnika (3,139,140). Unatoč tomu, najčešće se u liječenju propisuju antibiotici koji pružaju određeni stupanj poboljšanja čime infekcija u etiopatogenezi prostatitisa dobiva empirijsku potvrdu (117,141). Tradicionalnim uzročnicima prostatitisa smatraju se bakterije koje se mogu dokazati u uzorku eksprimata prostate. Ti tzv. uobičajeni

ili „tipični“ uropatogeni, koji mogu biti uzročnici akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa također često uzrokuju i infekcije mokraćnog sustava (142). Najčešće su to Gram negativne bakterije poput *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* te *Proteus mirabilis* (43,48,138,143), a od Gram pozitivnih bakterija najčešće se spominju *Enterococcus spp* (43,48). Netradicionalnim odnosno neuobičajenim uzročnicima prostatitisa smatraju se *Chlamidia trachomatis* kao najčešći netradicionalni uzročnik kod bolesnika s kroničnim prostatitisom te *Trichomonas vaginalis* i urogenitalne mikoplazme (43,144-148). Unatoč brojnim kliničkim studijama koje dokazuju važnost ovih netradicionalnih uzročnika, većina udžbenika kao i europske smjernice za liječenje prostate ih i dalje smatraju uzročnicima od upitne značajnosti (121,134,135,143,148). Uobičajeni „tipični“ uropatogeni imaju sposobnost repliciranja u prostati, uzrokuju relapse mokraćnih infekcija i mogu se dokazati u eksprimatu prostate. Mogu li drugi uzročnici, poput koagulaza negativnih stafilokoka, *Staphylococcus aureus*, mikrokoka, difteroida, streptokoka izvan skupine D uzrokovati bakterijski prostatitis ostaje predmetom rasprava (44-46,149). U etiologiji prostatitisa posebni interes izaziva *Streptococcus agalactiae* koji često kolonizira rodnicu, uzrokuje mokraćne infekcije i perinatalne komplikacije, a muškarci se zaraze tijekom spolnog odnosa, dok *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* također imaju svoje mjesto u etiologiji bolničkih prostatitisa (48).

U našem istraživanju u svih bolesnika izolirani su samo tipični uropatogeni. Najčešći su bili *Enterococcus faecalis*, izoliran u 45 odnosno 42% bolesnika te *Escherichia coli* izolirana u 42 odnosno 39.25% bolesnika čime se potvrđuje važnosti ovih tipičnih tradicionalnih uzročnika u etiopatogenezi prostatitisa. *Proteus mirabilis* i *Klebsiella pneumoniae* kao i *Streptococcus agalactiae* i koagulaza negativni *staphylococci* također iako izolirani su u znatno manjem broju bolesnika (*Klebsiella pneumoniae* u 6 odnosno 5.62%, *Proteus mirabilis* u 5 odnosno 4.67%, *Streptococcus agalactiae* 5 odnosno 4.67% i koagulaza negativni *staphylococci* u 4 odnosno 3.74% bolesnika). Miješana infekcija nije dokazana ni u jednog od bolesnika uključenih u naše istraživanje. U polovici ispitanika njih 52 odnosno 48.60% s dokazanim „tipičnim“ uzročnikom potvrđena je upalna priroda bolesti tj. utvrđen je nalaz od  $\geq 10$  leukocita u eksprimatu prostate ili trećem mlazu mokraćne. Svi su oni imali uredan nalaz prostate te blage ili umjerene simptome u ocjeni razine simptoma.

Godine 1995. National Institute of Health SAD-a (NIH) osniva radionicu koja donosi novu, unaprijeđenu klasifikaciju sindroma prostatitisa i podjelu na akutni bakterijski prostatitis,

kronični bakterijski prostatitis, kronični nebakterijski prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli bez dokazive infekcije te asimptomatski upalni prostatitis. Tri godine kasnije, 1998. godine, International Prostatitis Collaborative Network potvrđuje korist ove klasifikacije u kliničkoj primjeni i znanstvenim istraživanjima, a ubrzo je donešen internacionalni upitnik NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index koji se odnosi na tri najvažnije skupine simptoma kroničnog prostatitisa: bol ili nelagoda, mokrenje i utjecaj simptoma na kvalitetu života koji omogućuje objektivnu procjenu težine simptoma, progresije bolesti i vrednovanje rezultata provedenog liječenja (25).

Obično je na temelju kliničke slike, leukociturije, bakteriurije te dokaza uzročnika urinokulturom srednjeg mlaza lako razlikovati akutni od kroničnog bakterijskog prostatitisa (11). Da bi se razlučio kronični bakterijski prostatitis od kroničnog prostatitisa odnosno sindroma kronične zdjelične boli odnosno utvrdilo postoji li upala prostate i je li ona bakterijske etiologije, tradicionalno se uzimaju sekvencijalni uzorci mokraće i eksprimata prostate (EPS) metodom „četiri čaše“ koju su u praksu uveli Meares i Stamey 1968. godine (27). Meares i Stameyev test „četiri čaše“ uključuje kulturu i mikroskopski pregled početnog mlaza mokraće koji predstavlja uzorak uretre (VB1), srednjeg mlaza (VB2), eksprimata prostate koji se dobije njenom masažom, i mlaza mokraće nakon masaže prostate (VB3) kojim bolesnik izmokri ostatak urina koji ispiru uretru od bakterija koje su izlučene masažom. (27,150). Uzorci se mikroskopiraju i mikrobiološki obrađuju, a na temelju nalaza se odlučuje treba li primijeniti, i ako da, koju antimikrobnu terapiju. Upravo je test „četiri čaše“ predstavljao napredak u dijagnostici i liječenju kroničnog bakterijskog prostatitisa. Prije njegove primjene liječnici su za postavljanje dijagnoze sindroma prostatitisa koristili testove koji nisu dali zadovoljavajuće rezultate, poput određivanja broja leukocita u sekretu prostate, biopsije prostate, testa „tri čaše“ te bojenja sekreta prostate (117,141). Nalaz povećanog broja leukocita u sedimentu uzorka mokraće uzetom nakon masaže prostate, ukazuje na postojanje upale prostate. Nalaz bilo kojeg broja bakterija u uzorku mokraće uzetom nakon masaže, uz sterilan uzorak mokraće prije masaže, odnosno barem jedan puta viši logaritam broja bakterija u uzorku mokraće uzetom poslije masaže prostate nego u uzorku mokraće uzetom prije masaže ukazuje na bakterijski prostatitis. Signifikantna bakteriurija u oba uzorka urina upućuje na istovremeno postojanje bakterijskog prostatitisa i bakterijskog cistitisa (11,12). Od 1968. godine test „četiri čaše“, prema Meares i Stamey-u (27,130) smatra se standardnim testom za otkrivanje, izolaciju i lokalizaciju patogenih uzročnika kod bolesti donjeg urinarnog trakta. S obzirom da se test "četiri čaše" u praksi pokazao kompliciran i skup, kao alternativa

je 10 godina kasnije predložena modificirana jednostavnija i jeftinija dijagnostička metoda, test „dvije čaše“. Testom „dvije čaše“ pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže (VP2) i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate (VP3). Rezultati oba testa (testa „dvije čaše“ i testa „četiri čaše“) mogu se usporediti s obzirom na uspješnost detekcije leukocita i bakterija u uzorku. U istraživanju koje su 2006. godine proveli Nickel i suradnici test „dvije čaše“ potvrdio je točnu dijagnozu u više od 96% ispitanika s kroničnim prostatitisom odnosno sindromom kronične zdjelične boli (126). S obzirom da je test „dvije čaše“ pokazao statistički značajnu podudarnost s rezultatima testa „četiri čaše“ zaključili su da je test „dvije čaše“ dobra metoda za dijagnostiku prostatitisa u slučajevima kada se iz bilo kojeg razloga ne može dobiti eksprimat prostate (82). S druge strane neki autori smatraju da test „dvije čaše“ nije dovoljno osjetljiv i da se njegovom primjenom ne može objektivno procijeniti prevalencija bakterijskog prostatitisa, čime se može pogrešno usmjeriti i liječenje ove bolesti (122,124).

