



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

**PROSTAT BİYOPSİSİ KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eser HELVACI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Murat BOZLU**

MERSİN-2014



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

**PROSTAT BİYOPSİSİ KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eser HELVACI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Murat BOZLU**

MERSİN-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini bize sunan, başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Erdem AKBAY'a,

Uzmanlık tezimle ilgili çalıŐmamda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Sn. Prof. Dr. Murat BOZLU'ya teşekkür ediyorum.

Kliniğimizin tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına, birlikte alıŐtđđım asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve yardımcı sağlık personeline,

Bu çalıŐmayı; üzerimde büyük emeği olan annem ve babama, desteğini esirgemeyen eŐime ve en büyük mutluluk kaynağım olan minik oğlum Devrim'e ithaf ediyorum.

Dr. Eser HELVACI

15.12.2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Prostat Embriyolojisi	9
Prostat Anatomisi	10
Prostat Histolojisi	13
Prostat Fizyolojisi	15
Prostat Kanseri	16
Etiyoloji	17
Risk Faktörleri	17
Histopatoloji	18
Evreleme	20
Prostat Spesifik Antijen	23
PCA 3 (Prostat kanseri antijeni 3)	25
Parmakla Rektal İnceleme (PRİ)	26
Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi	27
Komplikasyonlar	30

GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
SİMGELER ve KISALTMALAR	58
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	60
TABLolar DİZİNİ	61

ÖZET

Günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan standart yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan sistemik prostat biyopsisidir. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi güvenli bir yöntem olmakla beraber invazivdir ve işleme bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu prospektif çalışmada kliniğimizde mart 2010 ile mart 2014 tarihleri arasında TRUS eşliğinde yapılan 12 kor prostat biyopsisi komplikasyonları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya anormal parmakla rektal muayene bulgusu ve/veya yüksek (>4 ng/mL) serum total prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi nedeni ile TRUS eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi yapılan 800 hasta dahil edildi. Tüm olgularda antibiyotik profilaksisi olarak biyopsi öncesi akşam ve sabah 500 mg siprofloksasin verildi ve 12 saatte bir doz tekrarlanarak 2 gün daha devam edildi. Rektum temizliği amacıyla biyopsi öncesi gece olgular kendi kendilerine rektal enema uyguladılar. Biyopsi komplikasyonları işlem sonrası 10 ve 30. günlerde değerlendirildi.

Olguların ortalama yaş, serum total PSA değerleri ile prostat hacimleri sırasıyla; 63.8 ± 8.6 yıl, 17.9 ± 21.4 ng/mL ve 54.3 ± 23.6 cc olarak saptandı. Olgulardan 217'sine (%27.2) histopatolojik inceleme sonucunda prostat adenokanseri tanısı konuldu. Hematüri (%64.3), hematospermi (%35.6), rektal kanama (%25.4), hafif/orta vazovagal bulgular (%9.7) ve genitoüriner sistem enfeksiyonu (%9.1) gibi minör komplikasyonlar sıklıkla saptanırken ürosepsis (%1,1), müdahale gerektiren rektal kanama (%0.25), akut idrar retansiyonu (%0.5), transfüzyon gerektiren hematüri (%0.125) gibi major komplikasyonlar ise nadiren gözlemlendi.

Prostat kanseri tanısını güvenli bir şekilde koymamızı sağlayan TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi yüksek minör ve çok düşük major komplikasyon oranlarına sahiptir. Hastalar olası komplikasyonlar açısından bilgilendirilmeli ve biyopsi sonrası takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Biyopsi; komplikasyonlar; prostat; transrektal ultrasonografi.

ABSTRACT

Evaluation of Complications of Prostate Biopsy

Currently, the performance of a systematic prostate biopsy under transrectal ultrasound (TRUS) guidance is the standard procedure in the diagnosis of prostate cancer. Although TRUS-guided prostate biopsy is considered to be a safe method, it is an invasive procedure that is not free from complications. We prospectively evaluated the morbidity and complication rates for a TRUS-guided 12-core prostate biopsy between march 2010 and march 2014 in our clinic.

The study included 800 patients undergoing transrectal ultrasound-guided 12- core prostate biopsy. The indications for the prostate biopsy were abnormal digital rectal examination findings and/or an elevated serum total prostate specific antigen (PSA) level (greater than 4 ng/mL). The participants received prophylactic oral ciprofloxacin (500 mg) the night before and the morning of the biopsy, followed by 500 mg orally twice daily for 2 days. A Fleets enema was self-administered the night before the procedure. The complications were assessed both 10 days and 1 month after the biopsy.

The mean age, serum total PSA level and prostate volume; 63.8 ± 8.6 years, 17.9 ± 21.4 ng/mL and 54.3 ± 23.6 cc, respectively. From these 800 biopsies, 217 cases (27.1%) were diagnosed as prostate cancer. Minor complications, such as hematuria (64.3%), hematospermia (35.6%), rectal bleeding (25.4%), mild to moderate vasovagal episodes (9.7%), and genitourinary tract infection (9.1%) were noted frequently. Major complications were rare and included urosepsis (1.1%), rectal bleeding that required intervention (0.25%), acute urinary retention (0.5%), hematuria that required transfusion (0.125).

TRUS-guided prostate biopsy is safe for diagnosing prostate cancer with few major but frequent minor complications. However, patients should be informed and followed-up with regarding possible complications.

Key words: Biopsy; complications; prostate; transrectal ultrasound.

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen solid organ kanserlerinden biridir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada saptanmaktadır. Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30–50 iken, bu oran 80 yaşında % 80'e ulaşmaktadır (1). Yaşla bağımlı olarak artan insidans sonucunda 75 yaş üstü grupta prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde kansere bağlı en sık ölüm nedeni olmaktadır (2). 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %40'ında güncel histolojik kriterlere göre yavaş büyüyen ve iyi diferansiye prostat kanseri saptanabilir. Histolojik olarak tanısı konmuş kanserlerin azımsanmayacak kadarı ile aslında klinik önemi olmayan kanserlerdir ve etkilenen bireyler için hayati tehlike oluşturmamaktadır (3). Bunlardan sadece %11'i klinik olarak saptanacak ve bunların da %3'ü ölüme neden olacaktır (4).

Prostat kanseri tanısında en sık ve ilk aşamada kullanılan yöntem parmakla rektal muayenedir. Ancak parmakla rektal muayene ile erken evre prostat kanseri tanısı koyabilmek oldukça güç olduğundan hastalık ancak ileri evrelerde tespit edilebilmektedir (5). Tanıdaki bu gecikmeler sonucu tedavi çok daha güçleşmekte, hatta imkânsız hale gelmektedir. Tanıda geç kalınmasını önlemek amacıyla parmakla rektal muayeneye ek olarak tümör belirleyicileri ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. PSA en sık kullanılan tümör belirteci olup, araştırmanın ileri kısmında detaylı olarak anlatılmıştır.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ilk defa 1957 yılında Wild ve Reid tarafından uygulanmış, 1974 yılında Watanabe ve arkadaşları sayesinde klinik uygulamaya girmiştir (6). Günümüzde prostat hastalıklarının tanısında ilk uygulanan radyolojik yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bunda TRUS'un kolay uygulanabilir ve ucuz oluşu yanında klinik ve laboratuvar ile prostat kanseri şüphelenilen olgularda biyopsiye rehberlik sağlaması, kanser tanısı almış olguların evreleme ve takibinde kullanılması da önemli rol oynamaktadır.

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki yeri, prostat içyapısını aydınlatma ile birlikte TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir (7).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistemik biyopsi devrinin başlamasıyla biyopsi öncesi hasta hazırlığı ile biyopsi tekniği yıllar içerisinde önemli değişim ve gelişim kaydederek TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin istenmeyen ciddi yan etkilerinin çok daha az, hastalar tarafından tolere edilebilir, daha kolay ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olmasını sağlamıştır. İşlemin ciddi komplikasyon oranları çok düşük olmakla beraber basit komplikasyon oranları ise oldukça yüksektir. Ancak son yıllarda bu işleme bağlı en önemli komplikasyon olan infektif komplikasyonların görülme sıklığında bir artış izlenmektedir (8). Bu çalışmada, kliniğimizde mart 2010 ile mart 2014 tarihleri arasında TRUSG eşliğinde yapılan prostat biyopsileri komplikasyonlarının değerlendirilmesi ve güncel literatür eşliğinde karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişmeye başlar ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Daha sonra bu tübüler oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar da gelişmesini sürdürür (9).

Bu beş grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayırık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşip diğer lobları ile aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar, (Şekil 1).



Şekil -1: Prostat embriyolojisi

Prostat Bezi Anatomisi

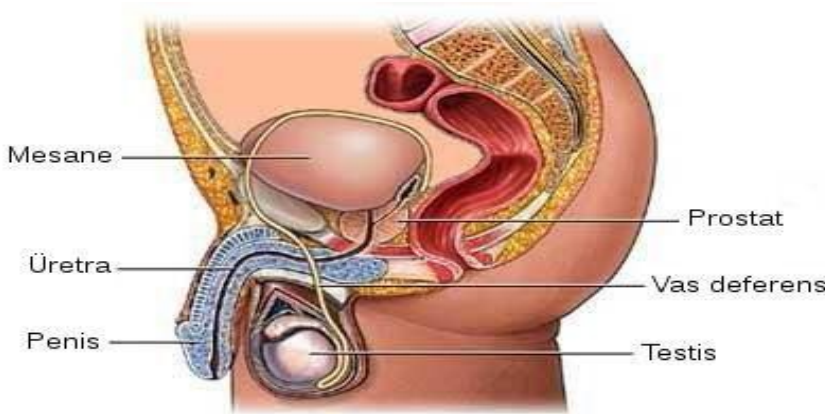
Prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilebilir (10). Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Kranio-kaudal boyutu yaklaşık 4 cm, antero-posterior boyutu yaklaşık 2,5 cm ve genişliği yaklaşık 3 cm'dir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsülle çevrilidir. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur.

Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (11). Apeksi inferiorda, ürogenital diyaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve iki adet infero-lateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier fasyası ile ayrılır (8). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Prostatın anterior ve antero-lateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile birleşir. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İnfero-lateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (12).

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (10). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal

veziküllerin mediyal kısımlarına birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (9).

Öncelikle 1968'de McNeal'in, daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanır ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (13, 14). Bunlardan ilk üçü prostatın glandüler kısmına karşılık gelirken, anterior veya ventral fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusunun non-glandüler kısmını oluşturur. Periferal zon, prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır, (Şekil 2).



