

DERLEME

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromuna klinik yaklaşım: Literatür taramasıSelman ÜNAL¹, Mehmet Gökhan ÇULHA²¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara,²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul.

Geliş tarihi: 09.05.2021; Kabul tarihi: 31.05.2021

Sorumlu yazar: Selman ÜNAL, Adres: Bilkent Caddesi No: 1, Çankaya, Ankara., E-posta: drselmanunal@gmail.com, Telefon:+90312-9062053.

ÖZET

Prostatit; prostat bezinin enfekte olması ve ödemlenmesi olarak tanımlanır. Pelvik ağrı, rahatsızlık, işeme ve boşalma semptomları eşlik edebilir. Her yaş grubundan erkeği etkileyebilir ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (National Institutes of Health) prostatit için oluşturduğu sınıflama sistemine göre dört gruba ayrılır. Bunlar; akut bakteriyel prostatit (grup 1), kronik bakteriyel prostatit (grup 2), kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (inflamatuar: grup 3A, non-inflamatuar: grup 3B) ve asemptomatik prostatittir (grup 4). Prostatit benzeri şikayetleri olan hastaların >%90'ını kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu grubu oluşturur. Bu tanım heterojen bir hasta grubunu temsil eder ve bir dışlama tanısıdır. Tedavisinde antibiyotikler, anti-inflamatuarlar, alfa blokerler, hormonal tedaviler, nöromodülatör tedaviler, bitkisel tedaviler, fizik tedaviler, akupunktur tedavileri gibi çok farklı tedavi çeşitleri uygulanmış ancak monoterapilerin yeterince etkinlik sağlamadığı gösterilmiştir. Hastalığın tedavisinde multimodal yaklaşım umut vadetmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostatit, pelvik ağrı, tanı, tedavi**Clinical management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Literature review**

ABSTRACT

Prostatitis; it is defined as the infection and edema of the prostate gland. It may be accompanied by pelvic pain, discomfort, voiding and ejaculation dysfunction. It can affect men of all age groups and has a significant impact on patients' quality of life. It is divided into four groups according to the classification system established by the National Institutes of Health for prostatitis. These groups are; acute bacterial prostatitis (group 1), chronic bacterial prostatitis (group 2), chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (inflammatory: group 3A, non-inflammatory: group 3B) and asymptomatic prostatitis (group 4). Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome group constitutes >90% of all patients with prostatitis-like complaints. This definition represents a heterogeneous patient group and is an exclusion diagnosis. Many different types of treatment have been used for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, such as antibiotics, anti-inflammatories, alpha blockers, hormonal treatments, neuro-modulatory treatments, herbal treatments, physical therapies, acupuncture treatments. However, it has been shown that monotherapies are not effective enough. The multimodal approach to the treatment of the disease holds promise.

Keywords: Prostatitis, pelvic pain, diagnose, treatment

GİRİŞ

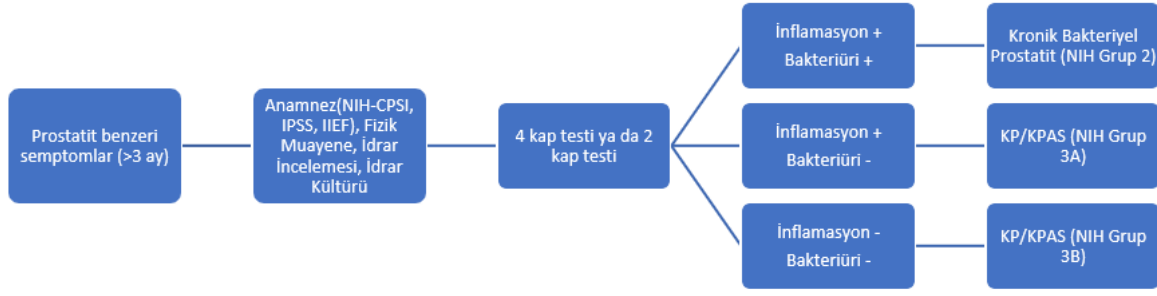
Prostatit; prostat bezinin enfekte olması ve ödemlenmesi olarak tanımlanır. Pelvik ağrı, rahatsızlık, işeme ve boşalma semptomları eşlik edebilir. Her yaş grubundan erkeği etkileyebilir ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır [1]. Epidemiyolojik veriler toplumun %4.5-%9'unun prostatitten etkilendiğini göstermektedir [2]. Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) prostatit için bir tanı ve sınıflandırma sistemi oluşturmuştur [3] ve bu sınıflama sistemi klinik uygulamalar ve araştırmalar için uluslararası kabul görmüştür. Oluşturulan sınıflama sisteminde prostatitler; enfeksiyöz (grup 1 ve 2), kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS, grup 3) ve asemptomatik (grup 4) olmak üzere gruplanmıştır [3]. Prostatit benzeri şikayetleri olan hastaların >%90'ını KP/KPAS grubu oluşturur [4]. KP/KPAS; üriner şikayetler, ağrı, cinsel şikayetler ve / veya psikiyatrik şikayetlerle ortaya çıkabilen

