

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YÜKSEKLİĞİ OLAN OLGULARDA
EKSPRESE PROSTATİK SEKRESYON KÜLTÜRÜNÜN TANISAL
DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Yaşar CANDAN

Tez Danışmanı: **Prof.Dr. Ahmet Namık KİPER**

HATAY - 2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalıŐmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr.Ahmet Namık KİPER ve Doç.Dr.Sadık GÖRÜR'e, beraber çalışma fırsatı bulduğum Prof.Dr.Derya BALBAY, Yard.Doç.Dr.EŐref Oğuz GÜVEN, Yard.Doç.Dr.Ahmet GÖKÇE, Yard.Doç.Dr.Fatih YALÇINKAYA, Yard.Doç.Dr.Mürsel DAVARCI' ya, çalışma arkadaşlarım Dr.Ali Helli, Dr.Soner Akin, Dr.Őaban D. Çekirge, Dr.Yusuf Kaya, Dr.ađdaŐ eki ve öğrencilik yıllarımda bana her konuda destek olan kıymetli hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca benden sonsuz sevgilerini esirgemeyen annem, kardeŐlerim, sevgili eŐim iğdem Mankuli Candan'a ve hayatta iken benim için her türlü fedakârlığı yapan babama teşekkür ederim.

Dr. Yaşar CANDAN

Temmuz - 2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
1) GİRİŞ.....	7
2) GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. PROSTAT HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	8
2.1.1.Embriyoloji	
2.1.2.Anatomi	
2.1.3.Histoloji	
2.1.4.Fizyoloji	
2.2.PSA HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	14
2.3. KRONİK PROSTATİT.....	18
2.4. PROSTAT KANSERİ.....	26
2.5. TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ.....	34
3) GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4) BULGULAR.....	39
5) TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
6) KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR DİZİNİ

PSA: Prostat Spesifik Antijen

Pca: Prostat Kanseri

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

f PSA: Serbest PSA

t PSA: Toplam PSA

A2M-PSA: a-2 makroglobuline bağlı PSA

ACT-PSA: a-1 antikomotripsine bağlı PSA

PSAD: PSA Dansitesi

SPSA%: Serbest PSA Yüzdesi

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

TUR-P: Transüretral rezeksiyon-Prostat

PRM: Parmakla Rektal Muayene

ÖZET

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YÜKSEKLİĞİ OLAN OLGULARDA EKSPRESE PROSTATİK SEKRESYON KÜLTÜRÜNÜN TANISAL DEĞERİ

PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile prostat kanserinin teşhis ve tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Organa sınırlı prostat kanseri olgularında artış olmuş ve hastaların tamamen tedavi edilebilme şansı artmıştır. Yüksek serum PSA seviyesi hemen her zaman kanserle ilişkilendirilememektedir. Serum PSA seviyesini yükselten sebepler arasında özellikle prostatın akut ve kronik inflamasyonları ve enfeksiyonları önemli bir yer almaktadır. Eksprese prostat sekresyonu (EPS) mikroskopisi ve kültür-antibiyoqramı özellikle akut ve kronik prostat enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde kullanılan önemli bir tanı aracıdır.

Bu çalışmada EPS'nin serum PSA düzeyi yüksek olan olgulardaki tanısal değerinin incelemesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan serum PSA değerleri 2.5-10 ng/ml arasında olan 105 olgunun yaş ortalaması $66,58 \pm 10,8$ yıl idi. Prostat biyopsisi alınan bu 105 olgunun 21 tanesinde prostat kanseri tespit edildi. PCa tanısı alan 21 olgunun 15'inde (%71,4) EPS kültüründe üreme yokken, 6'sında (%28,6) üreme vardı. BPH tanısı alan 84 olgunun 14'de (%16,7) EPS kültüründe üreme yokken, 70'inde (%83,3) üreme vardı.

Sonuç olarak, PSA düzeyi gri zonda olan ve prostat biyopsisi planlanan olgularda, biyopsi öncesi EPS materyalinin mikroskobik ve mikrobiyolojik analizi ile olguların prostatik enflamasyon durumları tespit edilerek biyopsi öncesinde tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler; PSA, EPS, Prostat kanseri.

ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC VALUE OF EXPRESSED PROSTATIC SECRETION CULTURE IN PATIENTS WITH ELEVATED PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVEL

It has been gained a significant improvement in diagnosis and management of prostat cancer with PSA into clinical use. The number of organ-confined prostat cancer patients has been elevated and this development provide us to totally cured the patients from this disease. Elevated PSA levels is not always associated with prostate cancer. Acute and chronic inflammation and infection of the prostate has an important place in elavation of PSA level. Microscopy and culture of expressed prostate secretion is an important diagnostic tool for diagnosis and the management of acute and chronic infection of the prostate.

In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of expressed prostatic secretion in patients who have elevated PSA level.

The serum PSA values 2.5-10 ng / ml among 105 cases, the mean age was 66.58 ± 10.8 years. Of the 105 patients, 21 were diagnosed with prostate cancer. Of the patients diagnosed with prostate cancer, 15 (71.4%) were EPS culture (-) and 6 (28.6%) were EPS culture (+). Of the patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, 14 (16.7%) were EPS culture (-) and 70 (83.3%) were EPS culture (+).

As a result, prostate biopsy due to high PSA level and the level of PSA in patients with gray zone, biopsies taken from patients with pre-EPS material with microscopic and microbiological analysis presence of prostatic inflammation can be detected and treated prior to biopsy.

Keywords: PSA, EPS, Prostate cancer.

1. GİRİŞ

PSA, prostat asini ve glandüler hücreleri tarafından salgılanan 237 aminoasit'lik glikoprotein yapıda prostata özgü bir madde olup moleküler ağırlığı 34.000 daltondur. PSA'nın klinik kullanıma girdiği 1980'li yılların sonundan itibaren prostat kanserinin teşhis ve tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu sayede organa sınırlı prostat kanseri olgularında artış olmuş ve hastaların tamamen tedavi edilebilme şansı artmıştır.

PSA organa özgü fakat kansere özgü olmayan bir serum belirteci olduğu için yüksek serum PSA seviyesi hemen her zaman kanserle ilişkilendirilememektedir. Serum PSA seviyesini prostat kanseri dışında akut ve kronik prostatitler, prostat nekrozu, idrar retansiyonu, üretral kateterizasyon, prostata yapılan her türlü müdahaleler gibi sebepler yükseltebilmektedir. Serum PSA için normal olarak kabul edilen 4 ng/ml'nin üstündeki değerler yüksek olarak kabul edilmekte ve araştırmayı gerektirmektedir. Bu amaçla yüksek PSA'lı olgulardan transrektal veya transperineal yoldan prostat biyopsileri yapılmaktadır. Prostat kanseri dışındaki PSA'yı yükselten diğer sebepler gereksiz prostat biyopsisi yapılmasına yol açarak hem PSA'nın sensitivitesini ve spesifitesini azaltmakta, hem de hastaya sıkıntı vermekte, tanısal maliyeti arttırmaktadır. PSA'nın sensitivitesini ve spesifitesini arttırmak için birçok yeni PSA deriveleri (serbest PSA, serbest/total PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi gibi) türetilmişse de özellikle PSA seviyesi 4-20 ng/ml arasında olan olguların %20-60'ında gereksiz prostat biyopsisi yapılmasının önüne geçilememiştir.

Serum PSA seviyesini yükselten sebepler arasında özellikle prostatın akut ve kronik inflamasyonları ve enfeksiyonları önemli bir yer almaktadır. Bu etiyolojik sebepler akılda tutularak PSA yüksekliği olan olgulara biyopsi öncesi kısa ve uzun dönem ampirik olarak antibiyoterapi verilmesi bir klinik yaklaşım olmakla birlikte, bu da %40-80 arasındaki olgulara gereksiz antibiyotik verilmesine neden olmaktadır. Antibiyotik olarak en çok tercih edilen grup florokinolonlar'dır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok kronik prostatit tanısı alan olgulardaki serum PSA seviyesi ve antibiyotik tedavisi ile PSA seviyesinde elde edilen değişimler ile ilgili olup hangi hastaya antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiği tam bir netliğe kavuşmamıştır.

Eksprese prostat sekresyonu (EPS) mikroskopisi ve kültür-antibiyoqramı özellikle akut ve kronik prostat enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde kullanılan önemli bir tanı aracıdır. EPS olgulardan prostat masajı ile rahatlıkla elde edilebilmektedir. Bu sekresyon materyalinin aerob ve anaerob ortamlarda kültürü ile enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın tipi öğrenilmekte ve antibiyogramı ile uygun antibiyotik seçimi yapılabilmektedir.

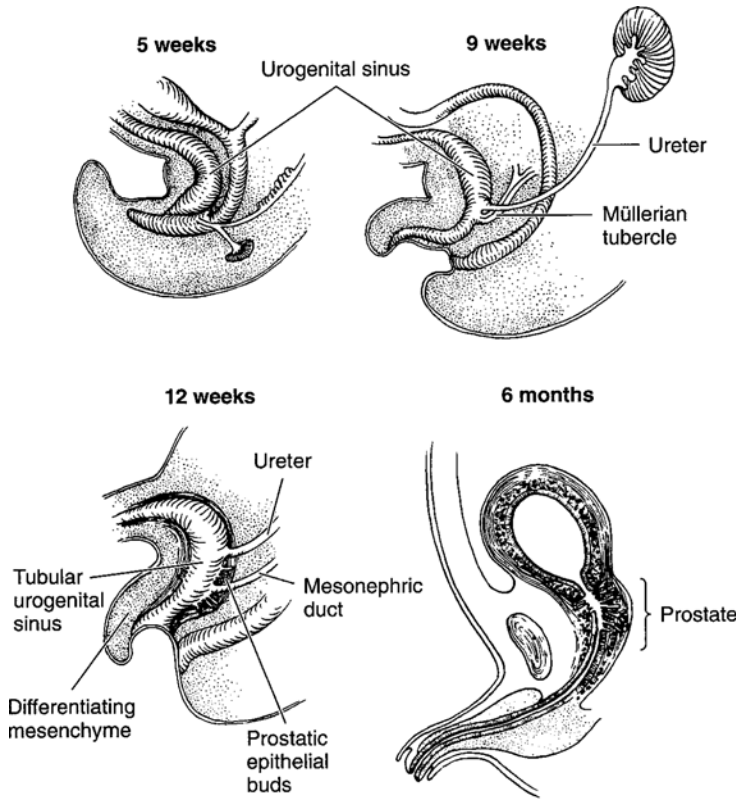
Serum PSA seviyesi yüksek olan olgularda EPS bulguları, bu bulguların tanısal değeri ve biyopsi sonuçlarını öngörmedeki yeri ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma yoktur. Bu sebepten dolayı, bu çalışmada EPS'nin serum PSA düzeyi yüksek olan olgulardaki tanısal değerinin incelemesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1 Embrivoloji

Prostatik üretra epitelyumu 3.ayın sonunda prolifer olmaya ve etrafını çeviren mezenkimal dokuyu penetre etmeye başlar. Mezonefrik kanal girişinin yukarı ve aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışık karmaşık bir kanal sistemi oluştururlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur(1). Beş grup epitel tomurcuğundan anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden ayrık olsalar da daha sonra aralarında bölücü septum olmaksızın birleşirler. Anterior lobun tübülleri diğer lobların tübülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine rağmen daha sonra küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda lümenleri gözükmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda fakat 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(1).

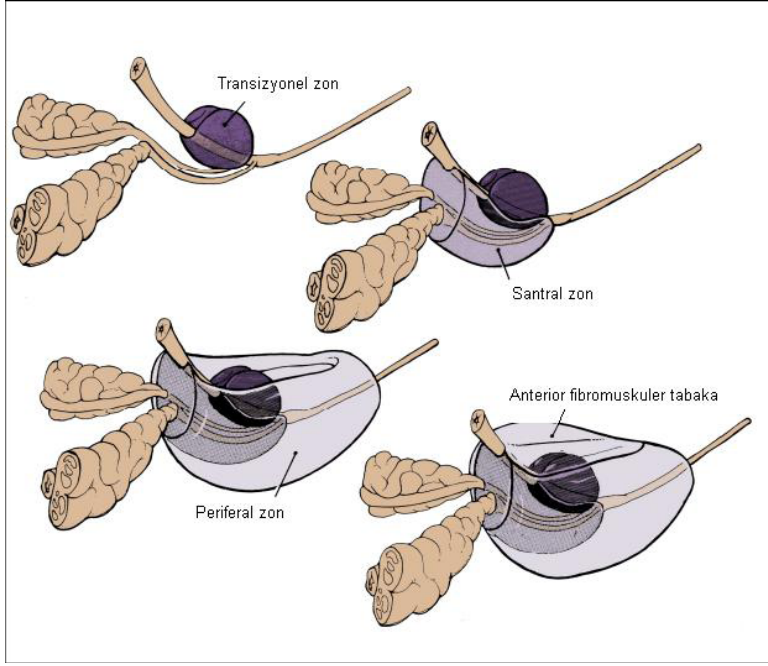


Şekil 1: Ürogenital sinüsün mesaneye gelişmesi. Penil üretra ve prostat gelişimi.