Şekil -2: Prostatın dikey kesit genel anatomisi

Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir. Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %2,5'u santral zondan kaynaklanır (15). Seminal

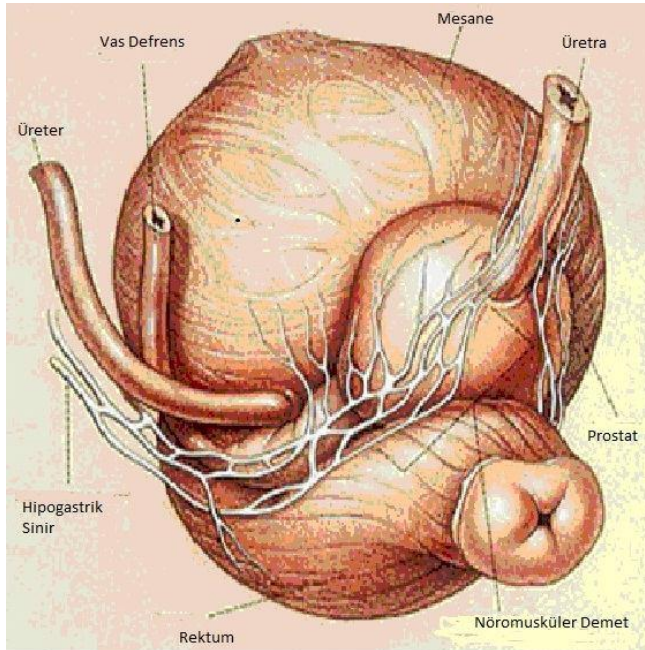
vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır (16). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha karmaşık yapılı glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı temel bölgedir, ayrıca prostat kanserinin %10 - 20'si de bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferel ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır. Anterior fibromusküler stroma genellikle glandüler elemanlar içermeyen, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter veru montanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (10, 14, 17). Prostatın temel arteriyel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır.

Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferel dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (18). Prostatın venöz drenajı, parankim içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülmesi ile gerçekleşir. Bu pleksus kapakçık bulundurmaz ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşir. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (14, 17). Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına

drene olurlar. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olmaktadır (17). Prostatın sınırları inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir, (Şekil 3). Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekretuvar fonksiyonda görevlidir. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sınırları S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler (18).

Nörovasküler demet kavernöz sınırların prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sınırlar prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın postero-lateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (17).



Şekil -3: Prostatın innervasyonu

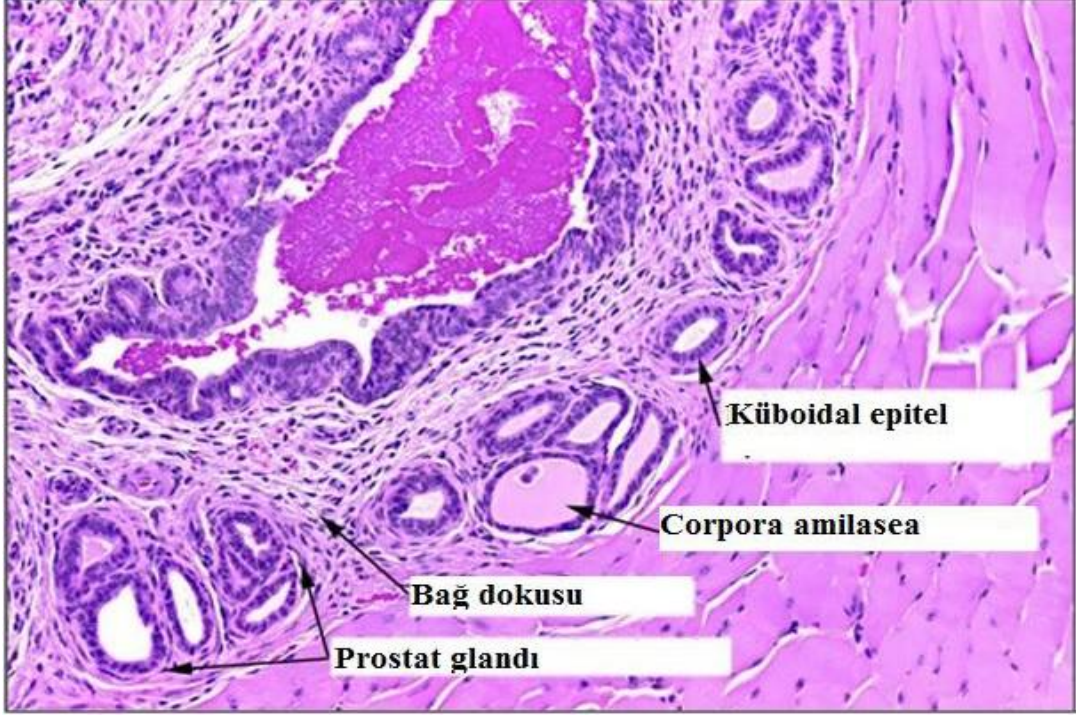
Prostat Bezi Histolojisi

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler bileşenlerden oluşur. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat

taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (11).

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde prostatik sekretuar hücreler, bazal hücreler, transizyonel hücreler ve endokrin parakrin hücreler olmak üzere 4 temel hücre grubu vardır. Prostatik sekretuar hücreler prostatın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücreler olduklarından, PSA ve PAF ile pozitif boyanırlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir. Yalnızca prostat asinuslarında değil, prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Sekretuar hücreler, vimentin ve düşük molekül ağırlıklı keratin eksprese ederler. Yüksek molekül ağırlıklı keratin ile immün-reaktivite izlenmez. Prostat sekresyonu, kesitlerde hematoksilen ve eozin ile lümende soluk eozinofilik boyanma ile ayırt edilebilir. Ayrıca periyodik asit-schiff pozitif ve nötral mukopolisakkaritler içerdiği için diyastaza dirençlidir. Nötral musin benign bezlere özgü değildir, adenokarsinom bezlerinde de bulunabilir. Asidik musinler ise (Alcian mavisi pozitif, koloidal demir pozitif) genellikle normal ya da hiperplastik bezlerde bulunmazken, adenokarsinomda sıklıkla, en azından fokal olarak bulunur (19).

Korpora amilasea, kalsifiye olabilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren hiyalen eozinofilik materyaldir. Bu oluşum, 20-40 yaş arası erkeklerde prostat bezlerinin %25'inde görülür, karsinomlarda nadirdir. Epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve dejenerasyonu ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Lipofuskin pigmenti, eskiden veziküla seminalis ve ejakulatuar duktus epiteli için tanısal kabul edilirken, günümüzde benign prostat bezlerinde hematoksilen ve eozin boyalı kesitlerde vakaların yarısında, Fontana-Masson gibi özel boyalar ile çalışıldığında ise hemen tümünde görülebilmektedir, (Şekil 4).



Şekil-4: Prostatın histolojisi

Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır.

PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nin biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçdir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır.

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

Prostat Kanseri

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yeni tarama yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması klinik önemi olmayan prostat kanserlerinin bir kısmı ile klinik önemli prostat kanserleri de tanı alabileceğinden ile son 20 yılda prostat kanserlerinin insidansında neredeyse tüm dünyada artış saptanmıştır (20,21). Prostat kanseri insidansları ırklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Klinik olarak insidans en düşük uzak doğulu erkeklerde, en yüksek ise İskandinav erkeklerinde bulunur. Siyah ırkta prostat kanseri insidansı beyaz ırka göre 1,3 kat daha fazla olup, kanser daha erken yaşta tespit edilmekte ve daha yüksek mortalite oranına sahip olmaktadır (22). Siyah ırkta yeni tanı konulan prostat kanserlerinde PSA değeri beyaz ırka göre daha yüksektir.

Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk çalışma İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri tüm kanserler arasında 5. sırayı almaktadır. İlk dört sırada akciğer kanseri, mesane kanseri, malign melanom dışı deri kanserleri ve larinks kanseri yer almaktadır. Prostat kanseri insidansı ülkemizde 1995-1996 yılları arasında yüz binde 9,1 olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır (23). Üroonkoloji derneğinin 2008-2009 yılları arasındaki 6693 hastanın verilerine dayanarak Türkiye'nin çeşitli illerinde yaptığı epidemiyolojik çalışma ile toplam insidansın 35/100.000 olduğu bulunmuştur (24).

Etiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar prostat kanserinin muhtemel etiyolojisinde en az 4 faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. Bunlar genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir. Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Kesin risk faktörleri, yaş, aile hikayesi ve ırk iken olası

risk faktörleri diyetle alınan yağ, hormonlar olup potansiyel risk faktörleri ise vazektomi, kadmiyum, vitamin A, vitamin D' dir (25).

Risk Faktörleri

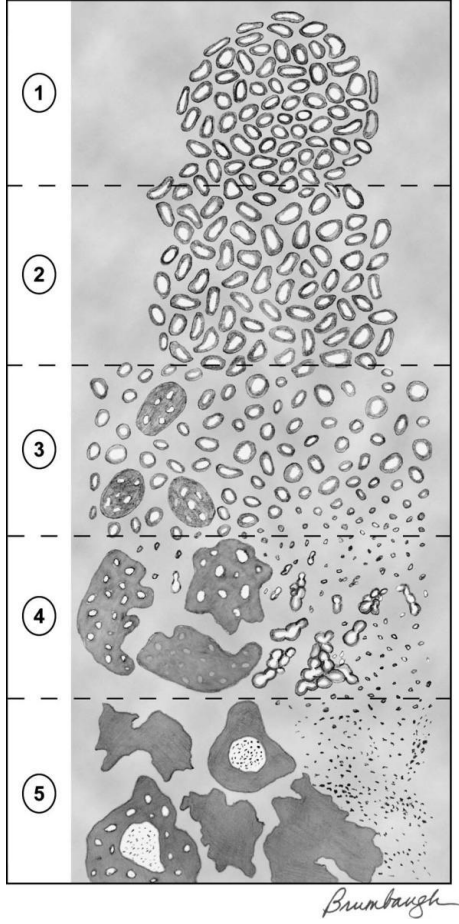
Prostat kanserlerinin %95'i 45–89 yaşları arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir (26). Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arasında ise 1/8'dir (20, 25). Otopsi çalışmalarında yaşı 50'nin üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30'unda, yaşı 80'in üzerinde olan erkeklerin %60-70'inde insidental prostat kanseri tespit edilirken, yaşam boyunca erkeklerin %10'unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir (27).

Prostat kanseri insidansında ve prognozunda ırksal faktörlerin etkisi büyüktür. Yapılan otopsi çalışmalarında gizli prostat kanseri prevalansında ülkeler arası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. ABD'de siyah ırktaki erkeklerde 272/100.000 oranında prostat kanseri görülürken beyaz ırkta bu oran 169/100.000'dir (28). Asya ırklarında bu oran daha da düşmektedir. Örneğin Çin'de bu oran 2,9/100.000 olarak bildirilmektedir (29). Bu noktada Türkiye'de tesbit edilen 35/100.000 insidans oranının iki uç arasındaki değer olduğunun altı çizilmelidir (24). Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (26, 30)). Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyumun prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkeklerde prostat kanseri gelişme riski 3 – 4 kat artmaktadır. Birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu risk 5–11 artmaktadır (31, 32) 2006 yılında Hollanda kaynaklı bir çalışmada 20000 erkek prostat kanseri açısından taranmış ve aile öyküsü prevalansı %6,8 olarak saptanmıştır. Aile hikayesi olan grupta prostat kanseri saptama oranı %7,7, sporadik olan grupta bu oran %4,7 olarak bildirilmiştir (33). Östrojenlerin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde östrojenin etkisini LH supresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinin belirlendiği kontrollü çalışmalarda, prostat kanseri ile seks steroid hormonları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir (26).