klinik fenotiplerin bir karışımını kapsar [5]. KP/KPAS prostatik sekresyonda lökosit olup olmasına göre grup 3A ve grup 3B olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

KP/KPAS tedavisi ve yönetimi; KP/KPAS'ın karmaşık patofizyolojisinin net olarak anlaşılabilmesi ve etkili bir monoterapinin henüz bulunamaması nedeniyle hasta ve hekim için zorlayıcı bir konudur. Hastalığın tedavisi ve yönetimi konusunda yayınlanmış makalelerin gözden geçirilerek elde edilen verilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

TANI

KP/KPAS, son 6 ayın en az 3 ayında olan, işeme semptomları ya da cinsel disfonksiyonla ilişkili pelvik bölge ağrı ya da rahatsızlığı olarak tanımlanır. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, malignite, anatomik bozukluklar ve nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır. İnflamasyon olup olmasına göre sırasıyla grup 3A ya da grup 3B olarak sınıflanabilir [6].



Şekil 1. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu tanı ve tedavi algoritması (KP/KPAS: Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu, NIH-CPSI: National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index, IPSS: International Prostate Symptom Score, IIEF: International Index of Erectile Function).

NIH tarafından oluşturulan Kronik Prostatit Semptom İndeksi (Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) objektif bir tanı ve tedavi değerlendirme sistemi sağlar [7]. Dokuz sorudan oluşan bu indeksin 4 sorusu ağrı, 2 sorusu işeme semptomları ve 3 sorusu da yaşam kalitesine etkisi ile ilgilidir. Her sorunun kendi içinde puanlaması vardır ve toplam 6 puanlık düzelme anlamlı iyileşme sınır değeri olarak kabul edilmektedir [8].

NIH-CPSI tanıya yardımcı bir skorlama sistemidir, ayrıca güvenilir bir tanı ve tedavi takibi sağlar. Ayrıca Uluslararası Prostat Semptom Skoru (International Prostate Symptom Score) [9] ve Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi de (International Index of Erectile Function) [10] tanı ve tedavi değerlendirmesinde kullanılan diğer sorgulama formlarıdır.

Fizik muayenede abdomen, genital bölge, prostat, perine, miyofasiyal tetik noktaları ve pelvik taban kasları değerlendirilir.

Kronik bakteriyel prostatit değerlendirmesinde mikrobiyolojik testler kullanılır. Meares ve Stamey'in önerdiği 4 kap testi [11] ve onun daha kolay uygulanabilir hali olan 2'li test kullanılabilir.

Tam kan sayımı ya da prostat spesifik antijen testi, transrektal ultrason ve ürodinamik testlerin rutin olarak kullanımı önerilmez. Bu testlerin gereği halinde seçilmiş hasta gruplarında kullanılması önerilir [12, 13]. Şekil 1'de tanı algoritması verilmiştir.

FENOTİPİK OLARAK YÖNLENDİRİLMİŞ MULTİMODAL YAKLAŞIM (UPOINTs)

Shoskes ve arkadaşları tarafından 2009 yılında geliştirilen bir yaklaşım olan UPOINT [14], son yıllarda KP/KPAS yaklaşımında popüler bir yaklaşım haline gelmiştir ve bu yaklaşım üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [15-17]

UPOINT; üriner semptomlar, psikolojik disfonksiyon, organ spesifik disfonksiyon, enfeksiyon, nörolojik/sistemik problemler ve kaslarda hassasiyeti değerlendiren; hastaları fenotipik özelliklerine göre ele alarak kişiye özel yaklaşım ve multimodal tedavi sağlayan bir sistemdir. UPOINT sistemi ile NIH-CPSI skoru arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [18].