2.1.2. Anatomi

Komşulukları:

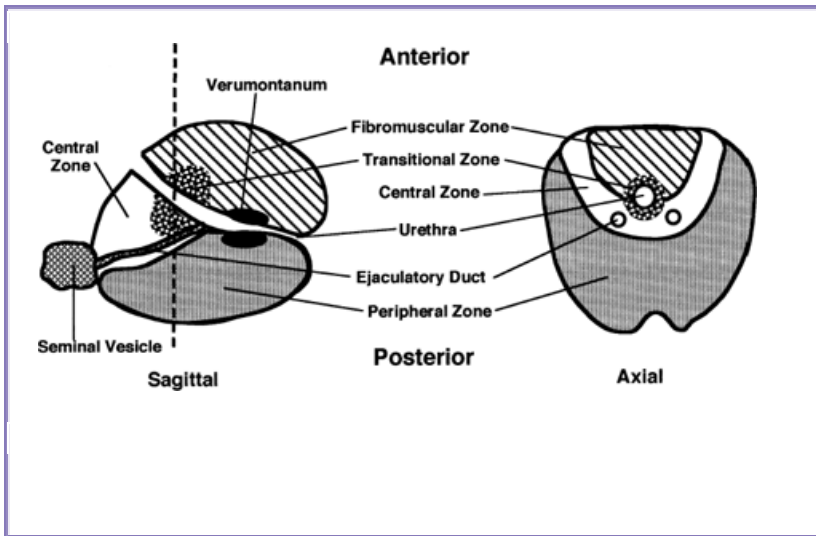
Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat 3 cm uzunluğunda 4 cm genişliğinde 2 cm kalınlığında olup 18 gram ağırlığındadır, içerisinden üretra geçer. Ovoid bir yapıdadır. Prostatın anterior, posterior ve lateral yüzeyleri vardır. Üste mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabanı ve altta daralmış bir apeksi vardır. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Kapsülün posterior ve lateralde ortalama kalınlığı 0,5 mm' dir. Bu kısımlarda parsiyel olarak normal glandlar tarafından işgal edilir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile birleşir. Prostatı pubik kemiğe asmak üzere puboprostatik ligamanlar apekse ve anteriora doğru uzanırlar. Prostat lateralde, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır, arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur(2). Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın çizgili kaslara uzandığı görülebilir. Prostatın tabanında detrusörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile karışır. Orta sirküler ve iç longitudinal kaslar prostatik üretradan aşağı doğru preprostatik sfinkter olarak uzanırlar. Apekte olduğu gibi gerçek kapsül prostatı mesaneden ayırmaz. Cerrahi olarak rezeke edilmiş prostat kanserlerinde bu özel anatomik oluşum, bu sınırların zor yorumlanmasına yol açar. Bazı patologlar bu nedenle prostatın gerçek bir kapsülü olmadığına inanırlar(2). Prostat % 30 fibromusküler stromadan ve % 70 glandüler elamanlardan oluşmuştur. Stroma kapsülle devam edip kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat sekresyonunu üretraya atmak için kontrakte olur. Sekretuar hücreler arasında saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında bazal hücreler yer alır. Prostat histolojik yapısına göre ve farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar TRUS'de açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun % 5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartımanları birbirinden ayırır. Bu ayırımı TRUS ile rahatlıkla görülür. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomun % 20'si bu zondan köken alır.



Şekil 2. Prostatın bölgesel anatomisi

Prostatın glandüler dokusunun % 25'ini oluşturan santral zonun kanalları ejakulatuar açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zondaki glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir. Adenokarsinomaların % 1–5 arasında bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de komşu zondaki kanserler tarafından

infiltrate edilebilir. Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (% 70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin % 70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitte en sık etkilenen zondur(2).



Şekil 3. Prostatın kesitsel anatomisi(3).

Arteriyel Kanlanma:

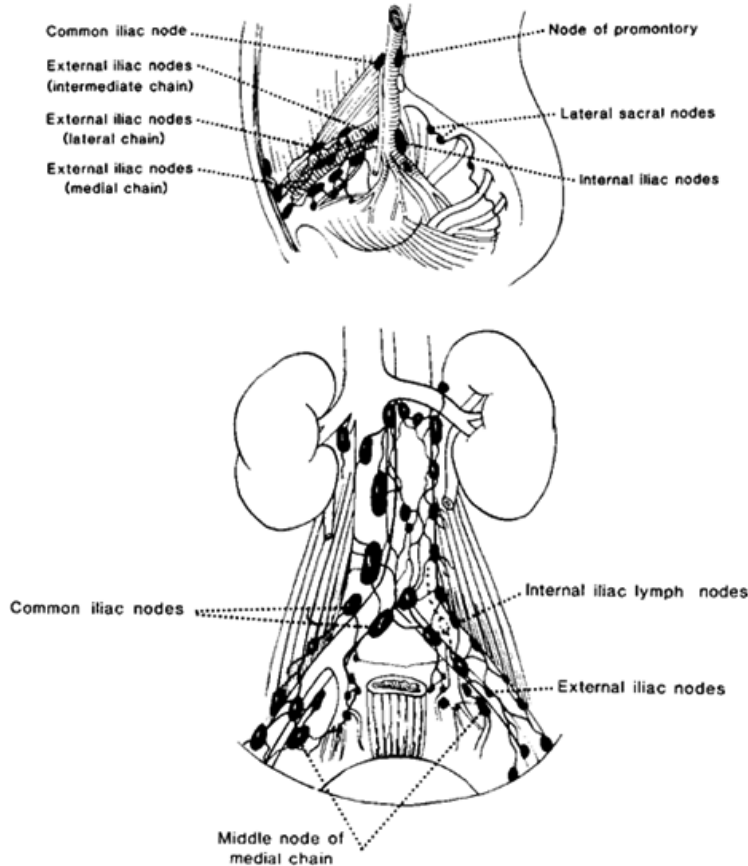
Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik 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(4).

Venöz Drenaj:

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa yani dorsal ven kompleksine dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. 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(5).

Lenfatik Drenaj:

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiatik lenf nodlarına dökülürler(5).



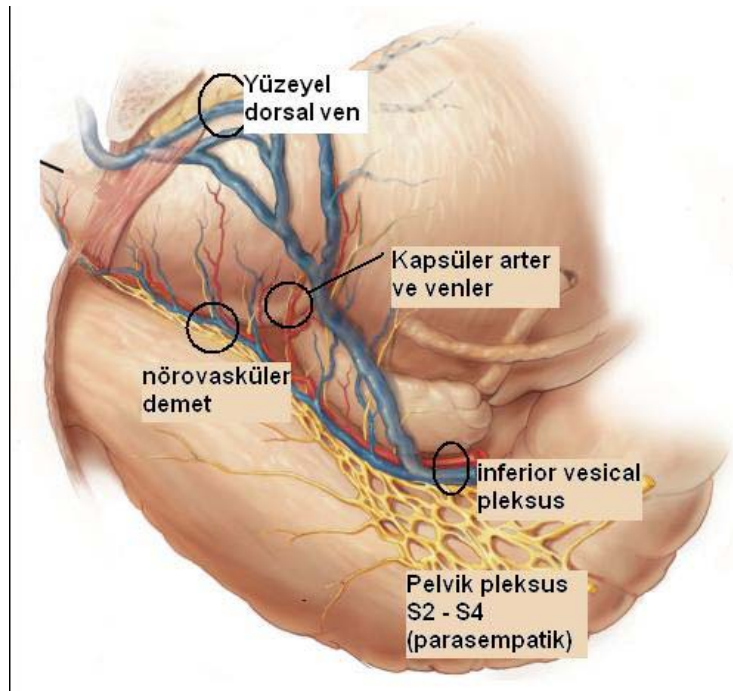
Şekil 4: Lenfatik Drenaj

Innervasyon:

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreterdir. 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 esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler⁽⁴⁾.

Nörovasküler demet:

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır⁽⁵⁾.



Şekil 5. Prostatın nörovasküler anatomisi

2.1.3.Histoloji

Prostat dokusu fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. 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 lümeneye 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⁽⁶⁾. Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır. **Prostatik sekreter hücreler:** Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. **Bazal hücreler:** Bazal membranda bulunurlar.

Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PSA için boyanma göstermezler. **Transizyonel epitel:** Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur. **Endokrin-parakrin hücreler:** Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

2.1.4.Fizyoloji

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, Prostatik asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren, 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 ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 33 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmektir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markerdir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

2.2.PSA (Prostat spesifik antijen) HAKKINDA GENEL BİLGİLER

PSA temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir(7). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lit konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstralarında tespit edilmiş, 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış ve nihayet 1980 yılında serumda saptanmıştır(8 , 9, 10). 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir(11). PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır(12). Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbohidrat içermektedir(13, 14). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kallikrein nomenklatüründe 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(15). PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir. PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir(16 , 17).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır:

- 1- Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında.
- 2- Alfa-2-makroglobulin'e bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA).
- 3- alfa-1-antikimotripsin'e bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA).

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 immuno-blotting 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(18,19,20). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür. Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klerens ile elimine edilebilir ve ortalama yarı ömrü 1,5 saattir(21, 22).

Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden bu yana lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır, çünkü hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA'nın prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi, sonuçta klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıkların da, bir anlamda, gereksiz yere tedavi almasına yol açmıştır. Fakat yine de, PSA testi ile tanı alan klinik önemsiz tümörlerin oranı %20'yi geçmez ve günümüzde tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokalize safhada olan ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir(23). PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur(24). Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4,0 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir(25, 26). Eşik değer 4,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde PSA'nın duyarlılığı %72 ila %90 arasında değişir(27,28,29). Fakat PSA'nın özgüllüğü yeterince yüksek değildir. Bunun sebebi, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile

ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipülasyonlar ve prostatik enflamasyon ilk akla gelenlerdir(26, 30,31, 32, 33).Bu nedenle, eşik değer 4,0 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ila %45 arasında kalır(28, 34, 35).

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler:

Serum PSA düzeyleri prostat kanserinden başka, hastaya bağlı çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir. Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir, bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler(36 ,37, 38, 39, 40) . Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir(36, 41, 42). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz(43) . Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (44, 45).

PSA'nın güvenilirliğini artırma amaçlı yöntemler:

PSA testinin, yukarıda değindiğimiz sebeplerle, prostat kanserinin ayırıcı tanısında %100 güvenilirliğe ulaşamaması, araştırmacıları bu testin güvenilirliğini ve özgüllüğünü artıracak farklı yöntemler bulmaya itmiştir. Normal serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den düşüktür. Diğer bir deyişle, PSA değeri <4,0ng/ml olan her beş erkekte birisindeki kanser tanısız kalmaktadır(46). Fakat diğer taraftan, serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece %25 olması da PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle, özellikle "gri bölge" olarak adlandırılan 4-10 ng/ml aralığında, PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta şudur ki, PSA'nın özgüllüğü artırılırken kanser gözden kaçırma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

Yaşa özgü PSA:

Yaşla birlikte prostattaki BPH' lı dokunun çoğalması beraberinde volüm artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4 ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak "yaşa özgü PSA" ileri sürülmüştür. Irklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir (Tablo 1). Beyaz ırkta PSA aralığı 0- 4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek popülasyonunun sadece %1'i, yaşlı erkeklerin ise %15'i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 1: Yaş'a özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları(47, 48, 49).

Serum PSA Düzeyleri İçin Yaş'a Özgü Referans Aralıkları			
Yaş Aralığı(yıl)	Asyalı	Afrika Kökenli Amerikalı	Beyaz
40-49	0-2,0	0-2,0	0-2,5
50-59	0-3,0	0-3,0	0-3,5
60-69	0-4,0	0-4,5	0-4,5
70-79	0-5,0	0-5,5	0-6,5

Standart PSA aralığı, PSA'daki yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaş'a özgü PSA referans aralığı PSA'yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgül bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2,6 ng/ml'nin üzerinde olsa da (sırasıyla) 3,5 ve 4,5 ng/ml'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların, yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

PSA Dansitesi

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır(50, 51, 52). Bu nedenle, serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir(49). PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım, saptanan değer in 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır(53). Bunun yanında, eşik değerin 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasınayol açacağı da öne sürülmüştür(54). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır(53). PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle, Kalish ve ark. Daha detaylı bir yöntem olan "transisyonel zon PSA dansitesi"ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0,35'in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur(55).