Nickel je u retrospektivnom istraživanju provedenom 1997. godine utvrdio da je test „dvije čaše“ u odnosu na test „četiri čaše“ omogućio bakteriološku dijagnozu u 91% od 102 ispitanika muškaraca sa sindromom prostatitisa (126). Na osnovu dobivenih rezultata zaključio je da je bolje provesti i jednostavniju dijagnostičku metodu primjenom testa „dvije čaše“ nego ne provesti ikakav dijagnostički postupak uopće. U drugim istraživanjima pokazalo se da je (73,82,126,128) mikroskopska evaluacija i procjena kulture uzorka mokraće nakon masaže prostate dobar indirektni pokazatelj specifične upale (inflamacije i infekcije) prostate. Iako se Meares i Stamey metoda „četiri čaše“ smatra standardnim testom za dijagnostiku i lokalizaciju patogena u infekcijama donjeg mokraćnog sustava (121,122) i premda se pokazala iznimno korisnom u postavljanju dijagnoze kroničnog bakterijskog prostatitisa nekoliko je situacija u kojima je primjena ove metode pokazala određene nedostatke. Primjerice ako bolesnik ima ili se sumnja na postojanje akutnog, a ne kroničnog prostatitisa odnosno akutne egzacerbacije kroničnog prostatitisa postoji opasnost da kod čvrstog masiranja prostate s ciljem dobivanja sekreta prostate dođe do gram-negativne bakteriemije i sepse. Nadalje u nekih je bolesnika izuzetno teško masažom dobiti eksprimat prostate. Nekim je bolesnicima masaža prostate izuzetno bolna, bilo zbog patologije i bolesti prostate bilo patologije u području rektuma kao što su analne fisure ili izraženi hemeroidi. Može se zaključiti da je test „dvije čaše“ jednostavniji, zahtijeva manje vremena za izvođenje u usporedbi s Meares i Stamey testom "četiri čaše" te da bi mogao biti prihvatljiv screening

test za utvrđivanje bakterijskog i upalnog stanja donjeg urinarnog trakta u bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa.

U početku je test „četiri čaše“ bio široko prihvaćen da bi kasnije njegova primjena bila sve manje učestala. Izvođenje testa je prilično neugodno za bolesnika (123), test je skup, nedovoljno osjetljiv zbog relativno visokog broja lažno negativnih rezultata i poteškoća u njegovoj interpretaciji. Također se pokazalo da njegovom primjenom nije došlo do značajnih promjena u dijagnostici i liječenju kroničnog prostatitisa (126). Unatoč prihvaćenosti i preporukama za primjenu ove dijagnostičke metode, McNaughton Collins i suradnici (122) su utvrdili da tek 20% urologa u rutinskoj praksi primjenjuje metodu „četiri čaša“ na način kako su je opisali Meares i Stamey (27,122). Zaključili su da urolozi iako rijetko koriste metodu „četiri čaše“ često postavljaju dijagnozu kroničnog prostatitisa. Primjena testa „četiri čaše“ ne utječe na odluku o odabiru antimikrobne terapije. U dijagnostici kroničnog prostatitisa, 47% urologa primjenjuje test "četiri čaše" povremeno, a 33% nikada. I drugi autori iznijeli su slične podatke (123-126). Nickel (123) i suradnici utvrdili su da samo trećina urologa koristi test „četiri čaše“. Moon je iznio da ga primjenjuje 45% urologa (124), a De La Rossette i suradnici 50% (125). Iako se smatra da bakterijski prostatitis nije česta bolest upotreba/ primjena antimikrobnog liječenja u bolesnika s prostatitisom je česta. Relativno rijetko korištenje testa "četiri čaše" i uobičajena primjena empirijske primjene antibiotika su praksa u dijagnostici i liječenju prostatitisa koji zahtijevaju dodatnu analizu i preispitivanje.

Opće je poznato da se većina muškaraca sa sindromom prostatitisa svrstava u kategoriju III odnosno kronični prostatitis odnosno sindrom kronične zdjelične boli i kod većine od njih osobito novodijagnosticiranim bolesnicima primjenjuju se antimikrobni lijekovi (88,122). Dugotrajna primjena antibiotika smatra se medicinski neutemeljenom ako se primjenjuje empirijski, bez prve pozitivne kulture te dokaza i izolacije potencijalnog patogenog uzročnika. Utvrđivanje i dokazivanje postojanja upale prema broju leukocita u eksprimatu i/ili mlazu mokraće nakon masaže prostate smatra se manje važnim. Međutim nedavni rezultati ukazuju na moguće postojanje etiološke razlike u kategoriji upalnog oblika kroničnog prostatitisa odnosno sindroma kronične zdjelične boli u usporedbi s kategorijom neupalnog oblika kroničnog prostatitisa odnosno sindroma kronične zdjelične boli koja se potencijalno može reflektirati/ odražavati u potrebi primjene različitih načina liječenja (151).

Vrijednost lokalizacije leukocita i bakterija u pojedinim specifičnim uzorcima koji se koriste u dijagnostici bolesti prostate i dalje ostaje kontroverzno u kroničnih bolesnika sa sindromom prostatitisa. Međutim ti podaci mogu pomoći u odabiru vrste liječenja odnosno primjeni protuupalnog i/ili antibakterijskog kod prve manifestacije ili aktivacije upale kod bolesnika s rekurentnom upalom infekcije urinarnog trakta (82). U velikom istraživanju koje je provelo NIH-CPCRN (The National Institutes of Health - *Cancer Prevention and Control Research Network*): The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study u koje je bilo uključeno 448 muškaraca s kroničnim prostatitisom odnosno sindromom kronične zdjelčne boli nije nađena korelacija između nalaza i lokalizacije leukocita i bakterija s učestalosti, lokalizacijom i izraženosti simptoma kroničnog prostatitisa (75).

S obzirom na poteškoće kod izvođenja testa „četiri čaše“ te činjenicu da postoje situacije kada ga nije moguće učiniti započelo se istraživati vrijednost kulture ejakulata u dijagnostici kroničnog prostatitisa. Iako je Mobley još prije 35 godina predložio primjenu kulture ejakulata u svrhu dijagnostike sindroma prostatitisa, djelotvornost i pouzdanost te dijagnostičke metode još je uvijek predmet rasprave (117). S obzirom da, uz materijal dobiven iz testisa i drugih tkiva genitalnog sustava, oko 20-30% ukupnog volumena ejakulata čini razrijeđeni materijal prostate neki su autori počeli istraživati značaj analize ejakulata prostate u dijagnostici bakterijskog prostatitisa. U slučaju kada iz bilo kojeg razloga nije moguće dobiti uzorak eksprimata prostate, kultura ejakulata može se koristiti kao alternativna metoda izolacije patogenih mikroorganizama s ciljem postavljanja ili eliminiranja dijagnoze bakterijskog prostatitisa (119,120,131,148).

Rezultati istraživanja u kojima se analizirala kultura ejakulata pokazali su učinkovitost te metode u dokazivanju mikroorganizama koji uzrokuju kronični bakterijski prostatitis (119,120,131,148). U svim ovim istraživanjima uz izuzetak jednog (148), analiza se ejakulata ispitivala kao moguća alternativa masaži prostate u sklopu modificiranog testa „četiri čaše“ (119) ili kao alternativa testu „četiri“ odnosno „dvije čaše“ (120). Mazzoli (148) je u svom radu uspoređivala analizu i kulturu ejakulata uzetog u sklopu modificiranog testa „četiri čaše“ kao alternativnu dijagnostičku metodu (119) tradicionalnim testovima „četiri“ odnosno „dvije čaše“ (120). Na osnovu analize dosadašnjih mikrobioloških dijagnostičkih pristupa predložila je novi protokol prema kojem bi se u dijagnostici kroničnog prostatitisa primjenjivao modificirani Meares-Stamey-ev test koji uključuje ejakulat kao drugi uzorak koji se uzima nakon prvog mlaza mokraće. Nadalje Magri i suradnici su utvrdili da se uzimanjem uzorka

ejakulata kao pete komponente metode „pet čaša“ (odnosno Meares-Stamey-ev test „četiri čaše“ nakon kojeg se uzima uzorak ejakulata), mogu poboljšati i nadopuniti rezultati tradicionalne metode „četiri čaše“ ili „dvije čaše“. Uvođenjem petog uzorka smanjuje se broj lažno negativnih nalaza odnosno povećava se broj otkrivenih patogena i time više bolesnika svrstava u kategoriju kroničnog bakterijskog prostatitisa (118). U retrospektivnom istraživanju u koje je bilo uključeno 895 bolesnika s kroničnim prostatitisom odnosno sindromom kronične zdjelične boli (CP/CPPS) uz test „četiri čaše“ kod svakog bolesnika analizirana je i kultura ejakulata. Usporedbom dobivenih rezultata pokazalo se da u dijagnostici kroničnog prostatitisa analiza ejakulata ima veću senzitivnost u usporedbi s eksprimatom prostate. Zaključili su da je u kliničkoj praksi za dijagnozu kroničnog prostatitisa dovoljna kultura prvog mlaza mokraće i ejakulata (120).