Histopatoloji

Prostat kanserlerinin %95'den fazlası adenokarsinomdur. Diğer %5'in %90'ını transizyonel hücreli karsinomlar oluşturur ve geriye kalan diğer kanserler ise nöroendokrin kanserler ve sarkomlardır (34). Prostat kanseri değerlendirilmesinde hücre diferansiyasyon derecesi ve çekirdek anaplazisine bağlı olarak geliştirilen derecelendirme sistemleri kullanılır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan sistem olan Gleason metodu küçük mikroskopik büyütme altında glandüler paternlerin gözlemlenmesine dayanır. En sık gözlemlenen birinci ve ikinci patern belirlenerek bunlara 1'den 5'e kadar birer derece verilir. Hem birinci hem ikinci dereceler prognozda anlamlı kabul edilir. Her iki derece toplanarak "Gleason Skoru" elde edilir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir (35). Gleason derecelendirme sistemi son olarak 2005 yılında revize edilmiştir. Bu revizyona göre Gleason skoru 1 ve 2'nin prostat iğne biyopsisi raporunda belirtilmemesi gerektiği ortaya konmuştur. Buna göre günümüzde prostat iğne biyopsisi sonrası rapor edilen en düşük derece 3+3'tür ve iyi diferansiye olarak kabul edilmektedir. Gleason skoru 7 orta diferansiye ve Gleason skoru 8 - 10 kötü diferansiye tümörleri belirtmektedir (36) (Şekil 5). Gleason derecelendirme sistemi, diferansiyasyon derecesi ve prostat stroması ile glandüler dokunun ilişkisine göre 5 dereceye ayrılır:



Şekil 5. Gleason derecelendirme sistemi (36)

Derece 1: Tümör çevresi sınırlı, uniform, sıkışık ve ayırık yerleşimli bez yapılardan oluşur.

Derece 2: Genel olarak tümör çevresi sınırlı iken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapılar tekli ve ayrı ayrıdır. Ancak derece 1'deki kadar uniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidir.

Derece 3: Tümör non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir. Derece 1 ve 2'ye göre daha ufak oldukları izlenir.

Derece 4: Bez yapıları birleşiktir. Tümör kenarları düzensiz, infiltratif karakterli olarak izlenir.

Derece 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Ortası nekroze tümör sahaları izlenebilir.

Evreleme

Evreleme klinik, muayene ve yardımcı tanı yöntemleri bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Prostat kanseri için ilk evreleme sistemi olarak Whitmore Jewett sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre;

Evre I: klinik olarak latent prostat kanseri,

Evre II: Klinik olarak belirgin hale gelmiş erken prostat kanseri,

Evre III: Klinik olarak belirgin hale gelmiş uzak metastaz belirtisi olmayan lokal ileri evre prostat kanseri,

Evre IV: Klinik olarak belirgin ve uzak metastaz bulguları olan ileri evre prostat kanseri olarak tanımlanmıştır (37).

Daha sonraki yıllarda TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) tanımlanmış ve bugün yaygın olarak kullanılmaktadır (38). En güncel haliyle 2009'da yayınlanan prostat kanseri TNM sınıflaması Şekil 1' de görülmektedir (39).

T- Primer Tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümörün kanıtı yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması (Ör. Yükselmiş PSA seviyesi nedeniyle)

T2 Prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya azını kapsayan tümör

T2b İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstra kapsüler yayılım (unilateral ya da bilateral) - mikroskopik mesane boynu invazyonu dahil

T3b Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş

T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara yayılmış: Eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M-Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)

M1b Kemik(lere)

M1c Diğer alan(lar)

Günümüzde lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal invaziv veya metastatik prostat kanserinin tedavisinde halen güçlükler yaşanmaktadır. İleri evre ve hormona dirençli prostat kanseri için önerilen tedavilerin etkinliği kısıtlı kalmaktadır. Bu sonuç günümüzdeki hemen tüm kanserlerde olduğu gibi etkin bir tedavi için erken tanı gerekliliğini ortaya koymaktadır. Prostat kanserinde

semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Serum PSA analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımıyla prostat kanserini saptamada büyük artış izlenmiştir. ABD'de PSA' nın yaygın olarak kullanıldığı 1991 yılında prostat kanseri insidansı 1980 yılı insidansının 2,5 katına ulaşmışsa da 2001 yılından bu yana prostat kanseri insidansında azalma mevcuttur (40).

Rutin olarak yapılan prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları tanımakta ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır (41). Prostat kanserinin genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanması ve bu zonun da üretraya uzak olması nedeniyle nadiren erken evrede belirti verir. Prostat kanserine bağlı semptomların varlığı genellikle hastalığın lokal ileri evre yada metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakülatuar kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açabilir. Eretil disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülebilir.

Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı ve kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretral lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar gelişebilmektedir. Prostat kanserinin tanısı çoğunlukla işeme bozuklukları ve metastazla ilişkili semptom ve bulgulardan çok şüpheli anamnez nedeniyle yapılan parmakla rektal muayene veya yüksek serum PSA değeri ile konulmaktadır. Bundan dolayı kanser taramalarındaki yapısal değişiklikler ileri evre prostat kanserini düşündüren semptomları bulunan hasta oranını azaltmıştır (41).

Asemptomatik kişilerde PSA'nın tanıda kullanılması ile özellikle obstrüksiyon, retansiyon ve ağrı ile tanı konulan hasta oranı azalmış, hafif üriner semptomları bulunan hasta oranı artmıştır. Elli yaş üzerindeki semptomatik kişilerde parmakla rektal muayene ve PSA'nın rutin olarak kullanılması sonucu erken tanı ve tedavi sayesinde prostat kanserinde mortalite oranı azalmıştır (42).

Prostat kanserinin erken tanısında parmakla rektal muayene, serum PSA seviyesi ve TRUS biyopsi triad oluşturmaktadır.

Parmakla rektal muayene bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Periferik zonda yerleşen tümörlerin palpasyonu mümkündür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler parmakla rektal muayene ile saptanamazlar. Bu nedenle parmakla rektal muayene ile yapılan klinik evrelemenin doğruluk oranı %45-65'tir (43). Parmakla rektal muayenenin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının düşük oluşu, düşük pozitif prediktivitesi, günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yıllık kontrollerde yapılması gereken bir muayene yöntemi olmasına rağmen tek basına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlar.

PSA yüksekliği ile birlikte patolojik muayene bulgularının varlığı tanıda önemli bir kriterdir. Gosselaar ve arkadaşları dokuz yıllık bir tarama çalışmasında rektal muayenesi şüpheli ve PSA yüksekliği bulunan olgularda daha fazla oranda yüksek Gleason Skorlu kanser saptandığını bildirmişlerdir (43).

Prostat Spesifik Antijen

Prostat Spesifik Antijen (PSA) prostat epitel hücrelerinde ve periüretral gland epitelinde üretilen, glukoprotein yapılı bir serin proteazdır. PSA prostat kanseri tanısında, tedavinin planlanmasında ve tedavi sonrası izlemde onkolojik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat dışında çok az oranda periüretral bezler, endometrium, normal meme dokusundan da sentezlendiğinden meme, adrenal ve böbrek kanserlerinde de ölçülebilir seviyede saptanabilmektedir. Hiç şüphesiz hastalığa değil ama organa özgü karakteri ile prostata ait tüm klinik durumlarda düzeyi yükselebilir. Semen koagülumunun eritilmesini sağlar. Seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen hangi mekanizma ile seruma geçtiği henüz tam olarak bilinmemektedir. PSA ile ilgili kronolojiye bakıldığında ilk olarak Ablin ve arkadaşları PSA'yı insan prostat dokusu ekstratlarında 1970 yılında tespit edilmiştir. 1980'li yılların sonuna doğru klinikte yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve prostat kanseri için önemli bir tümör belirleyicisi olmuştur.

PSA için herhangi bir sınır değeri vermek yanlış olur lakin yaşa bağılı olarak değişebilmektedir. Genellikle çalışmalar PSA'nın yüksek saptandığı olgularda tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaya yöneliktir.

Klinik uygulamada, PSA'20'nin tarama testi olarak, aile hikayesi olan hastalarda 40 yaşından itibaren, olmayanlarda ise 50 yaşından itibaren kullanılması önerilmektedir. PSA halen prostat kanseri için en önemli tümör belirteci olsa da kanser dışı bazı durumlarda da serum düzeyi değişkenlik gösterebilmektedir. Bu yüzden PSA'nın değişik formları veya PSA dışı yeni belirteçler kullanılarak prostat kanseri tanısında daha sensitif ve spesifik çalışmalar yapılmaktadır. Prostat kanseri dışında, özellikle prostatit ve ilişkili sendromların PSA yüksekliğine neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden PSA yüksekliği olan hastalarda gereksiz prostat biyopsilerini önleyebilmek için hastaların biyopsi kararı öncesi iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

PSA, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (44). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak "seminoprotein" adı ile 1966 yılında bulunan Hara ve arkadaşlarının serilerinde semende bulunan bir protein olarak bildirilmiş ve o dönemde adli tıp uygulamalarında kullanımı önerilmiştir (45). 1970 yılında insan prostat dokusu ekstratlarında tespit edilmiş; 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış ve nihayet 1980 yılında serumda saptanmıştır (46). Stamey ve arkadaşlarının benign dokuya oranla prostat kanseri olan dokudan seruma 10 kata varan oranda daha fazla PSA çıkışının gösterilmesi sonucunda prostat kanseri tanısında yeni bir dönem başlamıştır (47). 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir. PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır (48). Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (49). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kallikrein sınıflandırmasında hK-3 olarak isimlendirilmekte ve ailenin diğer üyeleri olan hK-1 (pankreatik-renal kallikrein) ile %63, hK-2 (glandüler kallikrein) ile %80 sekans homolojisi göstermektedir. PSA kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır. PSA'nın

vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semen jelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir. Bu nedenle PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (50).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır. Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, alfa-2-makroglobuline bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA) ve alfa-1-antikimotripsine bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA) (51). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immunblotting ile tespit edilmesi mümkündür.

Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA' dan, %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir. PSA' nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüşse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır (52). PSA' nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür (53). Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir.

PCA 3 (Prostat kanseri antijeni 3)

Yıllar içinde PSA'nın yeterli bir tarama aracı olmadığına anlaşılmasıyla birlikte daha farklı moleküllerin arayışına girilmiştir. Prostat kanserin antijeni 3 (PCA 3), 1999 yılında ortaya çıkarılmış non-coding RNA ekprese eden bir gendir. Yalnızca insan prostat dokusunda bulunan bu molekül özellikle prostat kanserli olgularda aşırı ekprese edilmektedir (54). Bu farklı ekspresyon özelliği klinikte tümör belirleyicisi olarak kullanılmasına imkan sağlamıştır.