PSA velositesi:

PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazide olduğundan daha hızlı yükselir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir. İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgüllükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (56, 57). Hesaplanmasının zor olması, PSA'nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSA velositesinde yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşmamıştır.

Serbest PSA:

Serumda PSA'nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın serum toplam PSA'sı içindeki yüzdeler oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgüllüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA'nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı "serbest/toplam PSA" oranları (SPSA%) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir(58). Yaş ve prostat hacmi SPSA% değerini bağımsız olarak etkileyebilir, serbest PSA'nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir.

Kompleks PSA:

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür(58, 59, 60).

2.3.KRONİK PROSTATİT

Prostatit, prostat bezinin inflamasyonudur ancak geleneksel olarak alt üriner sistem semptomları, enflamasyon ve prostatik kökenli olduğu düşünülen ağrıyı içeren ve etyopatogenezi tam anlaşılammış bir klinik tabloyu tanımlamak için kullanılmıştır. Semptomların 3 aydan fazla sürdüğü olgular kronik olarak tanımlanmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ:

Prevalansı, diğer prostat hastalıkları olan BPH ve prostat kanserinininkine yakındır. 50 yaş altındaki genç erkeklerde en sık konulan ürolojik tanı prostatittir ve yaşlı erkeklerde BPH ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıkkıttadır. Üroloji polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %8'ini prostatitler oluşturmaktadır(61). Genç erkeklerin %5'inde prostatit öyküsü vardır. Kronik prostatit Semptom İndeksi (KPSİ) ile yapılan toplum taramasında 20-74 yaşları arasındaki erkeklerde %9.7 oranında perinede veya ejakulasyonda veya her ikisinde ağrı veya rahatsızlık saptanmıştır. Bunlarda toplam ağrı skorunun 4 veya fazla olduğu tespit edilmiştir. Geleneksel düşüncede prostatit genç erkeklerin hastalığı olarak bilinir. Epidemiyolojik çalışmalar prostatitin BPH ve prostat kanserinin aksine tüm yaş gruplarında görüldüğünü göstermektedir. Yaşa özgü prevalans incelendiğinde en çok 20-49 yaşlarda görülür ve 70 yaş ve üzerinde yeniden artar(62).

ETİYOLOJİ:

Kronik prostatitten (KP) sorumlu etkenler çeşitli gruplarda incelenebilirler.

a) Mikrobiyolojik etkenler

1-Gram negatif üropatojenler: Kronik bakteriyel prostatit, prostat bezi içinde yerleşmiş fokal üropatojenik bakteriler tarafından oluşturulur. Tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonu olarak görülür. En sık etken gastrointestinal floradan kaynaklanan gram negatif bakterilerdir. E.coli, %65-80 arasında en sık görülen patojendir. Pseudomonas aeruginosa, Serratia türleri, Klebsiella türleri ve Enterobacter aerogenes %10-15 oranında saptanır. Akut bakteriyel prostatitte fimbriada görülen faz değişikliği bakterinin dokuya yerleşmesine, savunma mekanizması ve antimikrobiyal tedaviye direnç kazanmasına yol açar, böylece tedaviye rağmen prostatit tekrarlar(62).

2-Gram pozitif bakteriler: Enterokoklar, prostat enfeksiyonunun %5-10'undan sorumludur. Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus hemolyticus, Staphylococcus aureus ve diğer koagulaz negatif staphylococcus türleri suçlanmıştır(62).

3-Anaerobik bakteriler: Az sayıda hastada gösterilebilmiştir(62).

4-Corynebacterium enfeksiyonu: Corynebacterium türlerinin prostatit etkeni olmayacağı düşünülse de potansiyel ajan olarak suçlanmıştır. Kültürde üretimi zordur(62).

5-Chlamydia enfeksiyonu: Etiyolojideki rolü tartışmalıdır. Kontrol grubunda %3 bulunan C.trachomatis antikoru kronik prostatitlerde üçte bir oranında bulunmuştur. Nonbakteriyel prostatitlerin %20'sinde prostatik sıvıda antiklamidyal antikor bulunur. Subakut veya kronikprostatitlerde sabah idrarı, prostatik sıvı veya semende %56 oranında C.trachomatis enfeksiyonu bulunur. Prostatitli erkeklerin üretrasında C.trachomatis %20 oranında tespit edilir(62).

Abakteriyel prostatitlilerin transrektal biyopsilerinde de *C.trachomatis* izole edilebilmiştir. Bazı çalışmalarda ise birçok örnekte kontrol grubundan farklı oranda izole edilememiştir(63).

6-Üreaplasma enfeksiyonu: Üretritlilerde ve asemptomatiklerde sıklıkla üretradan izole edilir. Abakteriyel prostatitli birçok hastada, prostat örneklerinde yüksek oranda tespit edilir(62).

Prostatik sekresyonun %8-13'ünde *Ü.urealyticum* kültüründe üreme saptanır.

7-Diğer mikroorganizmalar: *Candida*, *aspergillosis* ve *coccidioidomycosis* gibi diğer mikotik enfeksiyonlar suçlanmıştır. Virusler suçlanmış ancak kanıt gösterilememiştir. *Trichomonas*, prostatit benzeri yakınması olanların prostatlarında gösterilmiştir(62).

8-Kültürde üretilmeyen mikroorganizmalar: Bakteriyel prostatit saptanıp EPS kültürü negatif olana kadar tedavi edilen hastaların biyopsi kültürlerinde, benzer organizmalar üremiştir. Bu durum bakterilerin tıkalı prostat kanalı duvarına yapışmaları ile açıklanabilir(62).

b) Değişmiş prostatik konakçı defansı: Potansiyel patojenik bakterilerin prostat içinde kolonizasyonu veya enfeksiyona yol açması için risk faktörleri: intraprostatik duktal reflü, fimosiz, korunmasız anal ilişki, idrar yolu enfeksiyonu, akut epididimit, kalıcı üretral kateter ve özellikle enfekte idrarı olanlarda yapılan transüretral cerrahidir. Prostatik sekresyonun içeriğindeki değişme ile prostatit gelişebilir. Bu değişiklikler: fruktoz, sitrik asit, asit fosfat, çinko, magnezyum, kalsiyum ve çinko içeren prostatik antibakteriyel faktörde azalma; buna karşın pH'da, LDH-5/LDH-1 oranında, seruloplazmin ve kompleman C3 gibi inflamatuvar proteinlerde artmadır(62).

c) İşeme bozukluğu: Anatomik veya nörofizyolojik obstruksiyon sonucu oluşan yüksek basınçlı işeme şekli, prostatit sendromunun patogeneğinde suçlanmıştır. Ürodinamik çalışmalarda, özellikle prostatodynalı hastalarda, maksimal idrar akım hızının düşük olduğu ve obstrüktif işeme varlığı gösterilmiştir(64). Videourodinamik çalışmada vezikoüretral dissinerjide olduğu gibi, mesane boynundaki hunileşmenin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu dissinerjik işeme, perineal-pelvik noral sistemde aşırı uyarılma ile kronik nöropatik ağrıya neden olabilir. Bu yüksek basınçlı işeme bozukluğu intraprostatik duktal reflü sebebi de olabilir(62).

d) İntraprostatik duktal reflü: İdrar ve olası bakterilerin introprostatik reflüsü en önemli etiyolojik mekanizma olarak kabul edilmiştir. Anatomik olarak periferik zonun drenajı diğer bölgelere göre reflü açısından daha uygundur. Prostat taşları prostatik sekresyondaki değil, idrardaki içerikten oluşmaktadır. Bu bulgu prostat taşı oluşumunda da reflünün rolünü gösterir. Prostat kanalına reflü ile gelen bakteri, prostat taşına tutunarak çoğalır ve tekrarlayan enfeksiyona yol açar. Transrektal ultrasonografi ile kronik prostatitlilerde, prostatodynalılara göre daha fazla oranda prostat taşı saptanmıştır(62).

e) İmmünojenik değişiklikler: Kronik bakteriyel prostatitte serum Ig artışı saptanmazken prostatik sıvıda IgA ve IgG artmıştır(62, 65). Başarılı tedavi sonrası IgG hızla normale inerken IgA iki yıla kadar yüksek kalır. Mikroorganizmaya spesifik olmayan IgA ve IgM düzeyleri artmıştır ve fibrinojen ve kompleman C3 gibi benzer antikorlar kronik prostatitlilerin biyopsilerinde gösterilmiştir(62, 66). Bazı prostatitlerde otoimmün bir süreç vardır(67, 68). Sitokin üretimi gibi diğer immünojenik değişimler inflamasyonda rol oynamaktadır(69, 70).

f) Kimyasal olarak uyarılmış inflamasyon: Kronik prostatitlilerin prostat masajı ile alınan sıvı örneklerinde (expressed prostatic secretion = EPS), idrar ve idrarın ürat ve kreatinin gibi metabolitleri gösterilmiştir(71). İdrardaki zararlı içeriğin prostatik kanala reflüsü sonucu oluşan kimyasal reaksiyonların prostatite yol açtığı düşünülmüştür.

g) Nöral düzenleme bozukluğu: Santral sinir sisteminde sonradan oluşan bir anormallik sonucu, alt üriner sistemde nöral düzenleme bozukluğu olabilir. Santral sinir sistemi ile periferdeki hedef nokta olan pelvik taban kasları arasında fonksiyonel uyumsuzluk oluşabilir(62).

h) Pelvik taban kas bozuklukları: Ağrının kaynağı pelvik kasların yapıştığı yerler olan sakrum, koksiks, iskiyal çıkıntı, pubik kol ve endopelvik fasyadır. Bu alanlar prostat ve mesane ile bağlantılıdır. Bu bölgedeki myofasial tetik nokta şu şekillerde oluşmuş olabilir: Kalça ve alt ekstremitelerde mekanik anormallik, tuvalet eğitimi sırasında oluşan kronik tutma şekli, cinsel taciz, tekrarlayan minor travma ve kabızlık, kronik pelvik uyarım yaratan sporlar, travma veya anormal cinsel aktivite, tekrarlayan enfeksiyonlar ve cerrahi(62).

I) İnterstisyel sistit benzeri sebepler: İnterstisyel sistit, sıklıkla kadınlarda görülen kronik pelvik ağrı sendromu olarak tanımlanan bir hastalıktır ve bazı araştırmacılar kronik nonbakteriyel prostatitin benzer bir durum olduğu kanısındadırlar. Kronik prostatitli hastaların sistoskopik ve ürodinamik bulguları birbirine benzemektedir(62).

J) Psikolojik faktörler: Kronik prostatit sendromunun gelişimi, ilerlemesi veya her ikisi içinde önemli rol oynarlar. Bu hastalığın, psikosomatik olduğuna dair görüşler vardır. KP'li hastalarda depresyon ve psikolojik dengesizlik sık görülür. Psikolojik sebepler, hastalığı etkilemektedirler fakat bunları nörotik hastalar veya psikopatolojik durum olarak tanımlamak için deliller yeterli değildir(62).

k) Birbiriyle ilişkili birçok faktörün ortaklaşa etkisi: KP birçok başlatıcı faktörün ortaklaşa ve birbirini arttıran etkisi sonucu oluşan bir sendrom gibi gözükmektedir.

PROSTAT İNFLAMASYONU İÇİN TANIM ve SINIFLAMA:

Geleneksel sınıflama 1978'de Drach ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Prostat sekresyonu incelemesine göre hastalar dört gruba ayrılırlar. Mikroskopide lokosit, inflamatuvar hücre kümeleri, mukus debris, oval yağ cisimcikleri ve makrofajlar görülebilir. Kültür ile geleneksel üropatojenler tanımlanabilir. Geleneksel sınıflamanın yetersizliğinden dolayı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health = NIH) tarafından 1995'te yeni sınıflama tanımlanmıştır (tablo 2). Abakteriyel prostatitin temel semptomu ağrıdır, değişken oranlarda işeme ve seksüel fonksiyon bozukluğu olabilir. NIH sınıflamasının geleneksel sınıflamadan iki önemli farkı: kategori III Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS) ve kategori IV = Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit (AİP)'tir

Tablo 2. Prostatit sınıflaması

Geleneksel	NIH	Tanımlama
Akut bakteriyel	Kategori I	Prostatta akut enfeksiyon
Kronik Bakteriyel	Kategori II	Prostatta kronik enfeksiyon
	Kategori III kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Standart metodlarla prostatta lokalize üropatojenik bakteri yokken kronik genitouriner ağrı
Nonbakteriyel	Kategori IIIA (inflamatuvar KPAS)	EPS,VB3 (prostatik masaj sonrası idrar sedimenti) veya semende belirgin sayıda lökosit var
Prostatodynia	Kategori IIIB (non inflamatuvar KPAS)	Negatif EPS ve VB3
	Kategori IV asemptomatik inflamatuvar prostatit (AİP)	EPS,VB3 semen veya histolojik incelemede belirgin sayıda lökosit veya bakteri var

KLİNİK TABLO

Kategori I = Akut Bakteriyel Prostatit

Akut başlayan ağrı, birlikte irritatif ve obstruktif işeme yakınmaları, sistemik ateşli hastalık belirtileri, sık idrara çıkma, aciliyet hissi, idrarda yanma, idrara başlarken bekleme, zayıf aralıklı ağrılı idrar, sıklıkla da akut üriner retansiyon vardır. Belirgin sistemik belirtiler; ateş, döküntü, halsizlik, bulantı, kusma, septisemi ile hipotansiyon görülebilir.