Prikupljanje ejakulata koji se uzima nakon masaže prostate kao pete komponente u sklopu Meares i Stamey-evog testa može unaprijediti dijagnostiku kroničnog prostatitisa budući da tijekom uzimanja uzorka ejakulata dolazi i do ispiranja prostate. Time se nadopunjuje prethodno učinjena masaža prostate osobito ako se pri tom nije uzet uzorak eksprimata. Kontrakcija stromalnih glatkih mišića prostate tijekom ejakulacije može pokrenuti propulzivnu silu kojom se pospješuje izbacivanje materijala prostate i patogena koji su mobilizirani prethodnom masažom prostate. Rezultati našeg istraživanja u skladu su s rezultatima koje su dobili Magri i suradnici te Budia i suradnici (118,120). Dobiveni rezultati su pokazali da dodatna analiza ejakulata uz test „četiri čaše“ znatno povećava broj dokazanih mikroorganizama i čini dijagnozu točnijom. Magri i suradnici (118) su u istraživanju u koje je bilo uključeno 696 bolesnika s kroničnim prostatitisom usporedili test „dvije čaše“ i standardni test „četiri čaše“ s testom „pet čaša“ koji uz test „četiri čaše“ uključuje i kulturu ejakulata koji se uzima nakon uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate. Test „pet čaša“ pokazao je 3.6 odnosno 6.5 puta povećanu osjetljivost te -13.2% odnosno -14.7% smanjenje specifičnosti u dokazivanju tradicionalnih uropatogena u odnosu na test „dvije“ i test „četiri čaše“. Ti podaci pokazuju vrijednost analize ejakulata u dijagnostici prostatitisa kada se primjenjuje kao komplemetarni dio Meares-Stamey-evog testa „četiri čaše“. Vrijednost analize ejakulata kao metode u dijagnostici kroničnog prostatitisa uzorka pokazana je i rezultatima našeg istraživanja. Pozitivan nalaz uzročnika u ejakulatu dokazan je u 89 odnosno 83.17% bolesnika, a mikrobiološka analiza eksprimata i uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate bila je pozitivna u 80 odnosno 74.76% bolesnika. U značajno većeg postotka ispitanika dokazana je etiologija u eksprimatu i/ili uzorku mokraće

uzetog neposredno nakon masaže prostate i ejakulatu u odnosu na bolesnike u kojih je etiologija dokazana samo u uzorku mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate ili samo u ejakulatu. Nije bilo statistički značajne razlike u postotku bolesnika u kojih je etiologija dokazana samo u uzorku mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate ili samo u ejakulatu. Usporedbom broja bolesnika kod kojih je dokazan patogeni uzročnik prostatitisa na temelju različitih dijagnostičkih testova vidljivo je da je testom „dvije čaše“ uzročnik je dokazan u 72 odnosno 69,23% bolesnika. Ako se uz uzorke mokraće (VB2 i VB3) analizira i eksprimat prostate (test "četiri čaše") uzročnik je dokazan u 80 (74,76%) bolesnika. Dodatnim uključivanjem i analizom ejakulata (test „pet čaša“) uzročnik je dokazan u svih 107 bolesnika uključenih u istraživanje. U istraživanje nije uključena kontrolna skupina zdravih ispitanika jer je neetički zdrave osobe podvrgnuti nekim zahvatima poput masaže prostate, a istraživanje je dizajnirano tako da su bolesnici jedni drugima kontrole. Pokus „pet čaša“ izveden je kod svih ispitanika, a analiza je učinjena kao da je u istih ispitanika izveden pokus „dvije“ i pokus „četiri čaše“. Magri i suradnici (118) su pokazali da su bolesnici sa simptomima prostatitisa koji su imali negativan nalaz testa "četiri čaše" i koji bi prema kriterijima isključenja bili klasificirani u grupu imali značajan stupanj remisije kliničkih znakova i simptoma sindroma prostate nakon završetka antimikrobnog liječenja. Nadalje rezultat NIH-CPSI upitnika kod te skupine bolesnika pokazali su da je eradikacija uropatogena koji su specifično lokalizirani u uzorku ejakulata povezana sa smanjenjem osjeta boli (118).

Budia (120) i suradnici su pokazali da u dijagnostici kroničnog bakterijskog prostatitisa analiza uzorka ejakulata ima višu senzitivnost od analize uzorka eksprimata prostate. Stoga bi se primjenom mikrobiološke analize i kulture ejakulata mogao povećati broj bolesnika u kojih je dokazana bakterijska infekcija i smanjiti broj onih koje se na osnovu isključenja klasificiraju u kategoriju III odnosno kronični prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli. U sklopu preporuka za dijagnostičku obradu bolesnika sa sindromom prostatitisa, Nickel (150) navodi da iako analiza i kultura ejakulata povećava broj bolesnika s postavljenom i dokazanom dijagnozom kroničnog bakterijskog prostatitisa, važnost i značaj ovog nalaza nije još u potpunosti evaluiran i da ga treba još dodatno potvrditi. Osobito s obzirom da dosadašnja istraživanja nisu u simptomatskih bolesnika s dokazanom pozitivnom kulturom sjemena potvrdila značajno kliničko poboljšanje nakon liječenja antibioticima. Na sastanku NIH-CPCRN (Chantilly, SAD 26. ožujka 2002.) o postavljanju dijagnostičkih smjernica za sindrom prostatitisa, analiza i kultura ejakulata za sada je navedena kao moguća dijagnostička



opcija (150) koja je u dijagnostičke svrhe u odabranih bolesnika također preporučena i na Međunarodnom Giessen Consensus-u je (Giessen Germany rujan 2002 (133,150).

Općenito je prihvaćeno mišljenje o postojanju čvrste i jasne povezanost između mikrobiološkog nalaza, mikroskopskog nalaza broja leukocita i težine simptoma kroničnog prostatitisa prema NIH-CPSI upitniku, pa je u sklopu našeg istraživanja ispitana i prezentirana i ta povezanost. NIH-CPSI upitnik se već više godina primjenjuje kao međunarodni, standardizirani upitnik za evaluaciju simptoma prostatitisa. Rezultati mnogobrojnih istraživanja pokazali su da je upravo ukupna ocjena upitnika jako dobar pokazatelj težine simptoma i služi za njihovo praćenje tijekom vremena tj. nakon provedenog liječenja kao i pokazatelj uspješnosti istog (152,153). Međutim pokazalo se da su jedino ocjena boli i kvalitete života pouzdani i valjani indikatori težine bolesti, a dok nasuprot ocjena mokraćnih simptoma nema takva obilježja. Velik dio bolesnika (71 bolesnik odnosno 66.36%) u našem istraživanju ocijenio je svoje simptome boli i mokraćne simptome umjerenima, samo 5 bolesnika odnosno 4.67% smatrao je svoje simptome blagim dok je 31 bolesnik (28.97%) ocijenio prisutne simptome teškima. Rezultati ovog istraživanja također su potvrdili povezanost tegoba vezanih za mokrenje i procjene kvalitete života. Povezanost prema Spearman rank korelaciji pokazala je da postoji niska pozitivna korelacija između tegoba vezanih za mokrenje i procijenjene kvalitete života, ispitanika. S druge strane nije dokazana korelacija u odnosu na starost ispitanika i probleme vezane uz bol i nelagodu kao i učinak simptoma na kvalitetu života. Nadalje polovica ispitanika odnosno 53 bolesnika (49.53%) s dokazanom infekcijom ima kvalitetu života zbog koje su izrazito nezadovoljni. To tumačimo činjenicom da već sama svjesnost o postojanju kronične bolesti urogenitalnog sustava ili osjećaja boli bitno utječe na sve aspekte ljudskog života. Ovakvi rezultati su u skladu s istraživanjem Schneidera i suradnika (154), koji naglašavaju da dugo trajanje bolesti i tegoba povećava percepciju boli te da je zbog toga uloga upitnika kao jedinog dijagnostičkog oruđa upitna. Osim toga pitanja u upitniku ne razlikuju na odgovarajući način sindrom kroničnog prostatitisa i ostala urološka stanja, a u procjeni rezultata upitnika treba uzeti u obzir stupanj edukacije ispitanika, kao i njihovu sposobnost razumijevanja postavljenih pitanja. Stoga možemo zaključiti da je potreban oprez u interpretaciji upitnika kao dijagnostičke metode sindroma kroničnog prostatitisa, tim više što je njegova etiologija raznolika.