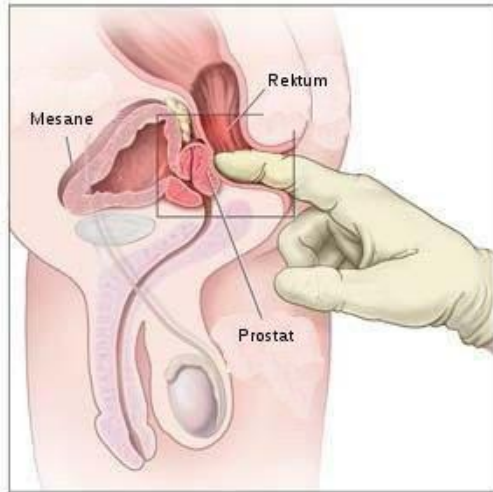
PSA ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha az ancak spesifitesi daha fazla olmakla birlikte daha iyi pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu belirlenmiştir (55). Rektal muayeneyi takiben ilk idrardan alınması önerilmektedir (56). Klinik çalışmalar özellikle tekrarlayan biyopsi hastalarında daha yararlı

olduğunu göstermiştir (56). Geniş serilerle yapılacak çalışmalarla prostat kanseri tanısındaki yeri daha da netleşecektir.

Parmakla Rektal İnceleme (PRİ)

Bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Periferik zonda yerleşen tümörlerin palpasyonu mümkündür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler PRİ ile saptanamazlar (Şekil 6)

TRUS ve PSA ile belirli oranlarda karsinom saptanan olguların bazılarında PRİ'nin negatif olduğunun gösterilmesi önemli bir noktadır. Lee, TRUS ile tanımladığı 1.5 cm'den küçük tümörlerin %41'inin bu yöntemle tespit edilemeyeceğini saptamıştır (57). Lee, TRUS ile PRİ'ye oranla iki kat daha fazla kanser olgusunun tespit edileceğini söylerken, Vallancien, tek başına PRİ ile TRUS'a göre daha yüksek oranda tümör tespit etmiştir (57,58). PRİ'nin subjektif bir değerlendirme oluşu, düşük pozitif prediktivitesi, günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yıllık kontrollerde yapılması gereken bir muayene yöntemi olmasına rağmen tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlar (59).



Şekil 6. Parmakla rektal muayene

Transrektal Ultrasonografi ve Biyopsi Teknikleri

TRUS eşliğinde yapılacak prostat biyopsisi, prostat kanserinin teşhisinde halen altıstandarttır (60). Konvansiyonel prostat biyopsileri; PRİ sırasında,

transperineal veyatransrektal olarak iğnenin glanda yönlendirilmesi ile yapılıyordu. TRUS eşliğinde ilkbiyopsi, transperineal olarak uygulandı (61). Transperineal biyopsilerde, katedilen mesafenin uzak olması; manüplasyonları güçleştirmekte, hastalar perinehassasiyetinebağlı rahatsızlık duymakta ve işlem uzun sürmektedir.

Biyopsi sırasında mesafenin kısa olması, hareket serbestliği, rektumun duyarlılığının az olması ve işlemin kısa sürmesi nedeniyle transrektal biyopsi tercih edilmektedir. Takahashi 1963 yılında ilk kez TRUSile prostatı görüntülemiştir (62).

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları:

1. PRİ'de nodül, endürasyon, sertlik,
2. Yüksek serum PSA seviyesi ve/veya PSA dansitesi,
3. TRUS da şüpheli lezyon,
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,
5. Transüretral prostatektomi materyalinde insidental prostat kanseri tanısı alan vakaların rezidüel tümör yönünden değerlendirilmesi.

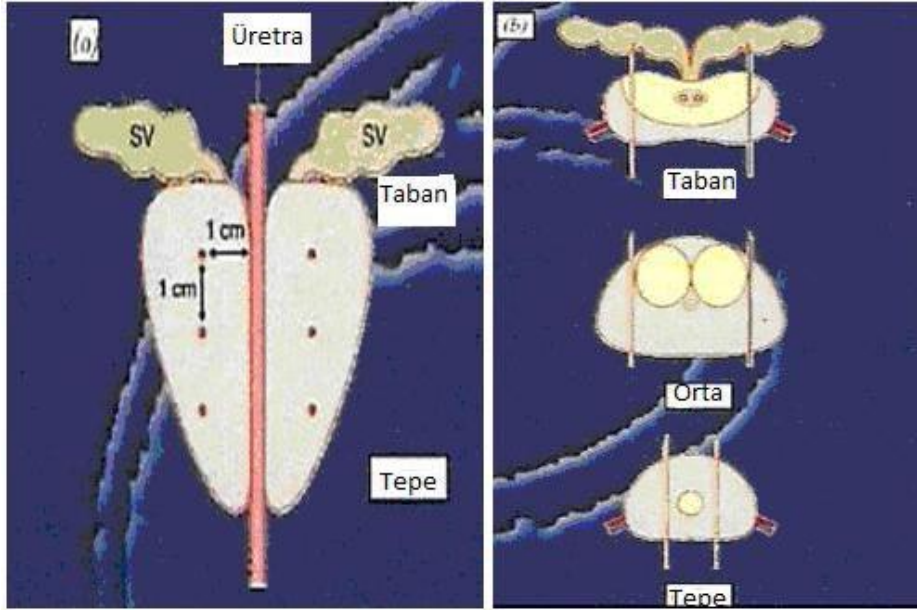
Tekrar biyopsi endikasyonları

1. İlk biyopside HG PIN (High Grade Prostatik İntraepitelyal Neoplazi) veya atipi,
2. İlk biyopsi negatif ancak anormal PRİ bulgusu ve PSA yüksekliği varsa

Cerrahi, radyolojik ve laboratuvar tekniklerinin gösterdiği gelişmelere paralel olarak tüm dünyada prostat biyopsi uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Bir zamanlar prostat kanserinin çoğu palpe edilebilir ve bunlardan parmak kılavuzluğunda kolaylıkla biyopsi alınabilirken, PSA'nın kanser tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artması, prostattan daha sistemli bir şekilde örnek alınmasını gerekli kılmıştır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, benimsenen bir standart haline gelmiştir. TRUS, yüksek kanser riski

taşıyan hipoekoik lezyonların görüntülenmesine imkân sağlayacağı gibi transrektal prostat biyopsisinin sistematik yapılabilmesi için ideal bir doku görüntülenmesine olanak tanır (60).

İlk kez Hodge, Stamey ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği; parmakla yönlendirilen prostat biyopsisi, sadece hipoekoik lezyonlardan TRUS kılavuzluğunda biyopsi ve rastgele dört kadran TRUS kılavuzluğunda biyopsi gibi eski yaklaşımlardan daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır. Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı ilk standart, parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasıdır (Şekil 7).



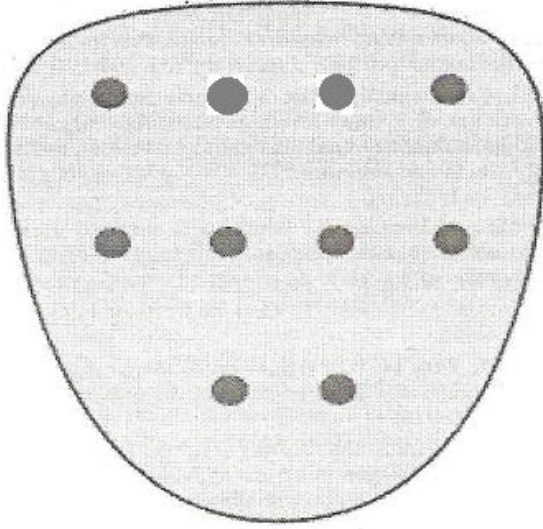
Şekil 7. Klasik altılı biyopsi tekniği

TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı, PSA düzeyi 4–10 ng/ml olan hastalarda %20–30 ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50–76 arasında değişmektedir. Keetch ve arkadaşları, PSA düzeyleri 4–20 ng/ml arasındaki erkeklerde, prostat kanseri bulunma olasılığının yaklaşık %25 olduğunu bildirmiştir. Biyopsi sonucu negatif gelen aynı grup hastalara ikinci altılı biyopsi uygulandığında %20'sinde kanser saptanmıştır (63).

PSA düzeyleri 10 ng/ml'den fazla olan hastalarda, yalancı negatif altılı prostat biyopsi insidansı %20 ile %40 arasındadır ve birçok etmenden etkilenmektedir. Biyopsi periferik zon tümörlerini kaçırırsa, periferik zondan yeterli

örnek alınmazsa ya da izole bir transizyonel zon tümörü kaçırılırsa bu hatalar oluşabilir. Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml'nin üstünde olan prostatlarda ek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (64). Altılı parasagittal biyopsi ile prostattan alınan örneğin yeterli olamayabileceğinin gözlenmesi üzerine, laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk kez, periferik zondan alınan örnek miktarını arttırmak amacıyla biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı öneren, Stamey ve arkadaşları olmuştur (65). Chang ve arkadaşları tek basına altılı biyopsi ile kanser saptama oranına göre periferik zondan alınan ek biyopsilerle %44'lük bir artış sağlamışlardır (66). Bauer ve arkadaşları, altılı biyopsi ile iki taraflı, laterale yönlendirilmiş orta ve tepe biyopsilerin birleştirildiği, 10 kor biyopsi kalıbını savunmuşlardır (Şekil 8). Laterale yönlendirilmiş biyopsinin değeri çok sayıda araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır. Burada; alınan parça sayısı artırılırken, biyopsilerin daha laterale kaydırılması, lateral ve anterior periferik zonun daha iyi örneklenmesine olanak verir. Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş ve çoklu kadran biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır (67).

Son 10 yıl içinde biyopsi lokalizasyonları ve alınacak parça sayısı açısından birbirinden farklı birçok prostat biyopsi şeması bildirilmiş olup standart bir yöntem için fikir birliği sağlanamamıştır. İlk biyopsi sonucunda kanser saptanamayan, takiplerinde tekrar biyopsi gereken ve büyük hacimli prostatı olan hastalarda biyopsi tekniği açısından tam fikir birliği bulunmasa da güncel eğilim daha fazla sayıda biyopsi alınarak daha detaylı patolojik değerlendirme olanağı sağlanmasıdır (68).



Şekil 8. 10-kor biyopsi tekniği

Şu an için birçok merkezde PSA 4 ng/ml üstündeki hastalarda 8–12 kor arasında değişen sayılarda yapılan prostat biyopsiler altılı biyopsinin yerini almıştır. PSA 2.5–4 ng/ml arasındaki hastalarda negatif çıkan ilk biyopsiden sonra tekrarlayan biyopsinin deönemli oranda kanser saptadığı bildirilmiştir (69).

Komplikasyonlar

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi Avrupa ve Amerika'da yılda 1 milyonun üzerinde yapılmak suretiyle en sık gerçekleştirilen ürolojik prosedürlerden birisidir. Genellikle kolay tolere edilebilen bu işlemin ağrı ve kanama gibi hafif komplikasyonlarının yanında giderek artan sıklıkla ağır üriner retansiyon, erektil disfonksiyon, AÜSS gelişmesi ve infektif komplikasyonları mevcuttur (70, 71). TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisinde ulaşılan teknik ilerlemeler ve otomatik biyopsi tabancalarının kullanılmasıyla hastaların duydukları rahatsızlık ve komplikasyonların görülme oranı oldukça azalmıştır. Prostat biyopsisi güvenli bir işlem olarak kabul edilmektedir. Diğer yandan hastaların %64–78'inde en az bir minör komplikasyon gelişir (Norberg ve ark. 1996; Rodriguez ve Terris, 1998).