Kategori II = Kronik Bakteriyel prostatit

Tekrarlayan üriner enfeksiyon en önemli belirtidir. Dört kadeh testi ile tanı konularının %25-43'ünde tekrarlayan üriner enfeksiyon vardır. Akut epizodlar arasında asemptomatik olabilir. Prostatitlerin %5-15'inde bakteriyel prostatit vardır. Kronik prostatit semptomlularda %4.4 oranında bakteriüri saptandığı bildirilmiştir(62).

Kategori III = Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

İnflamatuvar kategori IIIA (kronik nonbakteriyel prostatit) semptomları noninflamatuvar kategori IIIB'den klinik olarak ayrılamaz. Asıl yakınma ağrıdır, perinede, suprapubik bölgede, peniste, bazen de testis, kasık ve belde olabilir. Birçok hastada ejakulasyonda veya sonrasında ağrı vardır. Acil işeme hissi, sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada bekleme, zayıf, aralıklı işeme gibi irritatif ve obstruktif yakınmalar çoğunda eşlik eder. En az üç ay süreyle yakınmaları devam edenler için kronik tanımı kullanılır.

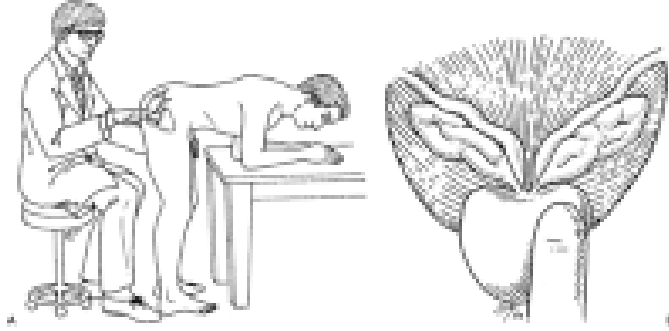
Kategori IV = Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit (AİP)

Semptom yoktur. BPH, artmış serum PSA, prostat kanseri veya infertilite nedeniyle yapılan araştırmada ortaya çıkar. EPS, semen mikroskopisi, transuretral rezeksiyon (TUR) Materyalinin, prostat kanseri örneğinin veya prostat biyopsisininin histolojik incelemesinde tanı konur.

Semptom değerlendirmesi: Kronik prostatit tedavisinde alfa bloker tedavisi için Neal ve Moon'un geliştirdiği dört soru ile başlanmıştır(72). Nickel ve Sorensen 1996'da 10 adet sıklık, 10 adet de semptom ciddiyeti sorusu tanımlamıştır(73). Krieger ve arkadaşları 1996'da 21 soru ile ağrı, seksuel disfonksiyon, işeme semptomları değerlendirilmiştir.51 Brahler 1997'de 18 soruluk semptom skoru değerlendirmesi yapmış, Chiang 1997'de

nonbakteriyel prostatit tedavisi için transurethral needle ablation (TUNA) çalışmasında 10 soru ile semptom ciddiyeti skoru belirlemeye çalışmıştır(74). Tüm bu çalışmalar sonunda, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü klinik pratikte kullanılabilir, semptom ve yaşam kalitesini ölçmek üzere, tekrarlanabilir ve doğru ölçüm yapabilen bir yöntem geliştirmiş ve 1999'da buna Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-KPSİ) adını vermiştir(75). İndeks üç grup sorudan oluşmaktadır. Bunlar, ağrı, işeme ve yaşam kalitesine etkiyi değerlendirmektedir.

Fizik Muayene: Prostatitlilerin değerlendirilmesinde önemlidir ancak sıklıkla kesin tanı için yetersizdir. Parmakla rektal muayene (PRM), EPS öncesi idrar örneği alındıktan sonra yapılmalıdır. Prostat normal büyüklük ve kıvamda olabileceği gibi, büyümüş ve çamursu kıvamda da olabilir. Prostatik palpasyon sırasında değişik derecelerde ağrı duyulabilir fakat prostatit sendromunun ayırdedilmesinde yardımcı değildir. EPS ve masaj sonrası örnek alınmadan önce prostat, nodül varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir.



Şekil 6:Parmakla rektal muayene

Alt üriner sistem sitolojik muayene ve kültür teknikleri: 1968'de Meares ve Stamey, üretra, mesane ve prostat enfeksiyonunu ayırtmak için dört kadeh testini tanımlamış olup bu test hala altın standarttır. Buna göre VB-1 (voided bladder-1) ilk 10 ml idrar örneğini, VB-2; orta akım idrar örneğini, EPS; prostat masajı ile alınan sıvı örneğini, VB-3; EPS sonrası ilk 10 ml idrar örneğini ifade eder. VB1 üretral enfeksiyonu, VB2 mesane enfeksiyonunu, EPS ve VB3 prostat enfeksiyonunu saptar. Örnekler 5 dakika santrifuj edilir ve yüksek büyütmede lökosit, lökosit kümeleri, makrofajlar, oval yağ cisimcikleri, eritrosit, bakteri ve mantar lifleri aranır. Her bir örnekten kültür yapılır.

Tablo 3. Kronik prostatitte mikroskopik özellikler

Sınıflama	Örnek	VB-1	VB-2	EPS	VB-3
KAT II	Lökosit	-	+/- *	+	+
	Kültür	-	+/-*	+	+
KAT IIIA	Lökosit	-	-	+	+
	Kültür	-	-	-	-
KAT IIIB	Lökosit	-	-	-	-
	Kültür	-	-	-	-

* kültür pozitifse kısa süreli antibiyotik uygulanır

Weidner ve Ebner 1985'te masaj öncesi ve sonrası testten oluşan iki kadeh testini önermiş ve bu yöntem Nickel tarafından 1995'te popularize edilmiştir. Bu yöntem basit ve daha ucuz bir tarama testi olarak kullanılabilir(62).

Tablo 4. Kronik prostatitte iki kadeh testi

Sınıflama	Örnek	Masaj Öncesi	Masaj Sonrası
KAT II	Lökosit	+/- *	+
	Kültür	+/-*	+
KAT IIIA	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
KAT IIIB	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

* kültür pozitifse kısa süreli antibiyotik uygulanır

Mikrobiyolojik Etmenler: Geleneksel ve NIH sınıflaması standart üropatojenlerin kültürü ile yapılır. Enterobakteriler (E.coli, Serratia, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas) gram pozitif enterokoklardan sonra en sık görülen üropatojenlerdir. Ayrıca tipik olarak üretrada kolonize olan gram pozitif organizmalar (Staf.epidermidis, staf.Saprophyticus, Corynebacteria ve bacteroides) da prostatit etkeni olabilirler, ancak masaj sonrası testinde veya semende, masaj öncesi testinden 10 kat fazla ünite üremelidirler. Bunların kronik prostatik inflamasyon kompleksi ile ilişkisi açık değildir. Bu hastalar, kategori III; kronik prostatik ağrı sendromu olarak tanımlanırlar. Sitolojik Etmenler: Kategori III alt tiplerinin ayırımı, idrar veya EPS veya her ikisinin sitolojik muayenesi ile yapılır. İdrar örneği 5 dakika santrifuj edilir ve sediment tekrar karıştırılır ve büyük büyütme ile incelenir. Geleneksel olarak her büyük büyütme alanındaki lökositler sayılır. İnflamatuvar ve noninflamatuvar prostatiti ayırtedebilmek için kesin bir eşik değeri yoktur. Bu eşik için birçok öneri vardır ancak EPS’de her büyük büyütme alanında normalin üst sınırı olarak 10 lökosit sayısında uzlaşmıştır(62). Ancak EPS’deki inflamatuvar hücre sayısı zamanla ve ejakulasyon sıklığı ile değişebilir(62, 76). Semen örneğinin sitolojik incelemesinin muayeneye eklenmesinin, klinik olarak sınıflamaya katkısı bilinmemektedir. Semen incelemesi, hastaların inflamatuvar kategori III AKPAS olarak tanımlanması oranını artıracaktır(63).

Ürodinami: KP/KPAS’de esas problem ağrı olsa da iritatif ve obstrüktif işeme yakınmaları da farklı derecelerde görülmektedir. Videürodinami ile detrusor ile mesane boynu veya eksternal sifinkter dissinerjisi, proksimal veya distal üretral obstrüksiyon ve mesane boynunda fibrozis veya hipertrofi gösterilebilir.

Endoskopi: KP/KPAS’de endike değildir. Hematürisi olanlarda, alt uriner sistem incelemesi veya ürodinami gibi yardımcı çalışmalar, KP/KPAS’yi diğer tanı olasılıklarından ayırt etmek için endikedir. Bu hastalarda bazen cerrahi olarak düzeltilebilen, alt üriner sistem tümörü, taş, üretral darlık vb. saptanabilir.

Transrektal Ultrasonografi(TRUS): Prostat hastalıklarını değerlendirmek için en uygun yöntemdir ancak prostatitte tanı değeri tartışmalıdır. Prostatitle ilişkili olarak heterojen eko yapısı, prostat taşları, prostatik kalsifikasyon, periprostatik venoz pleksusta genişleme, seminal vezikülde uzama, iç septada kalınlaşma tanımlanmıştır. Taş varlığı her zaman prostatiti göstermez(62).

Renkli dopler US ile ve otomatik bilgisayar analizi ile TRUS etkinliği artırılabilir fakat sonuçlar henüz rutin uygulama için yeterince kesin değildir. TRUS, prostatit benzeri semptomları olan hastalarda orta hat prostat kistlerinin tanısında, prostatik apse tanı ve drenajında ve tıkalı seminal vezikülün direnajında değerli olabilir.

Prostat Biyopsisi: Pratikte kullanılmamaktadır. Prostatik inflamasyonu kanıtlamak, standart kültürlerle üremeyen bakterileri üretebilmek için yapılabilir. Önemi ve yorumu tartışmalıdır. Antibiyotik sonrası EPS kültürü negatif olan kronik bakteriyel prostatit (KBP) öyküsü olan hastalarda, potansiyel üropatojenik bakterilerin varlığı

gösterilmiştir(77). Halen prostat biyopsisinin histolojik ve moleküler biyolojik incelemesi ile kültürü KP/KPAS'li hastalarda yalnızca araştırma nedeniyle kullanılmaktadır.