2010 yılında 84 hastayla yapılan UPOINT sisteminin kullanıldığı prospektif bir çalışmada 6. ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde total NIH-CPSI skoru ve bütün alt gruplarında anlamlı iyileşmelerin sağlandığı gösterilmiştir [19].

2012 yılında Davis ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada cinsel disfonksiyonun da UPOINT sistemine eklenmesinin hastaların tedavilerinde fayda sağlayabileceği gösterilmiştir [20]. Şekil 2'de UPOINTs sistemi ve hastaların özelliklerine göre önerilen tedavi seçenekleri belirtilmiştir.

TEDAVİ

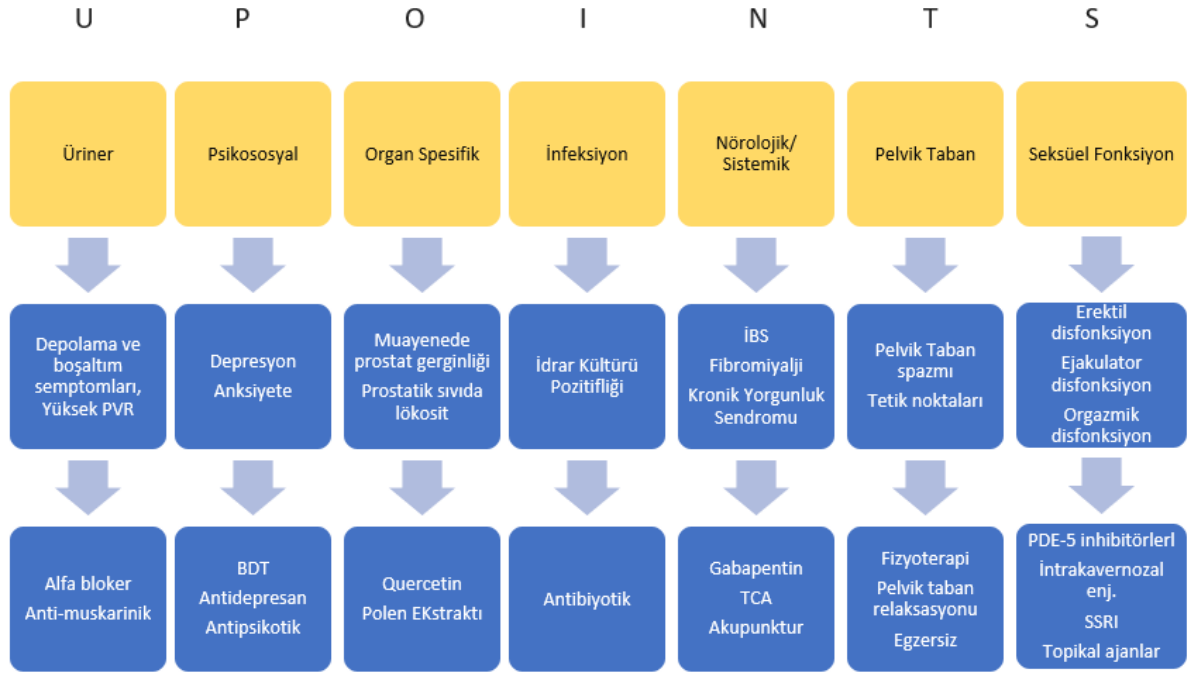
KP/KPAS'ın geniş yelpazedeki etiyolojisi ve patofizyolojisinin net olarak anlaşılabilmesi dolayısıyla çok çeşitli tedavi modaliteleri denenmiş ancak etkili bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. KP/KPAS tedavisiyle ilgili yayınlanmış olan randomize klinik çalışmaların sonuçlarını değerlendireceğiz.

Antibiyotik Tedavisi

Levofloksasin (500 mg günde 1 kez) [21], siprofloksasin (500 mg günde 2 kez) [22] ve tetrasiklin (500 mg günde 2 kez) [23] ile yapılmış plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalar mevcuttur. Kinolonlarla yapılan çalışmalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında NIH-CPSI skorunda anlamlı düzelme izlenmezken tetrasiklin çalışmasında NIH-CPSI skorunda plaseboya göre ortalama 18.5 puanlık bir düşüşle anlamlı iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Eldeki çalışmaların sonuçları birincil tedavi seçeneği olarak antibiyotiklerin önerilmesini desteklememektedir.