Poznato je da se na temelju nazočnosti leukocita u eksprimatu prostate, ejakulatu ili urinu nakon masaže prostate kronični prostatitis dijeli na upalni i neupalni oblik (11,12,15). S obzirom na prisutnost leukocita u eksprimatu prostate i/ili u trećem mlazu mokraće uzetom nakon masaže prostate, u ovom smo istraživanju, upalnu prirodu bolesti dokazali u 52 (48.60%) ispitanika sa simptomima i znakovima kroničnog prostatitisa. Prema rezultatima nekih istraživanja (74,155) uloga leukocita u urinu i eksprimatu prostate u evaluaciji bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa/kronične zdjelične boli kao predskazatelja upalne prirode bolesti je upitna. U istraživanju Kriegera i suradnika, signifikantan broj leukocita u eksprimatu prostate zabilježen je u 31% od 488 ispitanika, a samo u 8% uspjelo se dokazati uzročnik (74). U istom istraživanju utvrdili su da prisutnost povećanog broja leukocita u trećem mlazu mokraće uzetom nakon masaže prostate s velikom vjerojatnošću upućuje na sličan nalaz u eksprimatu prostate (osjetljivost 91,9% i specifičnost 98,9%), ali da povećan broj leukocita nije u korelaciji s težinom simptoma, kao niti s pozitivnom kulturom odnosno dokazom uzročnika. Ovakvi podaci upućuju na ostale poznate i nepoznate čimbenike osim upale i bakterija, koji pridonose simptomima kroničnog prostatitisa. S obzirom da je u našem istraživanju u 52 bolesnika (48.60%) s povećanim brojem leukocita dokazana upalna priroda bolesti, može se zaključiti da je i dalje potrebno određivati broj leukocita, a osobe s povećanim brojem leukocita u eksprimatu prostate ili trećem mlazu mokraće potrebno temeljito dijagnostički obraditi.

U našem istraživanju kod 80 odnosno 74.76% bolesnika prema rezultatima Mears Stameyevog testa dokazan je kronični bakterijski prostatitis. Dodatnom analizom ejakulata broj bolesnika s dokazanim i izoliranim uzročnikom kroničnog bakterijskog prostatitisa se povećao. Kulture ejakulata i urina pokazale su u određenom stupnju ograničenu dijagnostičku vrijednost. Naši rezultati potvrđuju da negativan nalaz kulture ejakulata ne predstavlja test kojim bi se sa sigurnošću moglo isključiti kronični prostatitis s obzirom da je u dijelu bolesnika s negativnim nalazom ejakulata uzročnik dokazan u eksprimatu prostate. S druge strane pozitivan nalaz kulture ejakulata u ispitivanih bolesnika nađen je u 89 odnosno 83.17% bolesnika što pokazuje da pozitivan nalaz kulture ejakulata u velikoj mjeri povećava vjerojatnost dijagnosticiranja kroničnog prostatitisa čime se može pravilno usmjeriti i izbor antibiotske terapije.

Iako negativan nalaz kulture ejakulata ne isključuje kronični prostatitis pozitivan nalaz testa u bolesnika s visokom vjerojatnošću kroničnog bakterijskog prostatitisa (KBP) i prije izvođenja

standardnog dijagnostičkog testa „dvije“ ili „četiri čaše“ mogao bi biti dovoljan za odabir i početak antibiotskog liječenja. Rezultat samo pozitivne kulture mokraće ne može biti dovoljan da bi se postavila dijagnoza kroničnog prostatitisa. Meares Stamey test unatoč svojoj težini, složenosti i neugodnosti kod izvođenja ostaje referentni standard za postavljanje dijagnoze kroničnog bakterijskog prostatitisa u kliničkoj praksi.

Sindrom prostatitisa je i danas čest i značajan dijagnostički i terapijski problem te je u većine bolesnika potreban individualni i interdisciplinarni timski pristup uz suradnju urologa, infektologa, mikrobiologa te proktologa, reumatologa i psihijatra. U dijagnostici kroničnog prostatitisa preporuča se učiniti tradicionalni Meares-Stamey test „četiri čaše“ (27) ili jednostavniji oblik test „dvije čaše“ (126) koji su korisni za određivanje lokalizacije upale i dokazivanje leukocita i/ili uropatogenih bakterija uzročnika upale prostate. Međutim, naši su rezultati potvrdili da standardni testovi mogu podcijeniti broj bolesnika kod kojih postoji simptomatska bakterijska infekcija prostate te su pokazali da se testom „pet čaša“ češće dokazuje nazočnost tradicionalnih uzročnika u usporedbi s testom „dvije“ i testom „četiri čaše“. Dobiveni rezultati ukazuju da je nazočnost patogena u ejakulatu indikativna i ukazuje na infekciju prostate osobito ako se ejakulat analizira u okviru cjelokupnog testa „pet čaša“. U tom kontekstu kultura i analiza ejakulata može predstavljati važnu komponentu i sastavni dio dijagnostičke obrade u bolesnika koji pokazuju kliničke znakove i simptome sindroma kroničnog prostatitisa.

Naše istraživanje pokazuje da kultura ejakulata predstavlja komplementarnu pretragu i nadopunu tradicionalnom testu „dvije“ ili „četiri čaše“. Primjenom kulture ejakulata može se otkriti veći broj uzročnika upale prostate nego samo primjenom testa „dvije čaše“ ili testa „četiri čaše“. Kao što su pokazali i drugi autori (119) kada se primjenjuje samo analiza i kultura ejakulata u dijelu bolesnika uzročnika bolesti kronični prostatitis može proći neotkriven. Kao što se u nekim slučajevima u kulturama eksprimata i trećeg mlaza mokraće (EPS/VB3) ne otkrije uzročnik tako može ostati neotkriven i u ejakulatu stoga smatramo da bi se analiza ejakulata trebala kombinirati s testom „četiri čaše“ te se odvijati u okviru testa „pet čaša“ i činiti sastavni dio Meares Stamey testa. Kultura ejakulata zapravo bi predstavljala komplementarnu, a ne alternativu metodu standardnim dijagnostičkim testovima. U dijagnostici kroničnog prostatitisa kultura ejakulata se može koristiti kao vrijedna dijagnostička metoda koja u određenim slučajevima i okolnostima može zamijeniti uzimanje uzoraka eksprimata, kao komplicirane metode, neugodne za izvođenje.

## **7. ZAKLJUČCI**

Temeljem rezultata ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. Najčešći tradicionalni uzročnici dokazani u eksprimatu i/ili mlazu mokraćne izmokrenom neposredno nakon masaže prostate te ejakulatu bili su *Enterococcus faecalis* (dokazan u 45 bolesnika odnosno 42,05%) i *Escherichia coli* (dokazana u 42 bolesnika odnosno 39,25%). Svi ostali dokazani tradicionalni uzročnici: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, koagulaza - negativni *staphylococci* izolirani su u eksprimatu i/ili mlazu mokraćne izmokrenom neposredno nakon masaže prostate te ejakulatu kod 20 odnosno 18,7% bolesnika.
2. Pretragama navedenih uzoraka se utvrdilo da je u 62 (57,94%) bolesnika uzročnik dokazan u EPS i/ili VB3 te u ejakulatu, u 18 (16,82 %) bolesnika uzročnik je dokazan samo u EPS i/ili VB3, a u 27 (25,23%) bolesnika uzročnik je dokazan samo u ejakulatu. U značajno većeg postotka bolesnika dokazana je etiologija u EPS/VB3 i ejakulatu u odnosu na bolesnike u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 (Fischer exact test;  $p < 0,00001$ ), ili samo u ejakulatu (Fischer exact test;  $p = 0,0012$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u postotku bolesnika u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 ili samo u ejakulatu (Fischer exact test  $p = 0,1454$ ).
3. Etiološki uzročnici sindroma kroničnog prostatitisa dokazuju se češće ukoliko se prisutnost tradicionalnih uzročnika prostatitisa uz test „četiri čaše“ istražuje i mikrobiološkom dijagnostikom ejakulata odnosno mikrobiološka analiza ejakulata na tradicionalne uzročnike poboljšava dijagnostiku kroničnog prostatitisa.
4. Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako velika proporcija bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa ima uzročnika koji se dokazuje samo pretragom ejakulata (27 (25,23%) bolesnika), a ne i pretragama eksprimata i/ili mlaza mokraćne izmokrenog neposredno nakon masaže prostate (tj. testom „četiri“ odnosno „dvije čaše“). Zbog toga bi pretrage ejakulata u ovih bolesnika mogle predstavljati vrijednu dopunu postojećih metoda (kao test „pet čaša“).
5. Mikrobiološka analiza ejakulata može se smatrati korisnom metodom u dijagnostici tradicionalnih uzročnika sindroma prostatitisa osobito ako se iz bilo kojeg razloga u dijagnostičke svrhe ne može dobiti eksprimat prostate.