Diğerleri: KBP'lerde gram negatif bakteriyel antijenlere karşı antikor mevcutken, kontrol olgularda ve abakteriyel prostatitte antikor gösterilememiştir. İmmunolojik araştırmanın kültür ve mikroskopiye göre daha değerli olduğu öne sürülmüştür. Abakteriyel prostatitte kontrollere göre prostatik sıvıda daha fazla total IgA ve IgG seviyesi bulunmuştur ve ayrıca bakteriyel olmayan prostatitte ve kontrollerde gram negatif üriner patojenlere karşı spesifik antikor bulunmamıştır. Antikor pozitif hastalar, 12 haftalık antibiyotik tedavisine, negatif olanlardan daha iyi yanıt vermemişlerdir(78). Abakteriyel prostatitte, proinflatuar sitokinler; interlokin-1 (IL-1) beta ve tümör nekroz faktörü (TNF), seminal sıvıda daha yüksektir. IL-1 beta ve IL-8, IIIA kategorisinde IIIB'ye göre daha fazla bulunmuştur fakat TNF alfa ve IL-1 alfa ve IL-6 arasında fark saptanmamıştır. EPS'deki lokosit sayısı ile sitokin varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. IL-1 beta seviyesi IIIA ve IIIB kategorisinde kontrollerden daha yüksek saptanmıştır(70). Bir çalışmada EPS'deki lokosit sayısı ile IL-1 beta seviyesi arasında direkt ilişki saptanmıştır. Bu spesifik immün testlerin duyarlılık ve özgüllüğü bilinmediğinden klinik pratikte kullanımı belirsizdir. Marmar ve arkadaşları hastaların EPS'lerinde kontrollere göre daha düşük çinko seviyesi saptamışlardır. Zaichick ve arkadaşları abakteriyel prostatit, BPH ve kontroller arasında çinko düzeyini farklı bulmamıştır. Halen prostat sıvısı veya semende çinko seviyesi ölçümü klinik tanıda yardımcı değildir⁽⁶²⁾. Tanner ve arkadaşları KP'lilerin %65'inde, prostatit sıvının rRNA'ya dayalı moleküler teknik ile incelenmesiyle pozitif sinyal saptamışlardır(79). AB tedavisi ile 11 hastanın yedisinde sinyal düzelirken, sinyal saptanmayan altı hastanın hiçbirinde değişmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

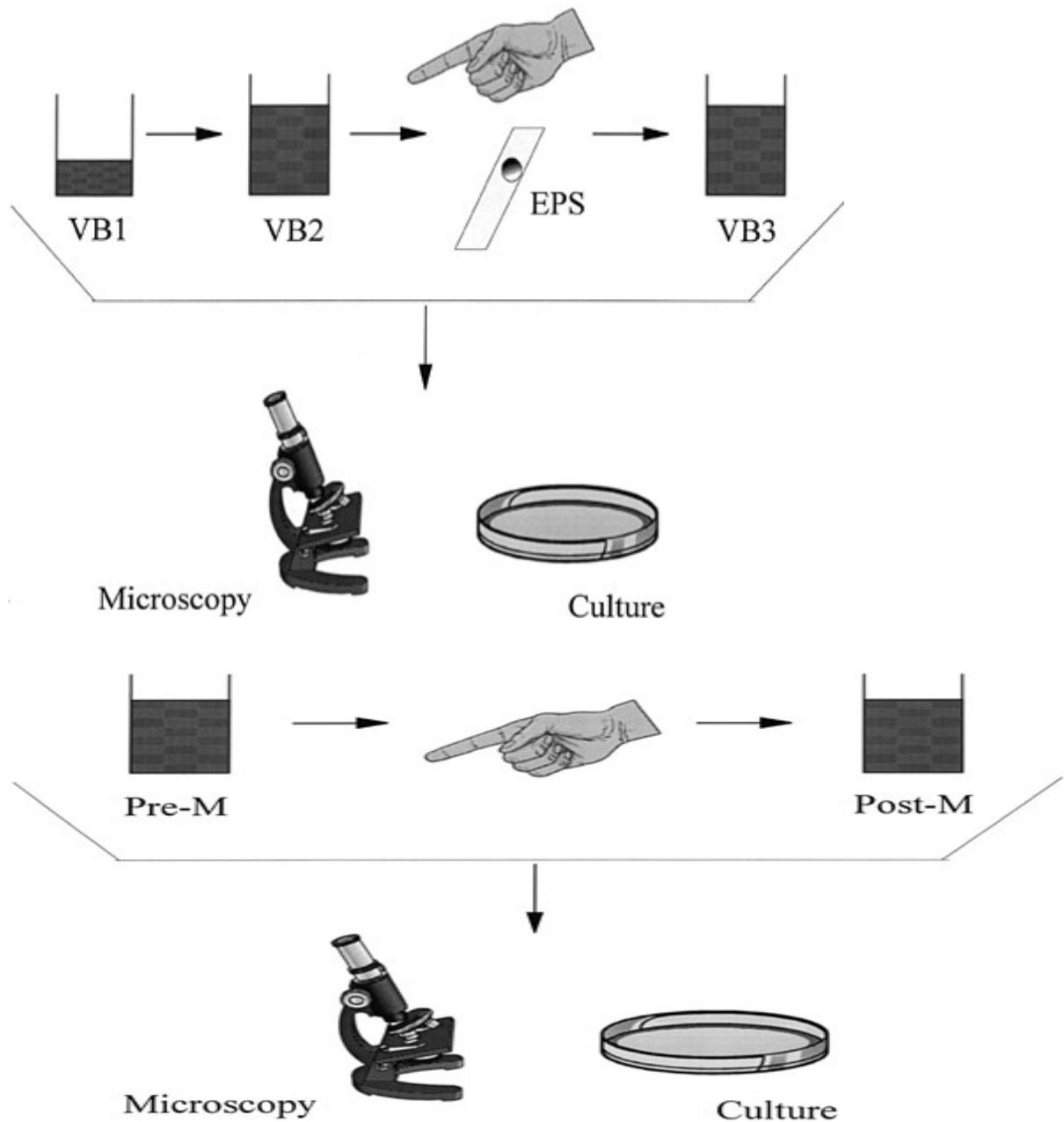
ALT ÜRİNER SİSTEM LOKALİZASYON TESTLERİ:

Tüm ürologların bildiği Meares Stamey dört bardak alt üriner sistem lokalizasyon tekniği prostatitli hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Test sırasında sünnetsiz hastalarda prepisyum retrakte edilmeli ve glans cildi temizlenmelidir. Hastanın steril tüplere alınan 10 cc' lik ilk idrar örneği(VB1-voiding bladder 1) , orta akım idrarı veya ikinci işenen idrar(VB2) örnekleri sırasıyla üretra ve mesane lokalizasyonlarını gösterir. Prostat masajı sırasında EPS(expressed prostatic secretion-masajla elde edilen prostat sıvısı) toplanır ve sonrasında işenen 10 'cc lik idrar örneği (VB3)alınır. Bu son iki örnek prostat lokalizasyonunu gösterir. Örneklerin tümü kültüre gönderilir. Elde edilen bu materyaller ayrı ayrı Mc Conkey besiyeri ve kanlı agara ekilerek 24-48 saatlik inkübasyon sonrası oluşan kolonilerin sayısı değerlendirilir. Ayrıca santrifüje edilmiş VB1, VB2, VB3 ve EPS, mikroskopla 40'luk büyütme altında incelenir. Kültürde üretral örneğin bakteri sayımı, prostatik örneklerdeki sayımı anlamlı derecede (en az 10 katı) aşarsa organizmalar üretrada lokalizedir. Aksi doğru ise enfeksiyon prostatta lokalizedir(80). Mikroskopta büyük büyütme alanında 10 veya 10'dan daha fazla lökositin görülmesi anlamlıdır(81). VB1' de yoğun enflamatuar hücre bulunması durumunda üretrit, VB2'de inflamasyon durumunda sistit, EPS ve/veya VB3' te inflamasyon bulunması halinde prostat kaynaklı inflamasyon düşünülür. Ayrıca lipid yüklü makrofajların görülmesi prostatik inflamasyonun varlığıyla iyi bir korelasyon gösterir(80). Halen altın standart olarak kabul edilmesine rağmen çok az ürolog rutinde bu testi kullanmaktadır(82). Kronik prostatiti olan ve olmayan hastaların prostata özgü örneklerinde aynı oranda (%8) üropatojenik bakteri bulunmuştur(83). Bu testin zahmetli ve pahalı oluşu da kullanım oranını düşürmüştür. Bu test yerine basit , pratik ve klinikte yararlı bir yöntem önerilmektedir(84). Bu alt üriner sistem lokalizasyon

testinde en iyi sonuç, ilk başvuruda henüz antibiyotik uygulamadan önce alınmaktadır. Bununla birlikte klinik üretrit belirtisi bulunmayan hastalarda da antibiyotik kesildikten 4 ile 6 hafta sonra da test uygulanabilir(84).

Pre ve post masaj testi (PPMT)'de; prostat masajından önce orta idrar örneği alınır (pre-M). Kuvvetli bir prostat masajının hemen ardından ilk idrar örneği alınır(post-M). Her iki örneğin bir bölümü kültür için gönderilir. Bir bölümüyle de santrifujle elde edilen sediment lokosit açısından incelenir. Masaj öncesi idrar örneğine göre masaj sonrası idrar örneğinde üropatojen bakteri sayısının önemli ölçüde arttığı hastalarda kategori 2 prostatitten kuşulanılır. Tanıyı doğrulamak için bu hastalara klasik bir 4 bardak testi yapılır. Ya da basit ilk idrar ya da üretral sürüntü kültürü yapılarak üretral kontaminasyon ile prostat kolonizasyonu ayırt edilir. Doğrulama gerektiren hasta oranının %5'ten az olduğu sanılmaktadır(84).

Pre ve post masaj testi (PPMT) Tablo 5'de yorumlanmaktadır(85).



Şekil 7: Meares Stamey dört bardak testi ve Pre /Post masaj testi(PPMT)

Tablo-5: Pre ve post masaj testi (PPMT) yorumu

Kategori		Pre -M	Post-M
NIH kategori 2	Lökosit	±	+
	Kültür	±	+
NIH kategori 3a	Lökosit	-	+
	Kültür	-	+
NIH kategori 3b	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

2.4. PROSTAT KANSERİ

İnsidans ve Epidemiyoloji:

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (86, 87, 88). Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin % 9.7'sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net veriler mevcut değildir. ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975- 1985 yılları arasında %2.3, 1985-1989 yılları arasında %6, 1989-1992 yılları arasında %18,4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir (89). ABD' de yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde prostat kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır(90).

Risk Faktörleri:

Yaş: Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir. 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30' u, 50 yaşındaki erkeklerin %50' si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1' in altındadır. Japonlarda ve Amerikan beyaz popülasyonunda, prostat kanserinin histolojik formunun yaşla uyumlu insidansı hemen hemen aynı iken, Amerika'ya göçen Japonlarda insidans giderek artmakta ancak Amerika'da doğanların oranına hiçbir zaman yaklaşmamaktadır. Ayrıca Asya'daki diyet batılılaştıkça prostat kanseri insidansı dünyanın bu bölgesinde artma göstermektedir(60). Coğrafi Özellikler: Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde(yıllık olarak 137/100.000) oran yüksektir(60, 87, 88)

İrk: Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kez daha fazladır(60, 86).

Heredit ve Genetik: Prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat artmaktadır. Prostat kanseri

için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler(86,88,90). Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır(86, 90). İsveç ve ABD' de yaşayan, prostat kanseri açısından yüksek riskli 91 ailenin genetik incelemesi, 1. kromozomun uzun kolunda bir major hassasiyet bölgesi (1q24-25) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşta görülmektedir(86, 90).

Hormonal Faktörler: Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler (60,86,88). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır(88, 90).

Diyet: Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur(90). Yüksek miktarlarda alfa-tokofenol asit (poliansatüre yağ asitidir, sebze ve süt ürünlerinde bulunur) ve kalsiyum (Ca) alımının prostat kanseri ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir. Kırmızı etin fazla tüketimi prostat kanseri ile ilişkilidir. Yüksek ısıda pişirme, heterosiklik aminler gibi çok güçlü karsinojenlerin oluşumu ile sonuçlanır(88). Asya ülkelerinde prostat kanserinin düşük oranda görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavonoidler) alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazlı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domates karotenoid ve potent antioksidan olan lycopene içerir. Lycopene, prostatın oksidatif hasarında bir azalma yapar(88,90). Selenyum tümör oluşumunu; antioksidan etki, immün sistemin uyarılması, apoptozun indüklenmesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle engeller. Bir çalışmada vitamin E (alfatokoferol) alan hasta grubunda, almanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır(60,88,90).

Klinik Özellikler:

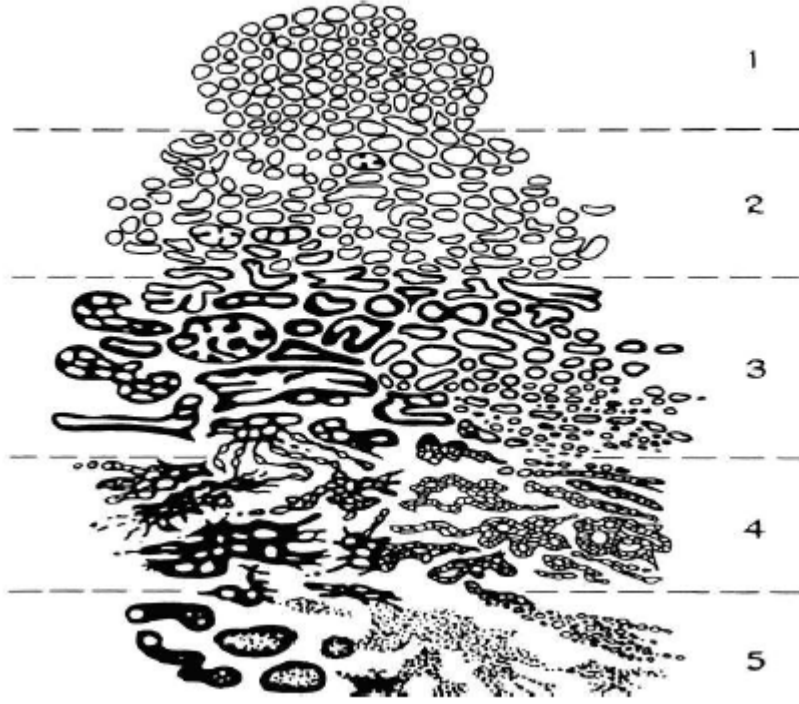
Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik kanserler asemptomatiklerdir. Otopsi ve BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tespit edilirler. Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde oluşur ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum prostatik spesifik antijen (PSA) düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir(60). Dikkatli dijital rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; diagnostik kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır. TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoekoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, izoekoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir. Kesin tanı için transperineal veya transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodundaki mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için bir çok merkez evreleme için pelvik lenfadenektomi kullanır. PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir(91). Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir. Kanserli prostat dokusu, normal prostat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir. Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40' ı 4.0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir(60,86, 91).