Alfa Bloker Tedavisi

Alfa bloker tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. On iki haftalık tedavi sonuçlarını değerlendiren bazı çalışmalarda anlamlı klinik fayda sağlandığı gösterilirken [24-27], 6 haftalık sonuçları değerlendiren çalışmalarda terapötik fayda doğrulanamamıştır. Bu sonuçlar alfa blokerlerin birincil tedavi seçeneği olarak önerilmesini desteklememekle birlikte, alt üriner sistem semptomları ön planda olan klinik tablolarda kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilirliğini ortaya koyar.



Şekil 2. Kronik prostatit tanı ve tedavisinde sistematik ve çok yönlü yaklaşım sağlayan UPOINTs sisteminin özeti (PVR: Postvoidal rezidü, İBS: İrritabl barsak sendromu, BDT: Bilişsel davranışçı terapi, TCA: Trisiklik antidepresan, PDE-5: Fosfodiesteraz-5, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü).

Antiinflatuvar Tedavi

İnflatuvar süreçlerin KP/KPAS patofizyolojisinde rolü olduğu düşünüldüğünden çeşitli antiinflatuvar tedavi çalışmaları yapılmıştır. Rofecoxib [28], celecoxib [29], prednisolon [30], tanezumab [31], zafirlukast [32] ve OM-89 [33] ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda yalnızca Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada celecoxibin klinik faydası gösterilmiştir [29]. Diğer bütün çalışmalarda istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Antiinflatuvar tedavinin KP/KPAS'ta etkili bir tedavi seçeneği olmadığı söylenebilir.

Hormonal Tedavi

KP/KPAS tedavisinde bir 5- α redüktaz inhibitörü olan finasterid [34] ve prostattaki östrojen seviyesini düşüren mepartrisin [35] için plasebo kontrollü birer çalışma yapılmıştır. Finasterid çalışmasında 6 ay sonunda anlamlı klinik fayda sağlanamazken mepartrisin çalışmasında 2 ayın sonunda anlamlı klinik iyileşme izlenmiştir. Bu sonuçlarla hormonal tedavi KP/KPAS tedavisinde ilk basamak seçenek olarak önerilmemektedir.

Fitoterapi

Antioksidan etkileri olan bir bioflavonoid olan quercetin [36], polen ekstraktı olan cernilton [37] ve curcumin ve calendula ekstraktının rektal suppozituarının [38] plaseboyla karşılaştırılması şeklinde çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların tamamında NIH-CPSI skorlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme

izlenmiştir. Bu sonuçlarla fitoterapi primer tedavi ya da kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak önerilebilir.

Nöromodülatör Tedavi

Ağrı KP/KPAS'ta ağır basan şikayetlerden olduğu için analjezik etkili nöromodülatör tedavisi değerlendirilmesi amacıyla pregabalin tedavisinin (150 mg'dan 600 mg'a artan dozlarda) plaseboyla karşılaştırıldığı ve 6 haftalık tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada plaseboya göre anlamlı klinik iyileşme izlenmemiştir [39]. Bu sonuçlarla pregabalin ilk basamak tedavi olarak önerilmez.

Mesane Fizyolojisi Düzenlenmesi

Mesane ağrı sendromu ile ortak yanları nedeniyle, KP/KPAS tedavisinde pentosan polisülfatın (300 mg günde 3 kez) plaseboyla karşılaştırıldığı bir klinik çalışma yapılmış, tedavi kolunda klinik iyileşme izlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [40]. Bu sonuçlarla pentosan polisülfat tedavisinin KP/KPAS'ta ilk basamak tedavide kullanılması önerilmemektedir.