## **8. SAŽETAK**

## 8.1 Sažetak na hrvatskom jeziku

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti koliko se češće dokazuje etiologija sindroma kroničnog prostatitisa ukoliko se prisutnost tradicionalnih uzročnika prostatitisa uz test „četiri čaše“ istražuje i mikrobiološkom dijagnostikom ejakulata. Također se željelo odrediti učestalost tradicionalnih uzročnika prostatitisa u EPS i/ili VB3 te ejakulatu bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.

U istraživanje je uključeno 107 punoljetnih muških bolesnika starijih od 20 godina koji su u Ambulantu za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ došli sa sindromom kroničnog prostatitisa u razdoblju od 2009. do 2013. godine, a u kojih je postavljena dijagnoza kroničnog bakterijskog prostatitisa dokazom uzročnika u eksprimatu i/ili VB3 i/ili ejakulatu. Istraživanje je dizajnirano tako da su bolesnici jedni drugima kontrole. Pokus „pet čaša“ izveden je kod svih ispitanika, a analiza je učinjena kao da je u istih ispitanika izveden pokus „dvije“ i pokus „četiri čaše“.

Najčešći tradicionalni uzročnici dokazani u EPS i/ili VB3 te ejakulatu bili su *Enterococcus faecalis* (dokazan u 45 bolesnika odnosno 42.05%) i *Escherichia coli* (dokazana u 42 bolesnika odnosno 39.25%). Svi ostali dokazani tradicionalni uzročnici - *Proteus mirabilis* *Klebsiella pneumoniae* *Streptococcus agalactiae*, koagulaza - negativni *staphylococci* - izolirani su u EPS i/ili VB3 te ejakulatu kod 20 odnosno 18.7% bolesnika.

Pretragama navedenih uzoraka se utvrdilo da je u 62 (57,94%) bolesnika uzročnik dokazan u EPS i/ili VB3 te u ejakulatu, u 18 (16,82 %) bolesnika uzročnik je dokazan samo u EPS i/ili VB3, a u 27 (25,23%) bolesnika uzročnik je dokazan samo u ejakulatu. U značajno većeg postotka bolesnika dokazana je etiologija u EPS/VB3 i ejakulatu u odnosu na bolesnike u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 (Fischer exact test;  $p < 0,00001$ ), ili samo u ejakulatu (Fischer exact test;  $p = 0,0012$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u postotku bolesnika u kojih je etiologija dokazana samo u EPS/VB3 ili samo u ejakulatu (Fischer exact test  $p = 0,1454$ ).

S obzirom da rezultati ovog istraživanja indiciraju kako velika proporcija bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa ima uzročnika koji se dokazuje samo pretragama ejakulata, a ne i pretragama EPS i/ili VB3 (tj. testom „četiri“ odnosno „dvije čaše“) zaključujemo da bi mikrobiološke pretrage ejakulata u ovih bolesnika mogle predstavljati vrijednu dopunu postojećih metoda (kao test „pet čaša“).

## 8.2 Sažetak na engleskom jeziku (Summary)

**Dissertation Title:** The role of semen microbiological diagnostics in the diagnosis of chronic prostatitis syndrome  
**Author:** Dražen Kovačić; **Year:** 2016

The aim of this study was to investigate how often etiology of chronic prostatitis syndrome is proved if the presence of the traditional prostatitis causitive pathogens is investigated with 'four glass test' plus the semen microbiological diagnostics. It also was to determine the frequency of traditional causitive pathogens of prostatitis in EPS and / or VB3 and the semen of patients with chronic bacterial prostatitis.

The study included 107 adult male patients older than 20 years who came with chronic prostatitis to the 'Ambulance for urogenital infections and sexually transmitted disease' of the 'Clinics for Infectious Diseases' "Dr. Fran Mihaljevic" in the period from 2009 to 2013, and in whom the diagnosis of chronic bacterial prostatitis was confirmed by proving the causitive pathogens in EPS and / or VB3 and / or semen. The study was designed so that patients were control to each other. The experiment was carried out as a 'five glass test' in all subjects, and the analysis is done as it is in the same subjects performed the 'two glass test' and 'four glass test'.

The most common traditional pathogens proven in EPS and / or VB3 and semen were *Enterococcus faecalis* (detected in 45 patients or 42.05%) and *Escherichia coli* (demonstrated in 42 patients or 39.25%). All other proven traditional pathogens - *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, coagulase - negative staphylococci - were isolated in EPS and / or VB3 and semen in 20 patients or 18.7%.

Examining that samples it was determined that in 62 (57.94%) patients the pathogen was detected in EPS and / or VB3 and in the semen, in 18 (16.82%) patients the cause was found only in EPS and / or VB3, and in 27 (25.23%) patients the cause was found only in the semen. The etiology was confirmed in the significantly higher percentage of patients in EPS / VB3 and semen compared to the patients where etiology was demonstrated only in EPS / VB3 (Fischer exact test,  $p < 0.00001$ ), or only in the semen (Fischer exact test;  $p = 0.0012$ ). There were no statistically significant differences in the percentage of patients in whom the etiology was demonstrated only in EPS / VB3 or only in the semen (Fischer's exact test,  $p = 0.1454$ ).



Since the results of this study indicate that a large proportion of patients with chronic prostatitis have causative pathogen that is only proven by semen diagnostics, not by EPS and / or VB3 (ie. 'four glass test' or 'two glass test'), we conclude that the semen microbiological diagnostics in these patients could constitute a valuable supplement to existing methods (making it a 'five glass test').

## **9. LITERATURA**

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract Infections. U Mandell GL, Benett JE, Dolin RE. Principles and Practice of Infectious Diseases 6. izd USA, Elsevier, Churchill Livingstone 2005: 875-905.
2. European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. Drukkerij Gelderland BV, Arnheim. The Netherlands, 2002; 49-56.
3. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu Rev Med* 2006;57:195-206.
4. Kermes K, Punab M, Loivukene K, Mandar R. Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. *Anaerobe* 2003;9:117-23.
5. Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999;26:737-51.
6. Roberts RO, Jacobsen SJ. Epidemiology of prostatitis. *Curr Urol Rep* 2000;1:135-41
7. Motrich RD, Maccioni M, Molina R, et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens. *Hum Reprod* 2005;20:2567-72.
8. Engeler DS, Hauri D, John H. Impact of prostatitis NIH IIIB (prostatodynia) on ejaculate parameters. *Eur Urol* 2003;44: 546-8.
9. Sutcliffe S, Alderete JF, Till C, Goodman PJ, Hsing AW, Zenilman JM, De Marzo AM, Platz EA. Trichomonosis and subsequent risk of prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Int J Cancer*. 2009;124(9):2082-7.
10. Stock D, Groome PA, Siemens DR: Inflammation and prostate cancer: a future target for prevention and therapy? *Urol Clin North Am*. 2008; 35: 117-30.
11. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010 Aug 15;82(4):397-406.;
12. Videčnik Zorman J, Matičič M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(2):25-9.
13. Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005; 66:2-8.
14. Magri V, Perletti G, Bartoletti R, Cai T, Emelyanova I, Mehik A, Morgia G, Skerk V, Trinchieri A, Wagenlehner FM, Naber KG. Critical issues in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(2):75-82.
15. Krhen I, Škerk V, Schoenwald S, Mareković Z. Classification, Diagnosis and Treatment of Prostatitis Syndrome. *Liječnički Vjesn*. 2002; 124(3): 89-98.
16. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A

- national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224.
17. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of Prostatitis – like symptoms in a population based study using the National Institute of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001; 165: 842-5.
  18. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, *i sur.* Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S85-90.
  19. Nickel JC, Downey JA, Nickel KR, Clark JM. Prostatitis-like symptoms: one year later. *BJU Int.* 2002 Nov;90(7):678-81.
  20. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl* 2005;28:317-27.
  21. Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE. Sickness impact of chronic prostatitis and its correlates. *J Urol* 1996;155: 965-8.
  22. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: the syndrome. *J Urol* 2009;182:18-9.
  23. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993; Apr; 41(4):301-7.
  24. Schaeffer AJ. Classification (traditional and National Institutes of Health) and demographics of prostatitis. *Urology* 2002;60:5-6; discussion -7.1993;41:301-7.
  25. Krieger JN, Nyberg L Jr, and Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 282: 236–237, 1999.
  26. Stein A, May T, Dekel Y. Chronic pelvic pain syndrome: a clinical enigma. *Postgrad Med.* 2014 Jul;126(4):115-23. doi: 10.3810/pgm.2014.07.2789.
  27. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5: 492–518.
  28. Nickel JC. Recommendations for the evaluation of patients with prostatitis. *World J Urol* 2003; 21: 75–81.
  29. Sung YH, Jung JH, Ryang SH, Kim SJ, Kim KJ. Clinical significance of national institutes of health classification in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol.* 2014 Apr;55(4):276-80. doi: 10.4111/kju.2014.55.4.276. Epub 2014 Apr 10.
  30. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, *i sur.* Acute bacterial prostatitis: two different sub- categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006;24:45-50.
  31. Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE. Psychological and physical factors

- involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res* 1996;41:313-25.
32. Hellstrom WJ, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA. Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. *Urology* 1987;30:183-8.
  33. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, *i sur.* Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;59:603-8.
  34. Yoon BI, Han DS, Ha US, Lee SJ, Sohn DW, Kim HW, Han CH, Cho YH. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int.* 2013;1(2):89-93. doi: 10.12954/PI.12013. Epub 2013 Jun 30
  35. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia* 2008;40:100-4.
  36. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol.* 2015 Sep 24. pii: S0302-2838(15)00857-X. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061.
  37. Bartoletti R, Mondaini N, Pavone C, Dinelli N, Prezioso D. Introduction to chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:55-7.
  38. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2005;95:238-43.
  39. Strohmaier WL, Bichler KH. Comparison of symptoms, morphological, microbiological and urodynamic findings in patients with chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. Is it possible to differentiate separate categories? *Urol Int* 2000;65:112-6.
  40. Krieger JN, Ross SO, Penson DF, Riley DE. Symptoms and inflammation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;60:959-63.
  41. Dimitrakov J, Diemer T, Ludwig M, Weidner W. Recent developments in diagnosis and therapy of the prostatitis syndromes. *Curr Opin Urol.* 2001 Jan;11(1):87-91.
  42. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection* 1991;19 Suppl 3:S126-30.
  43. Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:475-9.
  44. Škerk V, Schönwald S, Krhen I, *i sur.* Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471-4
  45. Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. *Infection* 1994;22

Suppl 1:S22.

46. Bundrick W, Heron SP, Ray P, *i sur.* Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003;62:537-41.
47. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143-9.
48. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, Riley DE. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology* 2005;66:721-5.
49. Škerk V, Krhen I, Schönwald S, *i sur.* The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24 Suppl 1:S53-6.
50. Škerk V, Schönwald S, Granić J, *i sur.* Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*--diagnosis and treatment. *J Chemother* 2002;14:537-8.
51. Stillwell TJ, Engen DE, Farrow GM. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: a report of 200 cases. *J Urol* 1987;138:320-3.
52. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1993;23:107-14.
53. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, *i sur.* Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol* 2007;178:2411-5; discussion 5.
54. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol* 1997;157:863-5.
55. Riley DE, Berger RE, Miner DC, Krieger JN. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1646- 52.
56. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000;163:127-30.
57. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35:263-5.
58. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP, *i sur.* Etiology of voiding dysfunction in men

- less than 50 years of age. *Urology* 1996;47:836-9.
59. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, *i sur.* Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003;170:828-31.
  60. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;54:729-31.
  61. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, *i sur.* Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* 2000;56:1025-9.
  62. Paulis G, Conti E, Voliani S, *i sur.* Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2003;75:179-86.
  63. Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: are they related? *Curr Urol Rep* 2006;7:329-34.
  64. Alexander RB, Brady F, Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology* 1997;50:893-9.
  65. Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in elderly men: toward better understanding and treatment. *Drugs Aging* 2003;20:1111-25.
  66. Nadler RB, Collins MM, Propert KJ, *i sur.* Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2006;67:337-42.
  67. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004;172:S6-11; discussion S-2.
  68. Haverkamp J, Charbonneau B, Ratliff TL. Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: a current review. *J Cell Biochem.* 2008 Apr 1;103(5):1344-53.
  69. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:205-11; discussion 13-6.
  70. Horcajada JP, Vilana R, Moreno-Martinez A, *i sur.* Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 2003;35:114-20.
  71. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs* 2009;69:71-84.
  72. Lackner J, Schatzl G, Horvath S, Kratzik C, Marberger M. Value of counting white blood cells (WBC) in semen samples to predict the presence of bacteria. *Eur Urol* 2006;49:148-52; discussion 52-3.
  73. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner 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.
74. Krieger JN, Ross SO, Deutsch LA, Fritsche TR, Riley DE. Counting leukocytes in expressed prostatic secretions from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2003;62:30-4.
  75. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, *i sur.* Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):1048-53.
  76. Krieger JN, Ross SO, Deutsch L, Riley DE. Seminal fluid analysis in chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia* 2003;35:266-70.
  77. Ludwig M, Vidal A, Diemer T, *i sur.* Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome): seminal markers of inflammation. *World J Urol* 2003;21:82-5.
  78. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr., *i sur.* The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162:369-75.
  79. Probert KJ, McNaughton-Collins M, Leiby BE, *i sur.* A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort study. *J Urol* 2006;175:619-23; discussion 23.
  80. Litwin MS. A review of the development and validation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *Urology* 2002;60:14-8; discussion 8-9.
  81. Schneider H, Braehler E, Ludwig M, *i sur.* Two-year experience with the german-translated version of the NIH-CPSI in patients with CP/CPPS. *Urology* 2004;63:1027-30.
  82. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, *i sur.* 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.
  83. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol* 1994;152:2063-5.
  84. Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S91-5.



85. 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.
86. Nickel JC, Downey J, Ardern D, Clark J, Nickel K. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:551-4.
87. Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Nov 9.
88. Bjerklund Johansen TE, Grüneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol.* 1998;34(6):457-66.
89. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol.* 2015 Sep 24. pii: S0302-2838(15)00857-X. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061.
90. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.* 2015 Oct;116(4):509-25. doi: 10.1111/bju.13101.
91. Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2010;106(9):1252-63.
92. Koulis H, Lam H. Prostatitis: a review of clinical management. *US Pharmacist* 2006;31:107-16.
93. Nickel JC. The three As of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? *BJU Int* 2004;94:1230-3.
94. Pust RA, Ackenheil-Koppe HR, Gilbert P, Weidner W. Clinical efficacy of ofloxacin (tarivid) in patients with chronic bacterial prostatitis: preliminary results. *J Chemother* 1989;1:869-71.
95. Stamey TA, Meares EM, Jr., Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970;103:187-94.
96. Fair WR, Cordonnier JJ. The pH of prostatic fluid: a reappraisal and therapeutic implications. *J Urol* 1978;120:695-8.
97. Magri V, Marras E, Restelli A, Wagenlehner FM, Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med.* 2015 Mar;9(3):658-666. Epub 2014 Dec 19.
98. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*

- 1999;11:189-96; discussion 213-6.
99. Škerk V, Krhen I, Čajić V, *i sur.* The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis syndrome--our experience in diagnosis and treatment. Acta Dermatovenerol Croat 2007;15:135-40.
  100. Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, Cabezas J, Miller P. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis--results of a pilot study after 1 year. Urology 2004;64:1149-54.
  101. Leskinen MJ, Kilponen A, Lukkarinen O, Tammela TL. Transurethral needle ablation for the treatment of chronic pelvic pain syndrome (category III prostatitis): a randomized, sham- controlled study. Urology 2002;60:300-4.
  102. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a decade of change. AUA Update Series 2006;25:309-16.
  103. Nickel JC, Downey J, Clark J, *i sur.* Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology 2003;62:614-7.
  104. Kolumbić Lakos A, Škerk V, Maleković G, Dujnić Spoljarević T, Kovacic D, Pasini M, Markotić A, Magri V, Perletti G. A switch therapy protocol with intravenous azithromycin and ciprofloxacin combination for severe, relapsing chronic bacterial prostatitis: a prospective non-comparative pilot study. J Chemother. 2011 Dec;23(6):350-3.
  105. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. J Urol 2007;177:25-30.
  106. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol 2004;171:1594-7.
  107. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, *i sur.* Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol 2003;169:592-6.
  108. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled, pilot study. Urology 2003;62:425-9.
  109. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, *i sur.* Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2004;141:581-9.