Hematüri: Biyopsi sonrası en sık görülen komplikasyon idrarda kanamadır. TRUS eşliğinde biyopsi sonrasında, hastaların %50'sinde bir haftaya kadar uzayabilen hematüri olabilmektedir. Hematürinin ortalama insidansı %30 olup bir ay kadar sürebilir (72).

Hematospermi: Biyopsi sonrasında %30 oranında görülmekte ve işlemi takip eden birkaç haftada geçmektedir (72). Klinik olarak önemli olmamakla birlikte, hastanın bu durum hakkında önceden bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Hematospermi ve kanama ile ilgili diğer komplikasyonlar, alınan biyopsi sayısı ile doğru orantılı bulunmuştur (73).

Hematokezya: Biyopsi işlemi sonrasında hematokezya genelde hafiftir ve çok hızlıdüzeler. Ancak hemoroidal venlerin ponksiyonuna bağlı fazla miktardaki rektal kanama genellikle ultrason probu ile baskı uygulanarak kontrol altına alınabilir, buna rağmen anoskopik girişimde gerektirebilir. İşlem anındaki rektal kanama miktarı alınan parça sayısı ile ilişkili, biyopsi lokalizasyonları, prostat hacmi ve kanser varlığıyla ilişkisizdir (74). Çok nadiren özellikle kanamaya eğilimli hastalarda uzamış ve yoğun kanama görülebilir (47). İşlem öncesi asetil salisilik asit veya NSAİD (Non-Steroidal Anti Enflamatuar İlaç) alan hastalara ilaçlarını 7–10 gün önce kesmeleri önerilmektedir (72).

Vazovagal Reaksiyon: Biyopsi sırasındaki ağrı ve anksiyete vagal sinir stimülasyonu yaratarak vazodiltasyon ve perfüzyonda azalmaya neden olabilir. Hastaların %8'inde vazovagal reaksiyon olabilir (75). Kan basıncında düşme, terleme ve bradikardi görülebilir. Bunların çoğu hafif atlatılmakla beraber nadiren tedavi gerekebilir. Tedavide hastayı trandelenburg pozisyonuna getirmek genelde yeterli olurken intravenöz sıvı infüzyonu da gerekebilir. Diyabetli hastalarda hipoglisemi predispozan faktör olabileceğinden oral glukoz verilmesi de önerilmektedir.

Ürosepsis: Prostat biyopsisinin en önemli komplikasyonu bakteriel sepsistir ve acil müdahale gerektirir. En yoğun profilaksi yöntemleriyle bile, hastaların küçük bir kısmında enfektif komplikasyonlar gelişir. Sepsise bağlı nadir de olsa ölüm olguları bildirilmiştir (76). Biyopsi sonrası bakteriüri ve bakteriemi oranları sırası ile %20–53 ve %16–73 olarak bildirilmekle birlikte bunlar çoğunlukla asemptomatiktir (72). Semptomatik enfeksiyonlar en sık Escherichia Coli nedeniyle gelişirken, bunu Enterokoklar, Klebsiella, Bakteroides fragilis ve Klostridium takip eder (75). Profilaktik antibiyotik rejiminin şekli hakkında kesin bir fikir birliği yoktur ancak birçok klinik işlem öncesinde başlanan ve biyopsi sonrası birkaç gün kullanılan bir oral kinolon türevi antibiyotiklerden oluşan rejimleri

uygulamaktadır. Bazı yazarlar anaeroblara karşı ek antibiyotik kullanırlar. İmplant protezi ya da kalp kapak hastalığı olan hastalarda, 1 gr ampisilin intramusküler (penisilin alerjisi olanlar da 1 gr vankomisin intravenöz) ve 80 mg intramusküler gentamisin ile ek profilaksi önerilmektedir (74). İşlem öncesinde barsak temizliğinin gerekliliği bir tartışma konusu olup, rektal irigasyonun bakteriyel yayılımı arttıracığı yönünde görüşler bulunmaktadır (77). TRUS biyopsi uygulanan 418 hastalık çalışma grubunda işlem öncesinde 225 hastaya lavman uygulanırken 185 hastada barsak temizliği yapılmamıştır. Klinik olarak önemli komplikasyon oranları karşılaştırıldığında lavman grubunda %4.4 oranında komplikasyon görülürken hazırlıksız grupta bu oran %3.2 olarak saptanmıştır (78).

Retrospektif olarak 4439 hastada yapılan araştırma sonucunda da barsak temizliği olmadan semptomatik enfeksiyon riski %0.1 bulunmuştur (79). Bu bulgular ışığı altında rutin olarak biyopsi öncesi barsak temizliği yapılması önerilmemektedir. Eğer yapılmak isteniyorsa fosfat enemalar bu iş için en uygun ilaçlar olarak görülmektedir (80).

Akut Prostatitler: Prostat biyopsisi komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilen akut prostatitler prostat bezinin jeneralize bir enfeksiyonudur ve alt üriner traktus ve jeneralize sepsis bulgularıyla karakterizedir. Bakteriyel prostatit patogeneğinde ürovirülans faktörleri önemli bir rol oynamaktadır (75). E. Coli'nin alt üriner traktusta kolonize olması mannoz duyarlı fimbria olarak bilinen Tip 1 fimbriyası ile kolaylaşmaktadır. Reseptörü üroepitelyal üromukoidde sıklıkla bulunur. İnsanda sistit yanında prostatit oluşmasında da bu birlikteliğin sıklıkla var olduğu gösterilmiştir (81).

Akut bakteriyel prostatit iritatif ve obstrüktif işeme semptomlarına, akut gelişen ağrının eşlik ettiği ve ateşli sistemik hastalık bulgularının da tabloya eklendiği bulgularla karakterizedir. Hastalar tipik olarak çok sayıda idrara çıkma, acil işeme hissi ve işerken yanmadan şikâyetçidirler. Kesik kesik idrar yapma, kalibrasyonda azalma, ıkınarak idrar yapma ve hatta akut üriner retansiyonun dâhil olduğu obstrüktif işeme şikâyetleri sık gözlenir. Hastalar perineal ya da suprapubik ağrıdan yakınırırlar ve bu tabloya eksternal genitelyadaki ağrı ya da rahatsızlık şikâyeti eşlik edebilir. Ek olarak; ateş, terleme, halsizlik, bulantı,

kusma ve hatta hipotansiyonun eşlik ettiği septisemi bulguları, anlamlı sistemik semptomlar olarak sıklıkla hastalık tablosuna eşlik eder (75).

Fizik muayene prostatitli bir hastanın değerlendirilmesinde önemli bir basamaktır fakat genellikle prostatitli bir hastanın kesin tanısının konmasında yetersizdir. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı parmakla rektal muayeneyi güçleştirebilir. Prostatın kendisi genelde sıcak, yumuşak kıvamlı ve aşırı hassastır. Prostatik sıvının elde edilmesi çoğuzaman gereksizdir. PRİ, şiddetli ağrı olması ve bakteriyemi riski sebebiyle kontrendikedir (75). Alt üriner traktusun labaratuvar değerlendirilmesinde idrar kültürü yapılması gerekmektedir. Transrektal ultrasonografi yapıldığında prostatitli hastalarda homojen olmayan eko yapısı, periprostatik venöz pleksusta kalıcı dilatasyon, seminalveziküllerde uzama, iç septada kalınlaşma saptanabilmektedir (82). Tedavide sıklıkla florokinolonlar kullanılmaktadır ve özellikle E. Coli ve diğer enterobakterlerin sebep olduğu prostatitlerde terapötik sonuçlarda iyileşme sağlamakta ancak P. Aeroginoza ya da Enterokok prostatitinde bu etki oluşmamaktadır (75).

Bununla birlikte bazı çalışmalar göstermiştir ki, transrektal prostat biyopsisi sonrasında hastalarda florokinolon direnci gelişmektedir (83,84). Çünkü florokinolonlar geniş spektruma sahiptirler. Bundan dolayı kinolon grubu ilaçların fazla miktarda kullanılması, bu ilaçlara karşı direnç gelişimini arttırmaktadır. Direnç gelişim mekanizmalarından biri bakterinin B-laktamaz enzimini salgılamasıdır. B-laktamaz enzimi üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftazidim, sefotaksim ve seftriakson vb.) ve Monobaktamlara (aztreonam vb.) karşı dirençlidir fakat karbapenemlere (meropenem, imipenem ve ertapenem vb.) karşı dirençli değildir.

E. Coli ve Klebsiella pnömonia B-laktamaz enzimi salgılayan bakterilerdir (85). Bu yüzden TRİB sonrasında akut prostatit gelişen hastalarda yapılan idrar kültüründe antibiyogram sonuçları incelendiğinde, genellikle kinolon türü antibiyotiklere karşı direnç mevcuttur ve bu hastalar hastaneye yatırılarak gözlem altında, paranteral antibiyotiklerle tedavi edilmektedirler.

Florokinolonlar bakteriyal DNA giraz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. Üriner traktus enfeksiyonlarına neden olan gram negatif bakteriler üzerinde bakterisidal etkilidir. Birçok anaeroblar kinolonlara karşı

dirençlidirler. Kinolonlar oral alımından sonra iyi absorbe olurlar ve vücut dokularına geniş şekilde yayılım gösterirler. Oral dozları alımdan 1–3 saat sonra en üst düzeye ulaşır ancak tok karına alınması üst düzey serum konsantrasyonuna ulaşma zamanını uzatmaktadır (86). Bu yüzden aç karına alınmaları önerilir. Diğer komplikasyonlar arasında barsak bozuklukları; ishal veya kabızlık, üriner retansiyon (%1–2), subfebril ateş, hematoma, perineal şişlik, işeme zorlukları, bulantı kusma, epididimit, orşit sayılabilir. İşlem öncesi semptom skoru kötü olan hastalarda işlem sonrası işeme problemleri çıkma olasılığı daha fazladır (75). Tablo 1’de TRİB sonrası majör ve minör komplikasyon oranları görülmektedir (87).

Minör komplikasyonlar	
Hafif hematüri	%60
Tekrarlayan hafif hematüri	%16
İdrar yolu enfeksiyonu	%11
Hematospermi	%10
Ciddi ağrı ve rahatsızlık	%8
Israrcı dizüri	%7
Ateş	%3
Vaso-vagal ataklar	%3
Rektal kanama	%2
Şiddetli hematüri	%0.7
Majör komplikasyonlar	
Ürosepsis	%0.1
Girişim gerektiren rektal kanam	%0–0.1

Tablo 1. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin sık görülen komplikasyonları

GEREÇ VE YÖNTEM

MART 2010 ile MART 2014 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde prostat muayenesinde asimetri ve sert nodül gibi şekilsel anomaliler, artmış (>4 ng/mL) serum total prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve/veya anormal PSA derivelerinin varlığı nedeniyle ilk defa TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 800 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 10.07.2014 tarihinde 2014/158 no'lu karar ile onay alınmıştır.

Hasta Hazırlığı

TRUS incelemesi yapılacak her hastaya, işlem hakkında doktor tarafından bilgi verildikten sonra onay formu doldurulmuştur. Hastalar; implantlar, kalp kapak hastalığı ve allerji açısından sorgulanmışlardır. Özellikle prostatit gibi aktif ürolojik hastalık varlığında hastaların prostat biyopsi işlemi tedavi sonrasına ertelenmiştir. Hastalar özellikle antikaogulan tedavi açısından sorgulanmış ve bu tedaviyi alan hastalardan kardiyolog ya da ilgili doktorun bilgisi dâhilinde biyopsi işleminin 10 gün öncesinden antikaogulan ilaçların kesilmesi istenmiştir.