Fizik Tedavi

Fizyoterapi, iskelet kası rahatsızlıklarıyla ilişkili ağrı sendromlarında klinik iyileşme sağlaması sebebiyle KP/KPAS'da çeşitli fizyoterapi tedavileri denenmiştir. Bunlar miyofasiyal fizyoterapi [41], perkütan posteriör sinir stimülasyonu (PPSS) [42], akupunktur [43, 44], elektroakupunktur [45], perineal şok dalga tedavisi (ESWT) [46], sonoelektromanyetik terapi

(SEMT) [47], aerobik egzersiz [48] ve esansiyel yağ ile masaj uygulamalarıdır [49]. Bu yöntemler sham kontrollü randomize kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Miyofasiyal fizyoterapi değerlendirmesinde NIH-CPSI skorunda 14.4 puanlık düşüş sağlansa da sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ESWT ve PPSS grubunda NIH-CPSI skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandığı izlenmiştir. SEMT’te ise NIH-CPSI skorunda plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme izlenmemiştir. Akupunktur uygulanan hasta grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir. Elektroakupunktur uygulanan grupta ise yalnızca ağrı alt grubunda anlamlı iyileşme izlenirken toplam NIH-CPSI skorunda belirgin farklılık izlenmemiştir. Aerobik egzersizin değerlendirildiği çalışmada ise özellikle ağrı alt grubunda sham grubuna göre anlamlı iyileşme izlenmiştir. Günde 1 kez suprapubik ve sakral bölgelere uygulanan esansiyel yağlı masaj ile sham grubunun karşılaştırıldığı 70 hastalık bir çalışmada, tedavi grubunda özellikle perineal rahatsızlık hissinde iyileşme izlenirken NIH-CPSI skorunda belirgin farklılık izlenmemiştir. Bahsedilen çalışmalar değerlendirildiğinde; çok çeşitli fizik tedavi yöntemlerinin olması ve bu yöntemlerin incelendiği çalışmaların metodolojilerinin ve sonuçlarının birbirinden farklı olması nedeniyle, fizik tedavi KP/KPAS’ta primer bir tedavi modalitesi olarak önerilemez.

Botulinum Toksin A

Bir çalışmada medikal tedaviye dirençli KP/KPAS olgularında intraprostatik botulinum-A toksini

uygulanmış ve tedavi grubunda NIH-CPSI skorunda anlamlı düzelme izlenirken sham grubunda belirgin değişiklik izlenmemiştir [50].

Kombinasyon Tedavileri

Önceki çalışmalarda monoterapiyle yeterli sonuçlar alınamaması sebebiyle kombinasyon tedavilerinin plaseboya karşı değerlendirildiği birkaç çalışma yayınlanmıştır. Alexander ve arkadaşları tarafından ciprofloksasin, tamsulosin, kombinasyon ve plasebo grupları oluşturularak yapılan çalışmada, kombinasyon ya da monoterapinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir [22]. Tugcu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak bir gruba doksazosin, bir gruba doksazosin + tiyokolşikosid + ibuprofen verilmiş, bir grup da plasebo olarak ayrılmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında tedavi gruplarının plasebodan üstün olduğu ancak birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir [27].

TARTIŞMA

KP/KPAS etiyojisi ve patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamış olan, bir hastalıktan ziyade farklı klinik tabloların eşlik edebildiği bir sendromdur. Tanısı bir dışlama tanısıdır. Tedavisinde monoterapilerin etkinliği farklı çalışmalarda birbirinden farklı olarak değerlendirilmiştir. Tanı ve tedavide sistematik şekilde çok faktörlü yaklaşım ve multimodal tedavi sunan UPOINTs sistemi umut vadetmektedir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Clemens JQ, Stephens-Shields AJ, Newcomb C, et al. Correlates of 1-year change in quality of life in patients with urologic chronic pelvic pain syndrome: Findings from the multidisciplinary approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network. *J Urol*. 2020;204(4):754-9.
2. Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Prevalence of and risk factors for prostatitis: Population based assessment using physician assigned diagnoses. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1333-7.
3. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282(3):236-7.
4. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, et al. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: The national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol* 2002;168(2):593-8.
5. Nickel JC, Shoskes DA, Wagenlehner FM. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): The studies, the evidence, and the impact. *World J Urol* 2013;31(4):747-53.
6. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S85-90.
7. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts

of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013;63(5):953-9.

8. Probert KJ, Litwin MS, Wang Y, et al. Responsiveness of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). *Qual Life Res* 2006;15(2):299-305.

9. Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: Developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol* 1997;31(2):129-40.

10. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.

11. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5(5):492-518.