Histolojik Dereceleme:

Gleason sisteminde alınan doku örneklerinde, en sıklıkla ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinde prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir (Şekil 9)

Derece	Açıklama
1	Uniform, tek, ayrı, sırt sırta vermiş, orta hacimli glandların oluşturduğu, nisbeten iyi sınırlı nodül.
2	Çok az miktardaki stroma ile ayrılan tek, ayrı, daha az uniform glandlar. Tümörün kenarı daha düzensizdir.
3A	Genellikle düzensiz olarak ayrılan tek tek, ayrı ve daha fazla değişken boyutta olan glandlar. Sırt sırta vermiş olabilir.
3B	3a gibidir. Fakat çok küçük glandlar veya küçük hücre kümeleri.
3C	Papiller veya kribriform yapıdaki tümörün keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitlesi (papiller intraduktal tümör).
4A	Düzensiz kenarlı, düzensiz infiltran, birleşmiş glandüler tümör.
4B	4a gibi, daha büyük soluk hücrelerle birlikte (hiper nefroid).
5A	Genellikle santral nekrozla birlikte olan, keskin sınırlı kribriform patern ve solid tümör kitleleri (komedokarsinom).
5B	Anaplastik karsinomun düzensiz kitlesi. (Adenokarsinom olarak yeterli gland oluşumu veya vakuoller tesbit edilir.)

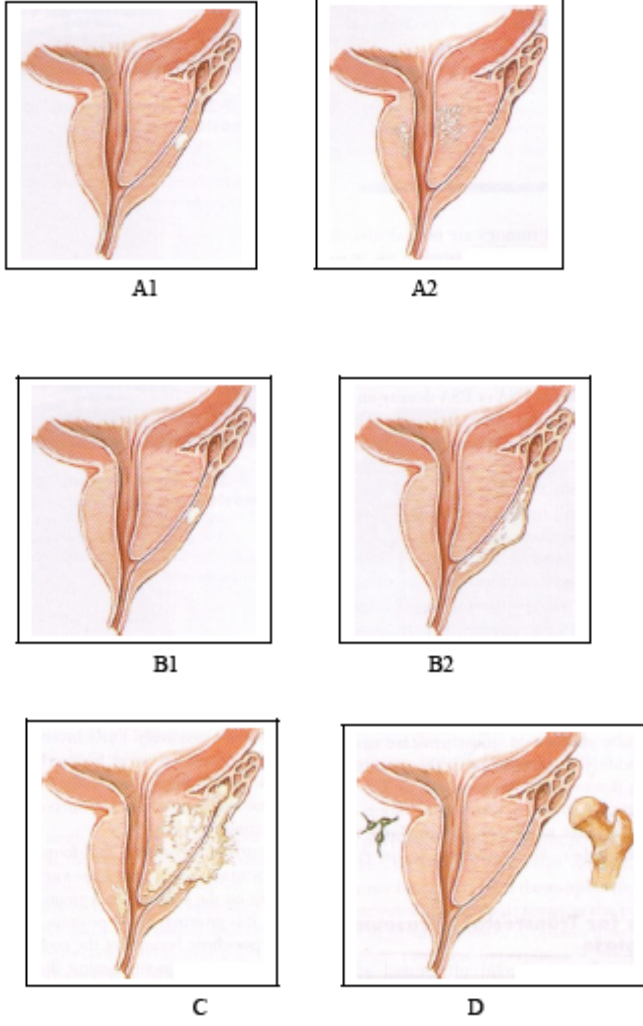
Şekil 8: Gleason Derecelemesi



Şekil 9: Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı

Klinik Evreleme:

Evreleme; klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri ve muayene bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Günümüzde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar ABD'deki birçok klinikte kullanılan ABCD sistemi (Jewet-Withmore sistemi) (Şekil 10) ile IUAC (İnternational Union Against Cancer) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar açısından değerlendirilmelidir.



Şekil 10: Jewet-Whitmore sınıflamasına göre prostat kanseri

JEWET-WHITMORE SINIFLAMASI	
A- Nonpalpabl kanser	A1 < 5% doku ve Gleason > 7
	A2 > 5% doku ve Gleason > 7
B-Palpabl nodül	B1 < 1,5 cm boyut
	B2 > 1,5 cm boyut, prostatik kapsül ile sınırlı
C- Lokal invazyon	C1 Tek veya her iki sulkus invaze
	C2 Vezikula Seminalis tabanı invaze
	C3 V. Seminalis ve/veya komşu yapıları aşmış
D- Metastaz	D1 Bölgesel lenf nodu metastazi
	D2 Uzak metastaz

Şekil 11: Jewet-Whitmore sınıflaması

TNM SINIFLAMASI	
Primer tümör (T)	
Tx	Tümörün değerlendirilemediği olgular
T0	Tümöre ait hiçbir bulgunun olmadığı olgular
T1	Palpasyon yada görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan olgular
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azından insidental histolojik saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental histolojik saptanan tümör
T1c	İğne biyopside saptanan tümör (örn. Yüksek PSA değeri nedeniyle)
T2	Prostata sınırlı tümör
T2a	Tek lobu tutan tümör
T2b	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b	Vezikula Seminalis tutulumu
Bölgesel Lenf Nodülleri (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilemediği olgular
No	Bölgesel lenf nodu metastazı bulunmayan olgular
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastazın değerlendirilemediği olgular
Mo	Uzak metastazı olmayan olgular
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodülü
M1b	Kemik
M1c	Diğer bölgeler

Şekil 12: TNM sınıflaması

Prognostik Faktörler:

Evre: Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birliktedir(86, 91, 92).

Derece: Prostat kanser derecesi ile evre, hastalığın lokal boyutu, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur(86, 92, 93). Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir(86, 87). **Cerrahi Sınırlar:** Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (86).

Tümör volümü: Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümü; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vezikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur(86, 87, 92). 0.5 cm²' den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm²' den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vezikula seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör volümü derece ile de orantılıdır. Tümörün lokalizasyonu ve derecesi tümörün etkisini kontrol eder. Örneğin transizyonel zon tümörleri, periferik zon tümörlerine göre daha büyük volümlerle prostat dışına yayılır. Yaş: 35 yaşın altındaki hastalar kötü diferansiyasyon

ve çok agresif davranışla karakterize olsa da; hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir (86).

İrk: Daha ileri evrede tesbit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir(86).

Serum PSA düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir(86, 94, 93). İleri evre hastalığı olanlar daha yüksek derece ve daha yüksek volüme sahiptir, tümörün gramı başına oluşturdukları PSA miktarı daha azdır. **PAP ve PSA immünoreaktivitesi:** Dokularında PAP ve PSA immünoreaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat karsinomlu vakalar, daha agresif davranış gösterirler(94, 93).

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon, prostat karsinom tanısında değeri zamanla anlaşılan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tesbit etmişlerdir. Prostatın periferel zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. Perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir(86,87). İğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığı, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüller penetrasyon için spesifik bir belirleyicidir(92).

Lenfovasküler invazyon: Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tesbit edilir. 4 cc' den küçük tümörlerin sadece %7' sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesiküla seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur (86, 87).

Prostata spesifik membran antijeni (PSMA) : Prostata spesifik membran antijeni prostat kanseri için nispeten yeni bir belirleyicidir. Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli olan primer ve metastatik prostat karsinomlarına ek olarak, intraepitelyal neoplazmların çoğu tarafından salınır. Günümüzde PSMA'nın prostat kanserlerindeki prognostik belirleyici olarak rolü belirsizdir. Oldukça kötü diferansiye ve metastatik kanserlerden salınır, fakat lenf nodu metastazi, vesiküla seminalis invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korele değildir(91,92) .

Nöroendokrin özellikler: Nöroendokrin diferansiyasyonlu prostat karsinomuna ek olarak nöroendokrin hücreler, prostatik duktus ve asinusun komponentleridir.

Nöroendokrin özellikler kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birliktedir(86, 91) .

Androjen–reseptör durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen-reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir(86, 92, 95).

DNA flowsitometri durumu: Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır(86, 91, 92, 93) .

Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir(64, 86).

p53 tümör süpresor gen: p53 geni hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresor genidir. G1 fazını bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. p53 genindeki mutasyonlar (kromozom

17'nin kısa kolunda lokalizedir) kanserlerdeki en yaygın değişiklidir. p53 fonksiyon kaybı ile hücre siklusu ve DNA replikasyonu bozulur. Defektif DNA tamiri ve selektif büyümenin kazanılması, tümör oluşumu ve pograsyonu ile sonuçlanır (86, 91, 95). Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrekler. Fakat ileri evrede ve yüksek dereceli, metastatik prostat tümörlerinde daha siktir(92,93).

Ras onkogeni: Ras onkogen p21'in ekspresyonu, nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görölmektedir. Erken prostat kanserlerinde nadir bir bulgudur. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tesbit edilmiştir. Bu onkogenin ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir(60, 86,94).

Apopitozis: Apopitozis veya programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. bcl-2 proteini apopitotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Normal prostat dokusunda bcl-2 glandın bazal hücre tabakasından salınır, sekretuar hücrelerden salınmaz. Hormon dirençli prostat kanserinde bcl-2'nin ekspresyonu belirgin olarak artmıştır. Bu proteinin yükselmiş düzeyleri prostat kanser hücrelerine çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır(91,93,95).Bu onkoprotein pozitifliği istatistiksel olarak prostat karsinomunun rekürrensi ile ilişkili olabilir (86).

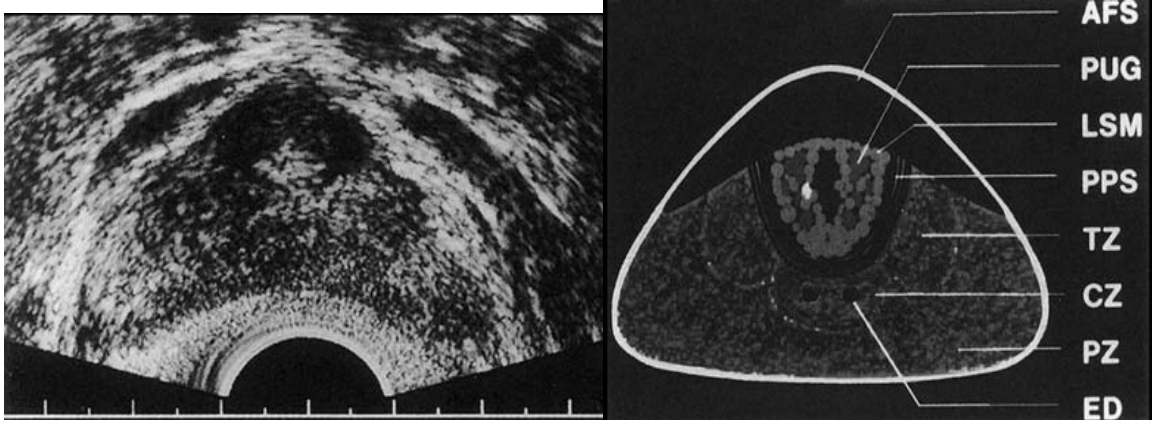
Epitelyal kadherinler: Kanser hücrelerinde normalde mevcut olan hücre-hücre etkileşimi kaybolmuştur. E-kadherin, adhezyon proteinlerinden biridir. Kromozom 16q23'de haritalanır ve prostat kanserinde allelik kayıp bölgesidir. Prostat kanserinde özellikle kötü diferansiye tümörlerde E-Kadherin ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır(91,92,95).Dolaşımdaki tümör hücreleri: RT-PCR tekniği ile dolaşımdaki PSA oluşturan tümör hücrelerinin saptanması, tümör rekürrensini ve tümörün prostat glandına sınırlı olmama ihtimalinin yüksekliğini gösterebilir(86, 93) .