Barsak Hazırlığı

TRUS-Bx işlemi öncesi barsak temizliği için hastalara işlemden önceki gün akşam saat 21.00'de ve işlemden yaklaşık 2 saat önce olmak üzere ikişer adet laksatif amaçlı sorbitol ve gliserin içerikli lavmanı (Libalaks lavman) makattan uygulamaları söylenmiştir. Biyopsi işlemi genelde öğleden önce yapılmış ve hastaların kahvaltı ederek gelebilecekleri bildirilmiştir.

Antibiyotik Kullanımı

Prostat biyopsi işleminden 1 gün önce akşam saat 21.00'de ve biyopsi sabahı işlemden önce olmak üzere siprofloksasin 500 mg tablet reçete edilmiş ve biyopsi işleminden sonra 5 gün süre ile kullanılması önerilmiştir.

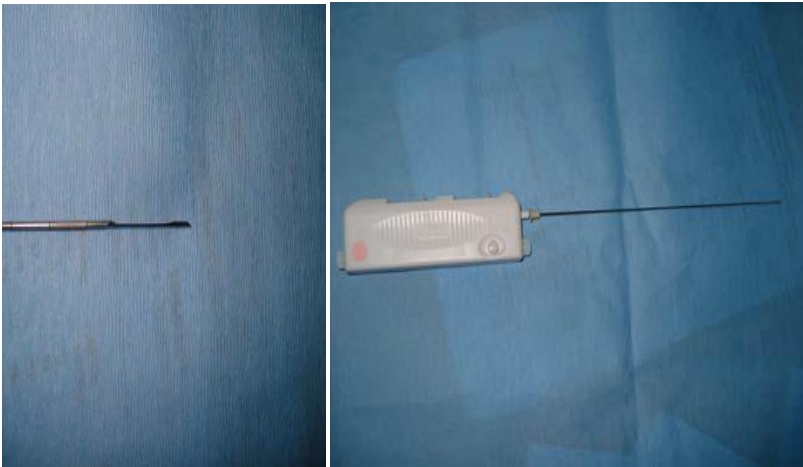
Hasta Pozisyonu

Hastalar sol lateral dekübitis pozisyonunda, dizler iyice karnına çekilerek yatırılmışlardır. Hastaların kalçası masanın kenarına gelecek ya da masadan biraz taşacak şekilde pozisyon vermek prob ve biyopsi tabancasının manipülasyonunu kolaylaştıracığından hastalar bu pozisyonda yatırılmışlardır.

Tüm bu işlemler standart gri-skala ultrasonografi ve 7.5 MHz frekanslı rektal prob (Siemens Sonoline Adara, Erlangen, Germany) (Şekil 9) eşliğinde 18 Gauge biyopsi iğnesi (Angiotech Tru-Core I, Florida, USA) ve otomatik biyopsi tabancası (Angiotech Tru-Core I, Florida, USA) (Şekil 10) kullanılarak yapıldı. Alınan tüm parçaların distal uçları mürekkeple işaretlenerek ayrı ayrı numaralandırılmış tüplerde patolojiye gönderildi.



Şekil 9. Kliniğimizde prostat biyopsilerini yaptığımız ultrason cihazımız.



Şekil 10. Tru-cut otomatik biyopsi iğnesi

Biyopsi Sonrası Değerlendirme

Olgular biyopsiyi takiben yarım saat gözlendi ve olası komplikasyonlar ile acil hastaneye müracaat etmesi gereken durumlar konusunda bilgilendirildikten sonra taburcu edildi. Biyopsi sonrası 10. günde ve patolojik incelemenin sonuçlandığı 30. Günde olgular biyopsi komplikasyonları yönünden değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences version 11.5.2.1 (SPSS Inc, Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise oran ve yüzde olarak sunuldu.

BULGULAR

Olguların ortalama yaş, serum total ve serbest PSA konsantrasyonları ile prostat hacimleri sırasıyla; 63.8 ± 8.6 yıl (dağılım:42-79 yıl), 17.9 ± 21.4 ng/mL (dağılım: 2.5-200 ng/mL) , 4.3 ± 10.6 ng/mL (dağılım: 0.8-29), ve 54.3 ± 23.6 cc (dağılım: 24-133 cc) olarak saptandı (Tablo 2). Olgulardan 217'sine (%27.2) histopatolojik inceleme sonucunda prostat adenokanseri tanısı konuldu.

Tablo 2. Hastaların genel karakteristikleri

	YAŞ	PROSTAT VOLÜM	PSA (ng/dl)
ORTALAMA	63	54	17,9
MİNİMUM	42	24	2,5
MAXİMUM	79	133	200

Altı yüz yirmi olguda (%77.6) makroskopik hematüri, hematospermi, rektal kanama, vazovagal bulgular, genitoüriner sistem enfeksiyonu, ateş, ısrarcı dizüri ve işeme güçlüğü gibi basit komplikasyon saptandı (Tablo 3). 9 olguda (%1.1) ürosepsis, müdahale gerektiren rektal kanama, akut idrar retansiyonu, transfüzyon gerektiren hematüri, sepsise sekonder akciğer yetmezliği gibi ciddi komplikasyon saptandı (Tablo 4). Makroskopik hematüri 514 olguda (%64.3) izlendi ve ortalama 2.5 gün (dağılım: 1-17 gün) sürdüğü saptandı. Hematüri olguların %36.8'inde biyopsi sonrası 1. gün, %24.8'inde 2. gün, %25.8'inde 3-5. gün, %12.1'inde 6-10. gün ve %0.5'inde >10.gün görüldü. Yalnız bir olguda (%0.125) transfüzyon gerektiren hematüri gelişti. Hematospermi 289 olguda (%35.6), rektal kanama ise 203 olguda (%25.4) izlendi. Rektal kanamanın ortalama 1.4 gün (dağılım: 1-11 gün) sürdüğü saptandı ve olguların %59.9'unda biyopsi sonrası 1. gün, %31.5'inde 2.gün, %7.2'sinde 3-5. gün, %1.2'sinde 6-10. gün, %0.2'sinde >10. gün görüldü. Müdahale gerektiren rektal kanama 2 olguda (%0.25) gelişti. Bu olgulardan 2'sinde foley sonda balonu 50 cc şişirilerek yapılan rektal tampon ile kanama kontrol altına alınırken olguda kolonoskopi ve endoskopik skleroterapi yapılması gerekmedi.

Tablo 3. Olgularda saptanan basit komplikasyonlar ve sıklıkları		
	n/N	%
Makroskopik hematüri	514/800	64.3
Hematospermi	259/800	35.6
Rektal kanama	203/800	25.4
Vazovagal bulgular	77/800	9.7
Genitoüriner sistem enfeksiyonu	51/800	6.4
Ateş	41/800	5.2
Israrcı dizüri	26/800	3.3
İşeme güçlüğü	9/800	1.1

Tablo 4. Olgularda saptanan ciddi komplikasyonlar ve sıklıkları		
	n/N	%
Ürosepsis	9/800	1.1
Müdahale gerektiren rektal kanama	2/800	0.25
Akut idrar retansiyonu	4/800	0.5
Transfüzyon gerektiren hematüri	1 /800	0.12
Septisemi sonucu akciğer yetmezliği ve exitus	1/800	0,12

Olgulardan 1 39'unda (%17.2) biyopsi ile ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyon bulguları (ateş, dizüri, lökositöz, v.b.), 41'inde (%5.2) ise ateş saptandı. Enfeksiyon bulguları olan 55 olguda (%40.1) kültür pozitifliği gözlemlendi. İzole edilen mikroorganizmalar ise *Escherichia coli* (%76.8), *Enterococcus* spp. (%9.5), *Enterobacter* spp. (%7.8), *Pseudomonas* spp. (%3.2), *Klebsiella* spp. (%2.7) ve MRKNS (%0.7) olarak belirlendi. Enfeksiyöz komplikasyonlar; 51 olguda (%6.4) antibiyoterapi ile gerileyen basit genitoüriner sistem enfeksiyonu, 4 olguda ürosepsis (%0.5) ve bir olguda ise septisemiye bağlı akciğer enfeksiyonu ve sonucunda exitus ile sonuçlandı. Terleme, mide bulantısı, solukluk, baş dönmesi, hipotansiyon ve bradikardi gibi vazovagal bulgular 77 olguda (%9.7) izlendi. Hastaların tamamında bulgular Trendelenburg pozisyonunu ile geriledi. Israrcı dizüri 26 olguda (%3.3), işeme güçlüğü 9 olguda (%1.1), akut idrar retansiyonu ise 4 olguda (%0.5) saptandı.

TARTIŞMA

Çağımızda, prostat kanseri tanısı amacıyla PSA testinin yaygın olarak kullanıma girmesi, toplumların prostat kanseri konusunda bilinçlenmesi, prostat kanseri erken tanı ve tedavi programlarının yaygınlaşması ile dünya nüfusunun giderek yaşlanması gibi sebeplerle daha fazla sayıda erkeğe prostat biyopsi yapılmaktadır (88).

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin, üstün vasıflarına rağmen, invaziv özellik taşıması ve özellikle de rektal yolla yapılıyor olması bir takım komplikasyonları olası hale getirmektedir. Nitekim TRUS eşliğinde prostat biyopsisi sonuçlarının değerlendirildiği ilk yayınlarda, başta enfeksiyonlar olmak üzere, yüksek sayılabilecek ciddi komplikasyon oranları ile işleme bağlı ölümler bildirilmiştir (89). Yıllar içerisinde, antibiyotik profilaksisi ve otomatik biyopsi tabancası kullanımı gibi, biyopsi öncesi hasta hazırlığı ile biyopsi tekniği önemli gelişimler kaydetmiş ve ciddi komplikasyon oranları oldukça düşük seviyelere inmiş olsa da basit komplikasyon oranları halen azımsanamayacak düzeydedir (89,90). Djavan ve ark. (90) 1051 erkeğe TRUS eşliğinde 8 kor prostat biyopsisi yaptıkları, çok merkezli 'Avrupa Prostat Kanseri Saptama Çalışması'nda biyopsiye bağlı basit ve ciddi komplikasyon oranlarını sırasıyla %69.7 ve %0.01 olarak bildirmişlerdir. Serimizde ise basit komplikasyon oranı %77.6 ciddi komplikasyon oranı ise %1.1 olarak saptandı. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsileri komplikasyonlarının sıklığını gösteren literatür Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. TRUS eşliğinde yapılan sistemik prostat biyopsileri komplikasyonları literatür verileri