12. Engeler D, Berghmans B, Borovicka J, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology Guidelines, presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020, ISBN978-94-92671-07-3.

13. Bonkat G, Bruyère F, Cai T, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines, presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021, ISBN 978-94-92671-13-4.

14. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: A management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(2):177-83.
15. Crane A, Lloyd J, Shoskes DA. Improving the utility of clinical phenotyping in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: From UPOINT to INPUT. *Can J Urol* 2018;25(2):9250-4.
16. Arda E, Cakiroglu B, Tas T, Ekici S, Uyanik BS. Use of the UPOINT classification in Turkish chronic prostatitis or chronic pelvic pain syndrome patients. *Urology* 2016;97:227-31.
17. Guan X, Zhao C, Ou Z-Y, et al. Use of the UPOINT phenotype system in treating Chinese patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective study. *Asian J Androl* 2015;17(1):120-3.
18. Hedelin HH. Evaluation of a modification of the UPOINT clinical phenotype system for the chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(5):373-6.
19. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75(6):1249-53.
20. Davis SNP, Binik YM, Amsel R, Carrier S. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UPOINT" to yes. *The Journal of Urology* 2013;189(1):146-51.
21. Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: A randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology* 2003;62(4):614-7.
22. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141(8):581-9.
23. Zhou Z, Hong L, Shen X, et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology* 2008;71(6):1091-5.
24. Nickel JC, O'Leary MP, Lepor H, et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2011;186(1):125-31.
25. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helström PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 2003;62(3):425-9.
26. Cheah PY, Liang ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169(2):592-6.
27. Tuğcu V, Taşçı AI, Fazlıoğlu A, et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol* 2007;51(4):1113-7; discussion 8.
28. Nickel JC, Pontari M, Moon T, et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003;169(4):1401-5.
29. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD, et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res* 2009;42(10):963-7.
30. Bates SM, Hill VA, Anderson JB, et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2007;99(2):355-9.
31. Nickel JC, Atkinson G, Krieger JN, et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2012;80(5):1105-10.
32. Goldmeier D, Madden P, McKenna M, Tamm N. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: A randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS* 2005;16(3):196-200.
33. Wagenlehner FM, Ballarini S, Naber KG. Immunostimulation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A one-year prospective, double-blind, placebo-controlled study. *World J Urol* 2014;32(6):1595-603.
34. 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(7):991-5.
35. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. Role of mepartricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology* 2004;63(1):13-6.
36. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: A preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54(6):960-3.
37. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: A multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56(3):544-51.
38. Morgia G, Russo GI, Urzi D, et al. A phase II, randomized, single-blinded, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of Curcumina and Calendula suppositories for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome type III. *Arch Ital Urol Androl* 2017;89(2):110-3.
39. Pontari MA, Krieger JN, Litwin MS, et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170(17):1586-93.
40. Nickel JC, Forrest JB, Tomera K, et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: A multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2005;173(4):1252-5.
41. Fitzgerald M, Anderson R, Potts J, et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *The Journal of Urology* 2009;182:570-80.
42. Kabay S, Kabay SC, Yuçel M, Özden H. Efficiency of posterior tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain: A sham-controlled comparative study. *Urol Int* 2009;83(1):33-8.
43. Lee SW, Liang ML, Yuen KH, et al. Acupuncture versus sham acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *Am J Med* 2008;121(1):79.e1-7.
44. Sahin S, Bicer M, Eren GA, et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, sham-controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(3):249-54.
45. Lee SH, Lee BC. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Three-arm randomized trial. *Urology* 2009;73(5):1036-41.

46. Zimmermann R, Cumpanas A, Miclea F, Janetschek G. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2009;56(3):418-24.
47. Kessler TM, Mordasini L, Weisstanner C, et al. Sono-electro-magnetic therapy for treating chronic pelvic pain syndrome in men: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *PLoS One* 2014;9(12):e113368.
48. Giubilei G, Mondaini N, Minervini A, et al. Physical activity of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome not satisfied with conventional treatments-could it represent a valid option? The physical activity and male pelvic pain trial: A double-blind, randomized study. *J Urol* 2007;177(1):159-65.
49. Ying J, Zhou MJ, Chen HY, et al. Effect of essential oil on patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2019;25(2):91-5.
50. Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 2015;116(4):641-9.