110. Nickel JC, Pontari M, Moon T, *i sur.* A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003;169:1401-5.
111. Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology* 2006;68:697-701.
112. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S112-6.
113. Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A, *i sur.* Daily quercetin supplementation dose- dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J Nutr* 2008;138:1615-1621.
114. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A Prospective, 1-Year Trial Using Saw Palmetto Versus Finasteride in the Treatment of Category III Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *The Journal of Urology* 2004;171:284-288.
115. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;93:991-5.
116. Le BV, Schaeffer AJ. Genitourinary pain syndromes, prostatitis, and lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am* 2009;36:527-36, vii.
117. Mobley DF. Semen cultures in the diagnosis of bacterial prostatitis. *J Urol* 1975; 114: 83-85.
118. Magri V, Wagenlehner FM, Montanari E, Marras E, Orlandi V, Restelli A, Torresani E, Naber KG, Perletti G. Semen analysis in chronic bacterial prostatitis: diagnostic and therapeutic implications. *Asian J Androl.* 2009 Jul;11(4):461-477.
119. Zegarra Montes LZ, Sanchez Mejia AA, Loza Munarriz CA, Gutierrez EC. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. *Int Braz J Urol.* 2008 Jan-Feb;34(1):30-7, discussion 38-40.
120. Budía A, Luis Palmero J, Broseta E, Tejadillos S, Benedicto A, Queipo JA, Gobernado M, Fernando Jiménez Cruz J. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(4):326-31.
121. Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections 2011, European Association of Urology. Available at URL: [http:// www.uroweb.org/gls/pdf/15\\_Urological\\_Infections.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf)  
Date of access: 9<sup>th</sup> October 2011

122. McNaughton Collins M, Fowler J, Elliott DB, Albertsen PC, Barry MJ. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology* 2000;55:403-7.
123. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Andersson P, Patrick A, Mahoney J, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology* 1998;52:797-802.
124. Moon T. Questionnaire survey of urologist and primary care physicians diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997;50:543-7.
125. De la Rossette J, Hubregtse M, Karthaus H, Debruyne FM. Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnostics and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Eur Urol* 1992;22:14-19.
126. Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997; 3: 38–43.
127. Kulchavenya E, Azizoff A, Brizhatyuk E, Khomyakov V, Kholto bin D, Breusoff A, Naber KG. Improved diagnostics of chronic inflammatory prostatitis. *Minerva Urol Nefrol*. 2012 Dec;64(4):273-8.
128. Seiler D, Zbinden R, Hauri D, John H. [Four-glass or two glass test for chronic prostatitis]. *Urologe A*. 2003 Feb;42(2):238-42. Epub 2003 Jan 23.
129. Stamey TA. Prostatitis. *J R Soc Med* 1981; 74: 22–40.
130. McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt TJ. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 Sep 5;133(5):367-81.
131. Ivanov IB, Kuzmin MD, Gritsenko VA. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. *Int J Androl* 2008; 31: 1–6.
132. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003; 35: 160–7.
133. Fall M., Baranowski AP, Elneil S, i sur. Guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010; 57(1):35-48.
134. Krieger JN. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010, str. 1521-1527.
135. Wagenlehner FME, Naber KG, Weidner W. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Infectious Diseases. 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2010, str. 598-604.
136. Stein A, May T, Dekel Y. Chronic pelvic pain syndrome: a clinical enigma. *Postgrad Med*. 2014 Jul;126(4):115-,123.

137. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, *i sur.* Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. *Urology* 2003;61:60-64.
138. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1690-1698.
139. Meares EM Jr. Urethritis, Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow J. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company 1998; 954-961.
140. Nickel JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Cmpbell's urology*. Philadelphia: Saunders 2002:604-630.
141. Mobley DF. Chronic prostatitis. *South Med J* 1974;67:219-222.
142. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, *i sur.* Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19 Suppl 3:S119-125.
143. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti R. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol.* 2011 Jun;49(3):448-454.
144. Škerk V, Schönwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, Strapac Z, Vrsalovic R, Vukovic J, Tomas M. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(5):457-462.
145. Domingue GJ Sr, Hellstrom WR. Prostatitis. *Clin Microb Rev.* 1998;11:604-613.
146. Kaydos-Daniels SC, Miller WC, Hoffman I, Price MA, Martinson F, Chilongozi D, Namakwha D, Gama S, Phakati S, Cohen MS, Hobbs MM. The use of specimens from various genitourinary sites in men, to detect *Trichomonas vaginalis* infection. *J Infect Dis.* 2004 May 15;189(10):1926-31.
147. Škerk V, Markovinovic L, Zekan S, Jaksic J, Zidovec Lepej S, Markotic A, Škerk V, Radošević V, Cvitković L, Begovac J. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis - differences in therapeutic approach – Croatian experience. *J Chemother.* 2009 Feb;21(1):63-7.
148. Mazzoli S. Conventioanl bacteriology in prostatitis patient: microbiological bias, problems and epidemilogy om 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl* 2007; 79:75-82.

149. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, et al. Inconsistent localisation of gram- positive bacteria to prostate specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology* 2005; 66:721-725.
150. Nickel JC. Recommendations for evaluation of patients with prostatitis. *World J Urol* 2003; 21:75-81.
151. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 172:839-845.
152. Propert KJ, McNaughton-Collins M, Leiby BE, *i sur.* A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort study. *J Urol* 2006;175:619-623; discussion 23.
153. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, *i sur.* Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. *J Urol* 2004;171:279-283.
154. Schneider H, Braehler E, Ludwig M, *i sur.* Two-year experience with the german-translated version of the NIH-CPSI in patients with CP/CPPS. *Urology* 2004;63:1027-1230.
155. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? *J Urol* 2000;164:1554-1558.

## **10. PRILOZI**

## 10.1. Popis kratica korištenih u tekstu (abecednim redom)

|           |   |  |
|-----------|---|--|
| ABP       | - | akutni bakterijski prostatitis (od engl. <i>Acute Bacterial Prostatitis</i> )  |
| AF        | - | alkalna fosfataza  |
| AL        | - | antimikrobni lijek   |
| ALT       | - | alanin aminotransferaza  |
| AST       | - | aspartat aminotransferaza  |
| AP        | - | asimptomatski upalni prostatitis (od engl. <i>Asymptomatic Prostatitis</i> )   |
| CBP       | - | kronični bakterijski prostatitis (od engl. <i>Chronic Bacterial Prostatitis</i> )  |
| CP/CPPS   | - | kronični prostatitis / sindrom kronične zdjelične boli (od engl. <i>Chronic prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome</i> ) |
| CRP       | - | C-reaktivni protein  |
| DNA       | - | deoksiribonukleinska kiselina (od engl. deoxyribonucleic acid)   |
| E         | - | ejakulat   |
| EPS       | - | ekspimat prostate tj. sekret prostate istisnut digitalnom masažom (od engl. <i>expressed prostate secretion</i> )          |
| Gama - GT | - | gama-glutamil transferaza  |
| GUK       | - | glukoza u krvi   |
| KKS       | - | kompletna krvna slika  |
| NIH       | - | državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a (od engl. <i>National Institutes of Health</i> )                                   |



|            |   |  |
|------------|---|--|
| L/hpf      | - | broj leukocita u vidnom polju gledanim pod velikim povećanjem  |
| NIH-CPCRNI | - | National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Collaborative Research Network   |
| NIH-CPSI   | - | upitnik za objektivnu procjenu težine simptoma prostatitisa kojeg je preporučio Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a (od engl. <i>National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index</i> ) |
| PCR        | - | lančana reakcija polimerazom (od engl. <i>polymerase chain reaction</i> )  |
| PSA        | - | prostatični specifični antigen   |
| SP         | - | sindrom prostatitisa   |
| VB1        | - | prvih 5-10 ml mokraće u pokusu „četiri čaše“, predstavlja uretralnu floru (od engl. <i>voided bladder 1</i> )  |
| VB2        | - | mokraća iz mokraćnog mjehura u pokusu „četiri čaše“ i „dvije čaše“ (od engl. <i>voided bladder 2</i> )   |
| VB3        | - | prvih 5-10 ml mokraće neposredno nakon masaže prostate u pokusu „četiri čaše“ „dvije čaše“ (od engl. <i>voided bladder 3</i> )   |
| TU         | - | tradicionalni uropatogeni  |

## 10.2. Popis slika

|  |    |
|--|----|
| <b>Slika 1.</b> Pokus "četiri čaše". Metoda sekvencijalnog uzimanja uzorka mokraće i eksprimata prostate [prilagođeno prema (71)]..... | 12 |
| <b>Slika 2.</b> Pokus "dvije čaše" .....   | 13 |
| <b>Slika 3.</b> Dob ispitanika .....   | 38 |
| <b>Slika 4.</b> Tegobe i klinički simptomi bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....                                       | 40 |
| <b>Slika 5.</b> Digitorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....   | 41 |
| <b>Slika 6.</b> Etiologija kroničnog bakterijskog prostatitisa u ispitivanih bolesnika.....  | 42 |