Diğer moleküler genetik markerlar: Distal 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, çeşitli siklinler ve katepsin-D gibi genetik moleküler belirleyiciler prostat karsinomuna prognostik değer kazandırabilir(86).

2.5. TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ

TRUS İle Normal Prostat Anatomisi

TRUS ile elde edilen prostat görüntüleri, prostat glandının mikroskopik anatomisi ile ilişkilidir. Ekojeniteyi belirleyen, glandda var olan epitelyal doku ile glandüler doku oranıdır. Santral zon ve periferik zonun benzer mikroskopik anatomisi nedeniyle birbirinden net olarak ayırt edilebilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle santral ve periferik zonlar genelde, glandın posterior kısmında üniform bir eko paternine neden olurlar. Transizyonel zonlar ise, mikst eko paterni göstermekte olup proksimal üretrayı çevreleyen preprostatik sfinkter, hipoekoik olarak görülür.



AFS=Anterior fibromuscularstroma; PUG=periurethral glands; LSM=longitudinal smooth muscle; PPS=preprostatic sphincter; TZ=transition zone; CZ=central zone; PZ=peripheral zone; ED= ejaculatory duct complex.

Şekil 13: Normal prostat TRUS görüntüleri

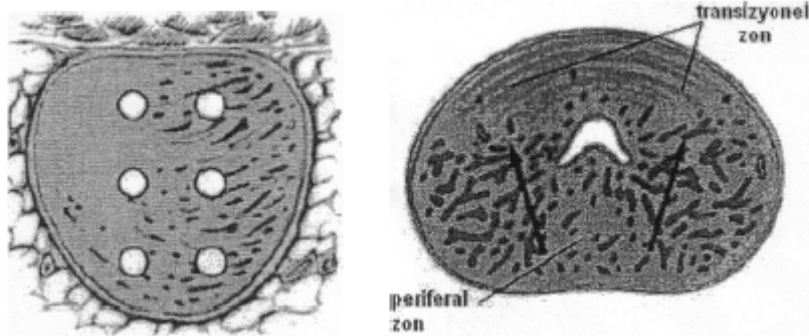
TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Konvansiyonel prostat biyopsileri, parmakla muayene sırasında transperineal veya transrektal olarak iğnenin glanda yönlendirilmesi ile yapılyordu. TRUS eşliğinde ilk biyopsi, "axial rotating" prob kullanılarak transperineal olarak uygulandı. Transperineal biyopsilerde, katedilen mesafenin uzak olması, manüplasyonları güçleştirmekte, hastalar perine hassasiyetine bağlı 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.

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları:

1. PRM'de nodül, endürasyon ve sertlik
2. Yüksek PSA ve/veya PSA dansitesi
3. TRUS'da kanser şüpheli lezyon
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması
5. Transüretral prostatektomi (TUR-P) materyalinde insidental prostat kanser

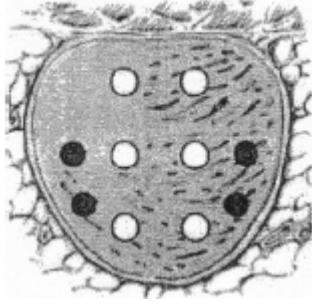
tanısı alan vakaların rezidü tümör yönünden değerlendirilmesi TRUS'un çeşitli klinik endikasyonları arasında en az tartışmalı olan, prostattaki şüpheli bir lezyondan biyopsiyeye rehberlik yapmasıdır. Bir zamanlar prostat kanserinin çoğu palpe edilebilir ve bunlardan parmak kılavuzluğunda kolaylıkla biyopsi alınabilirken, palpe edilemeyen hastalığa doğru evre kayması, prostattan daha sistemli bir şekilde örnek alınmasını gerekli kılmıştır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, benimsenen bir standart haline gelmiştir. Yalnızca parmakla yönlendirilen biyopsinin duyarlılığı %74 iken, Renfer ve arkadaşları, TRUS kılavuzluğuyla birlikte kullanıldığında %14'lük bir iyileşme olduğunu göstermiştir(96). Tek başına kullanıldığında, hastalığın ultrasonografideki görünümü ve kanserli hipoekoik lezyonları selim olanlardan ayırt etmedeki özgüllüğünün az olması nedeniyle, TRUS'un prostat kanserini saptama yeteneği sınırlıdır. Erken tümörlerin çoğu izoekoiktir ve selim prostat dokusundan iyi ayırt edilemez(97). PSA'nın kanser tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artmasıyla TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi tüm prostattan sistemli olarak örnek alınmasına olanak vermiştir. 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 14).



Şekil 14: Geleneksel 6'lı teknik

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(98). 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(98). PSA düzeyleri 10 ng/ml'den fazla olan hastalarda, yalancı negatif altılı prostat biyopsisi insidansı %20 ila %40 arasındadır ve birçok etmeden 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(99). 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(100). Chang ve arkadaşları tek başına altılı biyopsi ile kanser saptama oranına

göre periferik zondan alınan ek biyopsilerle %44'lük bir artış sağlamışlardır(101). Bauer ve arkadaşları altılı biyopsi ile iki taraflı, laterale yönlendirilmiş orta ve apex bölge biyopsilerin birleştirildiği, 10 kor biyopsi kalıbını savunmuşlardır. Laterale yönlendirilmiş biyopsinin değeri çok sayıda araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır. Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır (102).

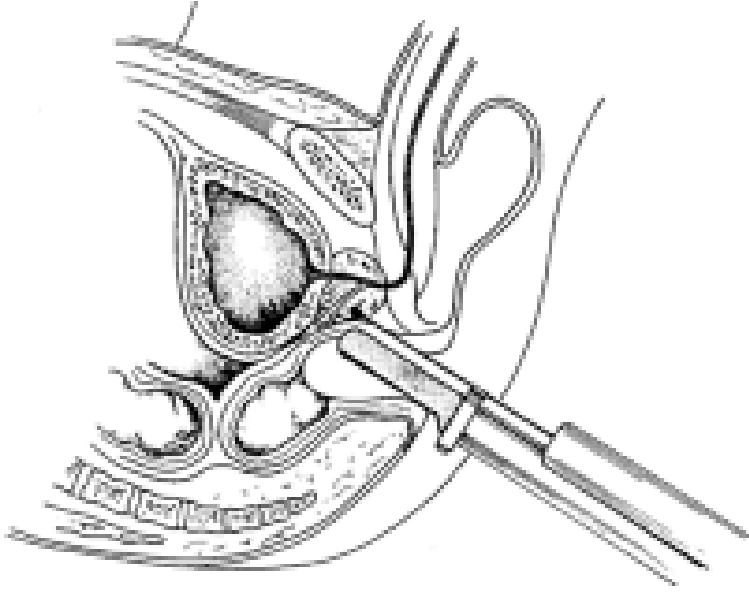


Şekil 15: 10 kor biyopsi protokolü

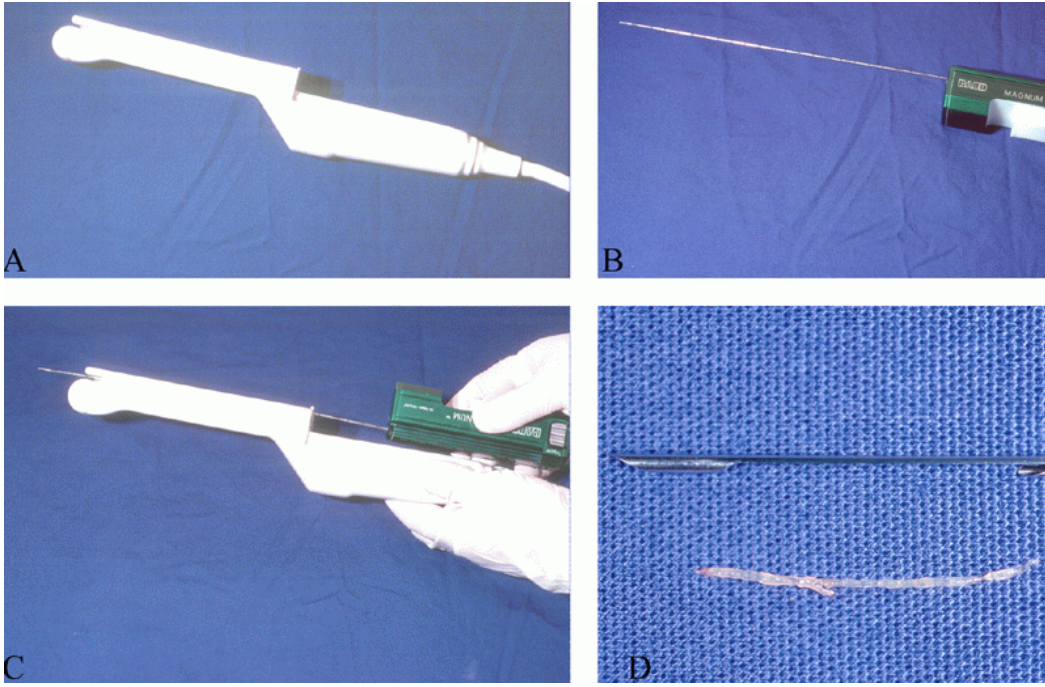


Şekil 16: 12 kor biyopsi protokolü

Geleneksel altılı tekniğe bilateral, lateral bölge orta ve apekten alınan biyopsiler eklenmiştir. Biyopsi tekniği; biyopsi öncesi, hasta antikoagülan ilaç kullanıyorsa kesilir. Rektal florayı da kapsayan geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik (tercihen Siprofloksasin) ve temizleyici lavman verilir. Prostatın değerlendirilmesi ve lezyonun görülmesi için TRUS inceleme yapılır. Prob biyopsi kılavuzluğu için hazırlanır. Latex kondom ile kaplandıktan ve yeterli kayganlık sağlandıktan sonra, litotomi ve tercihen sol lateral dekübitus pozisyonunda prob rektuma yerleştirilir. Ekrandaki kılavuz çizgiler biyopsi alınacak zon veya lezyon üzerine getirilir. Prob sabit tutularak biyopsi iğnesi, rektum duvarı da geçilerek, prostata ilerletilir. Hedef bölgenin proksimaline getirilir ve 2 cm' lik alanda biyopsi alınacak şekilde ayarlanır.



Şekil 17: TRUS probunun rektuma yerleştirilmesi



Şekil 18: Tru-cut biyopsi iğnesi ve tabancası

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Nisan 2007 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve kontrolleri sırasında serum PSA değerleri 2.5-10 ng/ml arasında olan 105 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) İdrar yolu enfeksiyonu veya aktif üretrit olması
- 2) PSA değeri <2.5 veya >10 ng/ml olması
- 3) Daha önce prostat ile ilgili cerrahi veya radyoterapi öyküsü olan hastalar
- 4) 5 α -redüktaz inhibitörü kullanımı
- 5) Akut üriner retansiyon geçirmiş ve/veya üretral kateter takılmış hastalar

Alt üriner sistem yakınmaları ile kliniğimize başvuran olgulardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) skoru belirlendi. Tam idrar tetkiki (TİT) ve idrar kültürü için idrar örneği, total ve serbest PSA seviyesi tespiti için serum örneği alındı. Parmakla rektal muayene yapıldı. T-PSA ve f-PSA, Roche Elecsys 1010/2010 and MODULAR ANALYTİCS E170 immunoassay analizer cihazı kullanılarak electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca tüm olguların idrar akım hızları ürolovmetri ile değerlendirildi. Tüm hastalardan prostatik masaj ile alınan prostatik akıntı lam üzerine yayılarak direk bakı yapıldı. Bu akıntıdan aerob ve anaerob kültür örnekleri alındı. İdrar örnekleri santrifüje edildikten sonra oluşan sedimentte lökosit sayısına bakıldı. Bir mikroskop büyük büyütme sahasında (400X) 10 ve üzeri lökosit sayılması üriner enfeksiyon açısından pozitif kabul edildi. Üriner sistem USG ile üriner sistem değerlendirildi ve transrektal USG ile prostat volümü (PV) tespit edildi.