OTÖR	OLGU SAYISI	KOR	%					
			Hematüri*	Hematospermi	Rektal kanama	Ateş	AIR	HOSPİTALİZASYON
Djavan et al.[90]	1051	8	62	9.8	2.1	2.9	0.9	2.9
Çam et al.[89]	281	8	19.5	30.9	5.3	2.8		1.42
Hammerer&Huland[92]	651	6	14.4	5.7	2.3			
Rietbergen et al.[96]	1687	6	23.6	45.3	1.7	4.2	0.4	0.4
Enlund&Varenhorst[101]	415	6	49.6		21.7	2.9	0.2	0.7
Rodriguez&Terris[95]	128	6	84	9.1	9.9	1.7	1.6	0.8
Önder et al.[94]	858	6	43	17.9				1.2
Deliveliotis et al.[98]	120	6	65	29.1	33.3	6.6	4.6	1.7
Raaijmakers et al.[99]	5802	6	22.6	50.4	1.3	3.5	0.4	0.5
Peyromaure et al.[97]	289	10	74.4	78.3	39.6	3.7		
Avcı et al.[107]	1270	12	21	29	18		0.7	
Berger et al.[106]	5957	6 10 15	14.5	36.3	2.3	0.8	0.2	
Paul et al.[100]	405	6 10	57.6 72		18.3 29.3	2.4 2.2		
Ghani et al.[93]	307 325 328	6 8 12	44 41 39	13 16 12	17 26 27			

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi komplikasyonları arasında ilk sırayı kanamalar alır. Kanama; hematüri, hematospermi ve rektal kanama şeklinde tezahür edebileceği gibi basit kanamadan, dissemine intravasküler koagülopati gibi, hayatı tehdit edebilecek düzeyde ciddi kanamaya kadar geniş bir

yelpazedegörülebilir (91). Hematüri TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi sonrasında en sık görülen komplikasyondur. Görülmesıklığı %14.4 ile %84 arasında değişen oranlarda bildirilenhematüri, biyopsi sonrası ortalama 2.7 ile 5.1 gün arası devam etmekte ancak bu süre 20 güne kadar uzayabilmektedir (89,90,92,93)Biyopsi sonrası sıklıkla rastlanan hematüri, genellikle kısa süreli ve ek tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geçen basit komplikasyon şeklinde görülür. Ancak, olguların %0.25-0.7'sinde pıhtı retansiyonuna yol açan ve/veya transfüzyon gerektiren hematüri görülebilmektedir (90,95). Bir diğer sık görülen komplikasyon olan hematospermi %5.7 ile %89 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (89,90,92,93,95). Hematospermi genellikle ek tedavi gerektirmemekle beraber bu konuda önceden uyarılmayan hastalarda ciddi endişeye yol açabilir. Ortalama 10.9 gün süren hematospermi bazen 2 ay kadar sürebilmektedir (88,97). Rektal kanama ise %1.3 ile %39.6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.[89-90-92-93,95-98] Genellikle 1-5 gün devam eden ve kendiliğinden geçen basit komplikasyon şeklinde görülen rektal kanama bazı olgularda 15 gün kadar devam edebilmektedir (88-93-97). Ancak, olguların %0.01 ile %2.1'sinde müdahale gerektiren rektal kanama görülebilmektedir (5-7,12,18,19,21). Hastada hemodinamik bozukluğa yol açan belirgin rektal kanama varlığında kanamayı durdurmak için rektumda kanayan bölgeye parmak, ultrason probu veya anoskop ile intrarektal kompresyon uygulanması veya rektum içinetampon yerleştirilmesi çoğu olguda kanama kontrolünü sağlar.

Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda ise kolonoskopi ve endoskopik skleroterapi yapılması gerekebilir (91). Çalışmamızda basit komplikasyon şeklinde görülen hematüri, hematospermi ve rektal kanama sıklıkları sırasıyla %64.3, %35.6 ve %25.4 olarak saptanırken transfüzyon gerektiren hematüri ve müdahale gerektiren rektal kanama sıklıkları ise %0.125 ve %0.25 olarak saptandı.

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi sırasında enfeksiyonlu prostat dokusunun manüplasyonu veya rektal flora bakterilerinin biyopsi iğnesi ile taşınarak prostat dokusu, idrar veya kana ekilmesi sonucu asemptomatik bakteriüriden septik şoka kadar uzanan skalada çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisine bağlı ciddi komplikasyonların çoğu enfeksiyöz nedenlerledir.[88] Enfeksiyöz

komplasyonların standart tanımlarının olmaması, biyopsi tekniği ve biyopsi öncesi hasta hazırlığında görülen farklılıklar bu komplasyonların görölme sıklıklarının belirlenmesini güçleştirmektedir (88,91). Biyopsi sonrası gelişen semptomatik enfeksiyonlara en sık *Escherichia coli*, *Enterococcus* ve *Enterobacter* spp. neden olmaktadır (95). Literatürde farklı teknik ve hasta hazırlığı kullanılan birçok yayında farklı tanımlamalarla enfeksiyöz komplasyon sıklıkları bildirilmiştir.[89-90-96-98-99-100] Enfeksiyöz komplasyonlar konusundaki bir diğer belirsizlik de biyopsi öncesi rektum temizliği yapılmasının enfeksiyöz komplasyonlar üzerine etkisidir. Öyle ki, literatürde biyopsi öncesi uygulanan lavmanın enfeksiyöz komplasyonları azalttığı, değiştirmediği, hatta arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (91). Birkaç karşıt görüő bildiren yayın olsa da, profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur (101-102). Güncel bir yayında Puig ve ark.(102) TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uyguladıkları 1018 olgudan 614'üne antibiyotik profilaksisi verirken, 404'üne antibiyotik vermemişlerdir. Biyopsi sonrası profilaksisi alan ve antibiyotik verilmeyen gruplarda enfeksiyöz komplasyon oranları %3.7'ye karşılık %10.3 (p=0.0001) olarak bulunmuş ve görülen ciddi enfeksiyöz komplasyonların %24.4'ünün profilaksi alan grupta, %75.6'sının ise antibiyotik verilmeyen grupta görüldüğü (p=0.0410) bildirilmiştir (102). İşlem öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği konusunda hemen fikir birliği gelişmiş olmakla beraber hangi antibiyotiğin ne kadar süre ile kullanılacağı da ayrı bir belirsizlik konusudur (88).

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin sık görülen diğer komplasyonları vazovagal bulgular ve işeme bozukluklarıdır. Biyopsi sırasında veya hemen sonrasında görülebilen vazovagal bulguların rektum duvarı gerilmesine refleks olarak gelişen gastrointestinal sistem damarlarının vazodilatasyonu ve kanın gastrointestinal sistemde göllenmesi sonucu beyne giden kan miktarı ile beyin perfüzyonunun azalmasına bağlı geliőtđi düşünölmektedir (91). Çoğu olguda anksiyete ve hipoglisemi nedeniyle ortaya çıkan vazovagal bulguların genel sıklığı %1 ile %8, orta ve ciddi bulguların görölme sıklığı ise %1.2 ile %5 olarak bildirilmiştir (90,94,95,103). Hastalara işlem hakkında bilgi vererek anksiyetelerini azaltmak, hipoglisemi gelişimini engellemek için işleme tok karna gelmelerini sağlamak ve biyopsi sonrasında

hastaları hemen ayağa kaldırmayarak önce yatar, daha sonra oturur pozisyonda bir süre dinlendirmek vazovagal bulgulardan korunmak için alınması gereken önlemlerdir (103). Tüm bu önlemlere rağmen vazovagal bulguların izlendiği durumlarda hastayı Trendelenburg pozisyonuna getirmek genellikle yeterli olurken bazı olgularda intravenöz sıvı infüzyonu gerekebileceği ve bu nedenle biyopsi yapılan odada damar yolu açılmasında kullanılan ekipmanlar, sıvılar ile acil müdahale seti bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır (91). Serimizde 77 olguda (%9.7) ek müdahale gerektirmeyen ve Trendelenburg pozisyonunu ile gerileyen vazovagal bulgular saptandı.

Biyopsi sonrasında prostatta meydana gelen travma, ödem ve kanamanın oluşturduğu pıhtılar nedeniyle meydana gelen işeme bozukluklarının işlem öncesi prostat semptom skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95-104). Farklı serilerde biyopsi sonrası ısrarcı dizüri %7 ile %7.2, işeme güçlüğü %0.8 ile %40, akut idrar retansiyonu (AİR) ise %0.2 ile %9.1 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (90,95,96,98,99,104,105,106,107). Bozlu ve ark.(104) TRUS eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi uyguladıkları 66 hastayı, kontrol ve alfa bloker (tamsulosin) grubu olmak üzere, iki gruba randomize ettikleri prospektif çalışmalarında; AİR gelişimi ve biyopsi sonrası 7. günde işlem sonrası başlayan işeme güçlüğü sıklığını tamsulosin grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük oranda bildirmişlerdir (sırasıyla %3'e karşın %9.1 ve %9.1'e karşın %42.4). Efesoy ve ark.(105) ise dört farklı alfa blokerin (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin) biyopsi sonrası işeme bozukluklarına etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; AİR gelişimi ile biyopsi sonrası 7. günde işlem sonrası başlayan işeme güçlüğü sıklığını alfa bloker grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük oranda saptamışlar (sırasıyla %1.25'e karşın %7.5 ile %6.9'a karşın %42.5) ve alfa blokerlerin bu olumlu etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığını bildirmişlerdir.

Biyopsi öncesi rutin alfa bloker başladığımız bu seride, alfa bloker kullanılmayan serilerle kıyaslandığında çok düşük oranlarda ısrarcı dizüri (%3.3), işeme güçlüğü (%1.1) ve AİR (%0.3) saptadık. Mevcut verilere göre biyopsi sonrası gelişebilecek işeme bozukluklarına yönelik olarak profilaktik alfa bloker tedavi uygulanması mantıklı bir yaklaşım gibi durmaktadır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilen ve hastalar tarafından rahat tolere edilebilen bir işlemdir. Biyopsi öncesi hasta hazırlığı ve biyopsi tekniğindeki gelişmelerle birlikte ciddi komplikasyon oranları önemli ölçüde azalan işlemin tüm bu gelişmelere rağmen basit komplikasyon oranlarının halen çok yüksek olduğu unutulmamalıdır. Antibiyotik profilaksisinin enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterildiğinden risk faktörü olmayan hastalarda kısa, risk faktörü olan hastalarda ise daha uzun süreli antibiyoterapi verilmelidir. Ülkemizde giderek artan siprofloksasin direnci de göz önünde bulundurulduğunda ideal profilaktik antibiyotiğin tespiti için bölgesel ve ulusal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Hastalara işlem hakkında bilgi vererek anksiyetelerini azaltmak, işlem sırasında hipoglisemiden kaçınmak, ağrının önlenmesi için anestezik tekniklerden faydalanmak ve işeme bozuklukları profilaksisi amacıyla alfa bloker kullanmak biyopsi sırasında ve sonrasında görülen komplikasyonları azaltan önlemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA: a cancer journal for clinicians. 1995;45(1):8-30.
2. Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, et al. The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. J Urol 1982;127(5):928-34.
3. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2009;101(18):1280-3.
4. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Human pathology. 1992;23(3):211-22.
5. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. J Urol 1989;141(5):1136-8.
6. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. Journal of clinical ultrasound: JCU. 1974;2(2):91-8.
7. Sanders RC. The role of ultrasound in prostate cancer detection in patients with an elevated prostate specific antigen level but no prostatic nodule. Md Med. 1993;42(10):1007-11.
8. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol. 2013;64(6):876-92.
9. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Günes Kitapevleri 2007; 1-19.

10. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PC RA, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell Üroloji, Sekizinci baskı, Günes Kitabevi, vol 1, pp 42-79, 2004.
11. Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ;392-433.
12. Temel Üroloji, 2012, Güneş Kitabevi, Prof. Dr. Kadri ANAFARTA, Prof. Dr. Nihat ARIKAN, Prof. Dr. Yaşar BEDÜK.
13. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J Urol. 107:1008-1016.
14. Partin AW: Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi evfWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: Campbell Üroloji Ed. 8, Vol 2, pp 1237-1284, Günes kitabevi, Ankara, 2005
15. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. J Urol 2008;179(5):1762-7; discussion 7.
16. Postgraduate Medical Education Course, Paloalto California, >January,1985.
17. Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Second edition p-P, W.B. Saunders Co, 1998.
18. Baydınç YC: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Günes kitabevi Ltd Sti p-, 2007.
19. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988;12(8):619-33.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Eng J Med 1991;324(17):1156-61

21. Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level. Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*. 1993;42(2):150-4.
22. Presti JC, Jr., Hovey R, Bhargava V, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: ethnic variations. *J Urol*. 1997;157(3):907-11; discussion 11-2.
23. Zorlu F ES, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2-9.
24. Zorlu F. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (prostatturk). uroonkoloji9. /sunumlar/210800.pdf.
25. Pienta KJ: Etiology eapocotpiWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ(eds): Campbell’s Urology,.
26. Begun FP: Epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, Lawson, R.K. (eds) : Prostate Disease, , W.B. Saunders Company, 1993; 257–268
27. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152-1721-9.
28. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006;56(2):106-30.
29. Klassen AC, Platz EA. What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med*. Feb;30(2 Suppl):S7-15, 2006.

30. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer*. 1989;64(3):605-12.
31. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer*. 1996;77(1):138-43.
32. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 1990;17(4):337-47.
33. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol*. 2006;175(4):1332-6.
34. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schroder FH. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol*. 2006;175(4):1332-6.
35. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). *Smith's general urology*. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies: 399-421, 2000.
36. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
37. Jewett HJ. Prostatic cancer: a personal view of the problem. *J Urol* 1984;131(5):845-9.
38. Sobin LH, Wittekind C.(Eds) *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons,184-187,2002
39. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.

40. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
41. Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence m, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am*. Feb;29(1):173-81,2002.
42. Feightner JW: The early detection and treatment of prostate cancer: The perspective of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *J Urol*, 1994.
43. Gosselaar C RM, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. Apr 8. 2008.
44. Pollen JJ, Dreilinger A: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 23 303,1984.
45. M. Hara YK, T. Inoue, T. Fukuyama, Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII, *Nihon Hoigaku Zasshi* 25; 322, 1971.
46. Papsidero LD WM, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*, 40;2428, 1980.
47. Stamey T.A YN, Hay A.R, McNeal J.E, Freiha F.S, Redwine E, Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *N. Engl. J. Med*. 317;909,1987
48. Riegman PH VR, Van Der Koput J, et al.: Characterization of the PSA gene. *Biochem Biophys Res Commun* 159: 95-102, 1989.

49. Schaller J AK, Tsuda R, et al.: Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* 170:111-20, 1987.
50. McGee RS HJHsv-saiasfpsaoP-BP-,1988.
51. Lilja H.: Structure f, and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. *World J Urol*, 11: 188, 1993
52. Williams PB EJ, Culkin DJ, et al.: Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol*, 158: 1867-69, 1997
53. Pruthi RS.: The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 86: 652-8.
54. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer research*. 1999;59(23):5975-9.
55. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J. [Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis]. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2008;18(5):259-65.
56. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1081-8.
57. Lee F, Littrup PJ, Torp Pedersen ST, Metlin C et al. Prostate Cancer: Comparison of transrectal ultrasonography and digital rectal examination for screening. *Radiology*. 1988; 168:394-98.
58. Vallancien G, Prapotnich D, Sibert L. Comparison of the efficacy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 1989; 16:321-24.

59. Carter HB and Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In Campbell's Urology. 2002; Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia, WB Saunders Company, Eight edition. Vol. 4 chapt. 88:3055-79.
60. Hendrix A, Safarik L, Hammerer P. TRUS and biopsy: practical aspects. Eur Urol, 2002; 41:1-10.
61. Hodge KK, McNeal JE and Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpable abnormal prostate. J Urol. 1989; 142:66.
62. Takahashi H, Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. Proc Jap Soc Ultrasonics Med. 1963; 3- 7.
63. Keetch DW, Catalona WJ et al. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994; 151:1571-74.
64. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostate size on cancer detection. Urology. 1995; 46:831-36.
65. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology. 1995; 45:2-12.
66. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol. 1998; 160:2111- 14.
67. Eskicorapçı SY, Baydar DE, Akbal C et al. An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. Eur Urol 2004; 45:444-49.
68. Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, et al: Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion guided biopsies. Eur Urol. 2002; Supplements, 1: 6:28-34.

69. Djavan B, Borkowski A, Dobronsky P et al. Repeat prostate biopsies are required in the in the low PSA range 2.5 – 4 ng/ml. J Urol, 2002; 167:101.
70. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. Bmj. 2012;344:d7894.
71. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol 2011;186(5):1830-4.
72. Tanagho EA, Mc Aninch JW. (çeviri: Kazancı G, ed.). Smith Genel Üroloji. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999; 392-433
73. Gustavsson O, Norming U, Nyman CR ve ark.: Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1990; 24:249-51.
74. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol 1998;160:2115-20.
75. Brooks J.D. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi. İçinden: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Campbell Üroloji, Sekizinci Türkçe Baskı, 2005, 1.cilt, p:63- 65.
76. Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji, On Yedinci Türkçe Baskı, 2009 pp:11-13.
77. Flocks RH. The arterial disTRİBution within the prostate gland. Its role in transurethral prostatic resection. J Urol 1937; 37:524 -48.
78. Vaalasti A, Hernoven A. Innervation of the ventral prostate of the rat. Am J Anat 1979; 154:231-44.

79. Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. *J Ped Surg* 1997, 32:536-41.
80. Benoit G, Gillot C, Jardin A. Reflection et proposition sur la nomenclature de la prostate. *Surg Radiol Anat*, 1992; 15:325-32.
81. Correll et al., 1996. Correll I, Agace W, Klemm P, et al: Type-1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:9827-32.
82. Di Trapani et al., 1988. Di Trapani D, Pavone C, Serretta V, et al: Chronic prostatitis and prostatodynia: Ultrasonographic alterations of the prostate, bladder neck, seminal vesicles and periprostatic venous plexus. *Eur Urol* 1988; 15:230-34
83. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, et al. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. *J Infect Chemother.* 2008; 14:40-43.
84. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008; 179:952-55.
85. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology.* 2006; 68:1169-74.
86. Aron M. Rajeev T.P. and Gupta N.P. : Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU International* 2000; 85:682-85
87. Dajavan B. Waldert M. Zlotta A. Et al: Safety and morbidity of first and repeat TRUS guided prostate needle biopsies: result of prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001; 166:856-60

88. Yaycıoğlu Ö. Transrektal ultrasonografi rehberliğinde prostat biyopsisi komplikasyonları ve morbidite-1. Üroloji Bülteni 2007;18:3-10.
89. Çam K, Özveri H, Çevik İ, Türkeri L, Akdaş A. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinin komplikasyonları. T Klin Tıp Bilimleri 2001;21:282-4.
90. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol 2001;166:856-60.
91. Bedir S, Kilciler M. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin komplikasyonları. Turk Urol Sem 2011;2: 218-22.
92. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994;151:99-102.
93. Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. BJU Int 2004;94:1014-20.
94. Önder AU, Yalçın V, Çitçi A, Öbek C, Yaycıoğlu Ö, SolokV. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanan olgularda morbidite oranı. Türk Ürol Derg. 1998;24:12-7.
95. Rodriguez LV, Terris MK: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol 1998;160:2115-20
96. Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a populationbased screening program. Urology 1997;49:875-80.

97. Peyromaure M, Ravery V, Messas A, et al. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol* 2002;167:218-21.
98. Deliveliotis C, John V, Louras G, Andreas S, Alargof E, Sofras F, et al. Multiple transrectal ultrasound guided prostatic biopsies: morbidity and tolerance. *Int Urol Nephrol* 1999;31:681-6.
99. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasoundguided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-30.
100. Paul R, Schöler S, van Randenborgh H, et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? *Eur Urol* 2004;45:450-5; discussion 456.
101. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777-80.
102. Puig J, Darnell A, Bermúdez P, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol* 2006;16:939-43.
103. Yaycıoğlu Ö. Transrektal ultrasonografi rehberliğinde prostat biyopsisinde komplikasyonlar ve morbidite-2. *Üroloji Bülteni* 2007;18:517.
104. Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, et al. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology* 2003;62:1050-3.
105. Efesoy O, Bozlu M, Çayan S, Akbay E. Prostat biyopsisi öncesi verilen alfa-blokerlerin işleme bağlı gelişen işeme bozuklukları üzerine etkileri. 21. Ulusal Üroloji Kongresi, Bildiri özetleri kitabı 30 Ekim - 3 Kasım, İstanbul. 2010; 57.

106. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol 2004;171:1478-80; discussion 1480-1.
107. Avcı A, Özgök A, Erdem H, et al. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan 12 kor prostat biyopsisinde komplikasyonlar. Üroloji Bülteni 2004;15:153-8

SİMGELER ve KISALTMALAR

BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PO	: Ağız Yoluyla
İV	: Damar Yoluyla
f/T	: Serbest/Total
GR	: Gram
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
PI	: Povidon İodine
cm	: Santimetre
PAF	: Prostataik Asit Fosfataz
HCG	: İnsan Koryonik Gonodotropini
DHT	: Dihidrotestosteron
LH	: Luteinizan Hormon
TNM	: Tumor Node Metastaz
kDa	: Kilodalton
lt	: Litre
hK	: İnsan Kallikreini
A2M	: Alfa 2makroglobulin
ACT	: Antikimotripsin
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
HGPIN	: Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoru

oC : Derece Santigrad
dk : Dakika
PaCO2 : Parsiyel Karbondioksit Basıncı
mm : Milimetre
Hg : Civa
TRPB : Transrektal Prostat Biyopsisi

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 1. Prostat Embriyolojisi	9
Şekil 2. Prostatın Dikey Kesit Genel Anatomisi-1	11
Şekil 3. Prostatın İnnervasyonu	13
Şekil 4. Prostatın Histolojisi	15
Şekil 5. Gleason Derecelendirme Sistemi	19
Şekil 6. Parmakla Rektal Muayene	26
Şekil 7. Klasik altılı biyopsi tekniği	28
Şekil 8. 10-kor biyopsi tekniği	30
Şekil 9. Kliniğimizde prostat biyopsilerini yaptığımız ultrason cihazımız	36
Şekil 10. Tru-cut otomatik biyopsi iğnesi	36

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin sık görülen komplikasyonları	34
Tablo 2. Hastaların genel karakteristikleri	38
Tablo 3. Olgularda saptanan basit komplikasyonlar ve sıklıkları	39
Tablo 4. Olgularda saptanan ciddi komplikasyonlar ve sıklıkları	39
Tablo 5. TRUS eşliğinde yapılan sistemik prostat biyopsileri komplikasyonları literatür verileri	41