### 10.3. Popis tablica

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablica 1.</b> Klasifikacija sindroma prostatitisa/National Institute of Health SAD-a (25) .....   | 4  |
| <b>Tablica 2.</b> Interpretacija pokusa „dvije čaše“ .....  | 14 |
| <b>Tablica 3.</b> Liječenje akutnog bakterijskog prostatitisa .....   | 16 |
| <b>Tablica 4.</b> Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa.....  | 18 |
| <b>Tablica 5.</b> Liječenje upalnog oblika kronične zdjelične boli.....   | 19 |
| <b>Tablica 6.</b> Liječenje neupalnog oblika kronične zdjelične boli.....   | 20 |
| <b>Tablica 7.</b> Dob ispitanika.....   | 37 |
| <b>Tablica 8.</b> Tegobe i klinički simptomi bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....  | 38 |
| <b>Tablica 9.</b> Trajanje tegoba bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....   | 39 |
| <b>Tablica 10.</b> Digitorektalni pregled u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....   | 40 |
| <b>Tablica 11.</b> Etiologija kroničnog bakterijskog prostatitisa u ispitivanih bolesnika.....  | 42 |
| <b>Tablica 12.</b> Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB 3 i nalaza prostate .....  | 43 |
| <b>Tablica 13.</b> Mikrobiološka analiza EPS/VB <sub>3</sub> i ejakulata u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom.....              | 43 |
| <b>Tablica 14.</b> Mikrobiološka analiza uzoraka EPS /VB <sub>3</sub> te ejakulata.....   | 44 |
| <b>Tablica 15.</b> Rezultati testa dvije čaše, pokusa četiri čaše te pokusa pet čaša u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom ..... | 45 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablica 16.</b> Ocjena boli (srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija i raspon) u NIH-CPSI upitniku* .....   | 45 |
| <b>Tablica 17.</b> Ocjena mokraćnih simptoma (srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija) u NIH-CPSI upitniku* .....  | 46 |
| <b>Tablica 18.</b> Ocjena razine simptoma boli i mokraćnih simptoma u NIH-CPSI upitniku* .....  | 46 |
| <b>Tablica 19.</b> Ocjena kvalitete života u NIH-CPSI upitniku* .....   | 47 |
| <b>Tablica 20.</b> Ukupna ocjena u NIH-CPSI upitniku* .....   | 47 |
| <b>Tablica 21.</b> Povezanost tegoba vezanih za mokrenje i boli te kvalitete života prema NIH-CPSI upitniku* s dobi ispitanika s kroničnim bakterijskim prostatitisom ..... | 48 |

## 10.4 Upitnik o simptomima kroničnog prostatitisa (NIH-CPSI)

### UPITNIK O SIMPTOMIMA KRONIČNOG PROSTATITISA (NIH-CPSI)

#### BOL ILI NELAGODA

##### 1. Jeste li u posljednjih nekoliko tjedana osjetili bol ili nelagodu u sljedećim područjima?

|   | DA | NE |
|---|----|----|
| a) Područje između rektuma i testisa ( perineum ) | 1  | 0  |
| b) Testisi  | 1  | 0  |
| c) Vrh penisa ( nevezano uz mokrenje )            | 1  | 0  |
| d) Ispod struka, u području pubisa ili mjehura    | 1  | 0  |

##### 2. Jeste li u posljednjih nekoliko tjedana osjetili:

|  | DA | NE |
|--|----|----|
| a) Bol i žarenje tijekom mokrenja                                  | 1  | 0  |
| b) Bol ili nelagodu tijekom ili nakon spolnog odnosa (ejakulacije) | 1  | 0  |

##### 3. Koliko ste često, u posljednjih dana, osjetili bol ili nelagodu u bilo kojem od navedenih područja:

|            |   |
|------------|---|
| Nikada     | 0 |
| Rijetko    | 1 |
| Katkad     | 2 |
| Često      | 3 |
| Uobičajeno | 4 |
| Uvijek     | 5 |

##### 4. Koji broj najbolje opisuje prosječnu jačinu boli ili nelagode koju ste osjetili u posljednjih tjedan dana?

|           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                   |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------------|
| 0         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10                                |
| Nema boli |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Najjača bol koju možete zamisliti |

## MOKRENJE

**5. Koliko ste puta, u posljednjih tjedan dana, imali osjećaj da niste potpuno ispraznili mokraćni mjehur nakon završenog mokrenja?**

|  |   |
|--|---|
| Nikada                                 | 0 |
| Manje od 1 od ukupno 5 puta            | 1 |
| Manje od polovice ukupnog broja puta   | 2 |
| Otpriblike polovicu ukupnog broja puta | 3 |
| Više od polovice ukupnog broja puta    | 4 |
| Gotovo uvijek                          | 5 |

**6. Koliko ste često, u posljednjih nekoliko tjedan dana, morali ponovno mokriti manje od 2 sata nakon što ste završili mokrenje?**

|  |   |
|--|---|
| Nikada                                 | 0 |
| Manje od 1 od ukupno 5 puta            | 1 |
| Manje od polovice ukupnog broja puta   | 2 |
| Otpriblike polovicu ukupnog broja puta | 3 |
| Više od polovice ukupnog broja puta    | 4 |
| Gotovo uvijek                          | 5 |

## UČINAK SIMPTOMA NA KVALITETU ŽIVOTA

**7. Koliko su vas, u posljednjih tjedan dana, simptomi bolesti sprječavali u izvršavanju uobičajenih zadataka?**

|          |   |
|----------|---|
| Nimalo   | 0 |
| Malo     | 1 |
| Umjereno | 2 |
| Mnogo    | 3 |

**8. Koliko ste razmišljali o svojim simptomima u posljednjih tjedan dana?**

|          |   |
|----------|---|
| Nimalo   | 0 |
| Malo     | 1 |
| Umjereno | 2 |
| Mnogo    | 3 |

**9. Kada biste ostatak života morali provesti s ovim simptomima koji ste imali u posljednjih tjedan, kako biste se osjećali?**

|  |   |
|--|---|
| Presretan                                      | 0 |
| Zadovoljan                                     | 1 |
| Uglavnom zadovoljan                            | 2 |
| Miješani osjećaj zadovoljstva i nezadovoljstva | 3 |
| Uglavnom nezadovoljan                          | 4 |
| Nesretan                                       | 5 |
| Užasnut  | 6 |

**Ocjena simptoma po domenama:**

Bol = \_\_\_\_\_ (zbroj odgovora 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 i 4)

Urinarni simptomi = \_\_\_\_\_ (zbroj odgovora 5 i 6)

Učinak na kvalitetu života = \_\_\_\_\_ (zbroj odgovora 7, 8 i 9)

Ocjena razine boli i urinarnih simptoma = \_\_\_\_\_

(blagi simptomi 0-19; umjereni simptomi 10-18; teški simptomi 19-31)

Ukupna ocjena = \_\_\_\_\_ (raspon od 0 do 43)

# **11. ŽIVOTOPIS**



Dražen Kovačić rođen je 1964. godine u Zagrebu. Završio je u Zagrebu Srednju medicinsku školu za zdravstveno-laboratorijske i sanitarne tehničare te glazbenu školu „Ivan Zajc“ (smjer violina). Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1991. g. Nakon toga radi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju. Od 1994. godine zaposlen je u PLIVI gdje radi na različitim poslovima, pri tome većinom kao Medicinski savjetnik u Medicinskom odjelu te Edukator i trener u internom Trening centru, oboje u međunarodnom okruženju. Tijekom 1996. i 1997. godine odslušao je poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije. Kao Medicinski savjetnik se kontinuirano usavršavao na području upravljanja kliničkim projektima, u praksi usmjerenim na klinički razvoj azitromicina (Sumamed), u početku u području respiratornih infekcija, kasnije kroz proširenja indikacija i u području urološke infektologije. Danas je kao Medicinski savjetnik odgovoran za medicinsku podršku unutar i izvan kompanije za različita terapijska područja. U sklopu izrade ove disertacije sudjelovao je na znanstveno-istraživačkom projektu voditeljice prof. dr. sc. Višnje Škerk pod nazivom „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“.

Autor je znanstvenih i stručnih članaka. Aktivno je sudjelovao na brojnim domaćim i međunarodnim skupovima na kojima je držao usmene prezentacije. Član je Hrvatske liječničke komore te Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju i terapiju.