Olgular sol lateral dekübit pozisyonunda iken ve biplanar 7,5 MHz'lik problu transrektal ultrason kullanılarak gerçekleştirildi. 18-gauge iğne ile sistematik olarak 12 kadrandan prostat biyopsisi alındı. Alınan spesmenlerin patolojik incelemesi hastanemiz patoloji kliniğinde yapıldı. İşlem öncesi olgulara antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Biyopsiden sonra siprofloksosin 500 mg 2 \times 1 + Ornidazol 500 mg 2 \times 1 tedavisi başlandı. Biyopsi esnasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar (hospitalizasyon gerektiren üriner enfeksiyon, Hematoglob, Ateş vb.) kaydedildi.

Mikrobiyolojik inceleme: Üretral sürüntü örneği ve EPS örneği iki adet %5 beyin kalp infüzyon agar ve iki adet çukulatamsı agar besiyerlerine ekim yapılarak aerob ve anaerob ortamlarda 37 °C'de inkübe edildi. Ertesi gün üretral sürüntü ve EPS örneğinden hazırlanan preparatlar tespit edildikten sonra gram ve giemsa boyaları ile boyanarak ve mikroskopta incelenerek üreyen bakterilerin etken olup olmadığı belirlendi. Etken olanların antimikrobiyal duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Üreme olmadı diyebilmek için 48 saat besiyerleri inkübe edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) ile birlikte niceliksel verilerin karşılaştırılmasında independent t testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise chi square test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $66,58 \pm 10,8$ yıl idi. Prostat biyopsisi alınan bu 105 olgunun 21 tanesinde prostat kanseri tespit edildi. BPH tanısı alan hastaların yaş ortalaması 65.64 ± 10.99 ve Prostat Ca tanısı alan hastaların yaş ortalaması 70.33 ± 9.82 olarak tespit edildi.

EPS mikroskopisinde gram (+) kok görülen 37 olgunun (%35.2); 35'i (%33.3) BPH, 2'si (%1.9) Pca idi.

EPS mikroskopisinde gram (-) basil görülen 13 olgunun (%12.4); 12'sine (%11.4) BPH, 1'ine (%1.0) Pca tanısı konuldu.

EPS mikroskopisinde lökosit görülen 24 olgunun (%22.9); 21'ine (%20.0) BPH, 3'üne (%2.9) Pca tanısı konuldu.

EPS mikroskopisi normal olan 31 olgunun (%29.5); 16'sına (%15.2) BPH ve 15'ine (%14.3) Pca tanısı konuldu.

Bu bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 6 : EPS mikroskopisi ve tanı karşılaştırılması

	tanı		Toplam
	bph	pca	
eps mikroskopisi	gram + kok	35 %33.3	2 %1.9 37 %35.2
	gram - basil	12 %11.4	1 %1.0 13 %12.4
	lökosit	21 %20.0	3 %2.9 24 %22.9
	normal	16 %15.2	15 %14.3 31 %29.5
Toplam	84 %80.0	21 %20.0 105 %100.0	

EPS kültüründe E.coli üreyen 15 olgunun(%14.3), 13'üne(%12.4) BPH ve 2'sine(%1.9) Pca tanısı konuldu.

EPS kültüründe kns + üreyen 38 olgunun(%36.2), 35'ine(%33.3) BPH ve 3'üne(%2.9) Pca tanısı konuldu.

EPS kültüründe stafilocok üreyen 12 olgunun(%11.4), hepsine BPH tanısı konuldu.

EPS kültüründe streptokok üreyen 10 olgunun(%9.5), 9'una (%8.6) BPH ve 1'ine(%1) Pca tanısı konuldu.

EPS kültüründe proteus üreyen 1 olgunun(%1) da patoloji sonucu BPH olarak geldi

Bu bulgular Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7 : EPS kültürü ve tanı karşılaştırılması

	tanı		Toplam
	bph	pca	
üreme yok	14 %13.3	15 %14.3	29 %27.6
E. Coli	13 %12.4	2 %1.9	15 %14.3
kns +	35 %33.3	3 %2.9	38 %36.2
stafilokok	12 %11.4	0 %0	12 %11.4
streptokok	9 %8.6	1 %1.0	10 %9.5
proteus	1 %1.0	0 %0	1 %1.0
Toplam	84 %80.0	21 %20.0	105 %100.0

PSA 2.5-4.0 ile PSA 4.1-10.0 olan gruplar için olguların yaş, sPSA, tPSA ile sPSA/tPSA IPSS, Qmax ve Qol oranı değerlerinin ortalamaları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: PSA 2.5-4.0 ile PSA 4.1-10.0 olan grupların ortalama değerleri

	PSA grubu	sayı	ortalama	Std. sapma
yaş	PSA 2.5-4.0	15	62.40	10.480
	PSA 4.1-10.0	90	67.28	10.856
prostat volümü	PSA 2.5-4.0	15	65.87	55.594
	PSA 4.1-10.0	90	57.51	21.633
tpsa	PSA 2.5-4.0	15	3.487	.3957
	PSA 4.1-10.0	90	7.227	1.7603
spsa	PSA 2.5-4.0	15	1.587	2.2950
	PSA 4.1-10.0	90	1.604	.5976
s/t psa	PSA 2.5-4.0	15	.4749	.74742
	PSA 4.1-10.0	90	.2300	.08633
IPSS	PSA 2.5-4.0	15	18.53	6.457
	PSA 4.1-10.0	90	19.26	4.536
Yaşam Kalitesi	PSA 2.5-4.0	15	3.93	1.100
	PSA 4.1-10.0	90	3.93	.897
Qmax	PSA 2.5-4.0	14	14.357	4.6344
	PSA 4.1-10.0	86	13.930	6.3390

PSA 2.5-4.0 ile PSA 4.1-10.0 olan grupların ortalama yaş, sPSA, tPSA ile sPSA/tPSA IPSS, Qmax ve Qol oranı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken; sPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

PCa tanısı alan 21 olgunun 15'inde (%71.4) EPS mikroskopisi normal, 6'sında (%28,6) anormal ve BPH tanısı alan 84 olgunun 16'sında (%19.0) EPS mikroskopisi normal 68'inde (%71,0) anormal bulundu. EPS mikroskopisi anormal olan olgularda PCa tanısı almama oranı yüksek tespit edildi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 9 : Olgularda EPS mikroskopisi durumu ile tanıların karşılaştırılması

	Tanı		Toplam
	bph	Pca	
eps mikroskopisi durumu	normal	16 %15.2	15 %14.3 31 %29.5
	anormal	68 %64.8	6 %5.7 74 %70.5
Toplam		84 %80.0	21 %20.0 105 %100.0

PCa tanısı alan 21 olgunun 15'inde (%71.4) EPS kültüründe üreme yokken, 6'sında (%28.6) üreme vardı ve BPH tanısı alan 84 olgunun 14'de (%16,7) EPS kültüründe üreme yokken, 70'inde (%83,3) üreme vardı.

EPS kültüründe üremesi olan olgularda PCa tanısı almama oranı yüksek tespit edildi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Tablo 10: Olgularda EPS üreme durumu ile tanıların karşılaştırılması

		tanı		Toplam
		bph	pca	
eps üreme durumu	var	70 %66.7	6 %5.7	76 %72.4
	yok	14 %13.3	15 %14.3	29 %27.6
Toplam		84 %80.0	21 %20.0	105 %100.0

PSA düzeyi ile EPS kültüründe üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: Olgularda PSA seviyesi ile EPS üreme durumu karşılaştırıldı.

		PSA grupları		Toplam
		PSA 2.5-4.0	PSA 4.1-10.0	
EPS üreme durumu	var	12 %11.4	64 %61.0	76 %72.4
	yok	3 %2.9	26 %24.8	29 %27.6
Toplam		15 %14.3	90 %85.7	105 %100.0

EPS kültüründe üreme olan olgularda s/t PSA oranı 0.29 iken EPS kültüründe üremesi olmayan olan olgularda s/t PSA oranı 0.19 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

EPS mikroskopisi durumu normal olan 31 olgunun sadece 2'inde EPS kültüründe üreme olurken, EPS mikroskopisi durumu anormal olan 74 olgunun hepsinde EPS kültüründe üreme oldu.

Tablo 12: EPS mikroskopisi durumu ile EPS kültürü

		EPS kültürü						Toplam
		Üreme yok	E. Coli	kns +	stafilokok	streptokok	proteus	
EPS mikroskopisi durumu	Normal	29	-	2	-	-	-	31
	anormal	-	15	36	12	10	1	74
Toplam		29	15	38	12	10	1	105

EPS mikroskopisi normal olan 31 olgunun 22'inde (%71.0) komplikasyon yokken, 9'unda (%29.0) komplikasyon gelişti. EPS mikroskopisi anormal olan 74 olgunun 44'ünde (%59.5) komplikasyon yokken, 30'unda (%40.5) komplikasyon oluştu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 13 : EPS mikroskopisi ile biyopsi komplikasyon durumu

		Biyopsi komplikasyonu		Toplam
		yok	Var	
EPS mikroskopisi durumu	normal	22 %21.0	9 %8.6	31 %29.5
	anormal	44 %41.9	30 %28.6	74 %70.5
Toplam		66 %62.9	39 %37.1	105 %100

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Serum PSA düzeyi, PCa'nın tanısında klinikte en sık kullanılan parametredir. PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile lokalize PCa insidansı giderek artmıştır. PCa'nın erken evrede tanınması ile küratif tedavisi de mümkün olmaktadır.

PCa'da serum PSA düzeylerinin yüksek olmasının nedeni kanser hücrelerinde daha fazla PSA üretilmesi değildir. PSA, ancak ekstrasellüler alana bir kaçak söz konusu ise kan akımına katılabilir. PCa dışındaki PSA'yı yükselten diğer sebepler gereksiz prostat biyopsisi yapılmasına yol açarak hem PSA'nın duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltmakta, hem hastaya sıkıntı vermekte, hem de tanısız maaliyeti arttırmaktadır. PSA'nın duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak için birçok yeni PSA deriveleri (serbest PSA, serbest/total PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi gibi) türetilmişse de özellikle PSA seviyesi 4-20 ng/ml arasında olan olguların %20-60'ında gereksiz prostat biyopsisi yapılmasının önüne geçilememiştir (65, 88).

PSA, prostat dokusuna özgü ancak prostat kanseri için spesifik değildir. BPH, prostatitler, prostatik manipulasyonlar, akut retansiyon gibi pek çok durumda PSA düzeyi artmış olarak tespit edilebilir(103). PCa saptamaya yönelik testleri daha sensitif ve spesifik hale getirmek için PSA'nın yalancı pozitifliğini yok etmeyi ve azaltmayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. PSA değerinin üst sınırı genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. PCa olguların yaklaşık % 20'sinde serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den düşüktür. PSA değeri < 4,0 ng/ml olan her beş erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır (104). Günümüzde bu eşik değer 2.5 ng/ml'ye düşürülme eğilimindedir. Fakat diğer taraftan, serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece % 25 olması da PSA'nın özgünlüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. PSA'nın özgünlüğü artırılırken kanser gözden kaçırma riski vardır ve duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır. Önemli olan daha az biyopsi uygulayarak daha fazla prostat kanseri tanısı koyma başarısını gösterebilmektir.

Serum PSA seviyesini yükselten sebepler arasında özellikle prostatın akut ve kronik enflamasyonları ve enfeksiyonları önemli bir yer almaktadır. Bu etiyolojik sebepler akılda tutularak PSA yüksekliği olan olgulara biyopsi öncesi kısa ve uzun dönem ampirik olarak antibiyoterapi verilmesi bir klinik yaklaşım olmakla birlikte, bu da %40-80 arasındaki olgulara gereksiz antibiyotik verilmesine neden olmaktadır (107). Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok kronik prostatit tanısı alan olgulardaki serum PSA seviyesi ve antibiyotik tedavisi ile PSA seviyesinde elde edilen değişimler ile ilgili olup hangi hastaya antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiği tam bir netliğe kavuşmamıştır. Kohnen ve Drach da asemptomatik kronik inflamasyonun PSA yükselmesine neden olduğu rapor etmişlerdir (105). Enfeksiyon ve inflamasyonun doğal fizyolojik ve anatomik bariyerleri etkileyerek, PSA'nın kana difüzyonunu kolaylaştırdığı gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Asemptomatik prostatitli hastalarda antibiyoterapinin rolü üzerine çalışmalar vardır (107,108). Bu çalışmalarda antibiyotik alan hastaların büyük bir kısmında PSA seviyesinde düşüşler tespit edilse de bunların istatistiksel anlamlılıkları konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak bu çalışmalarda üriner sistem enfeksiyonunun ekartasyonu idrar kültürü ile yapılmış ve EPS bakılmamıştır. Bazı hastalarda idrar kültürde üretilmeyen mikroorganizmalar, EPS kültürü ile tespit edilerek bu hastalara bakteriyel prostatit tanısı konulmuştur. EPS kültüründe üreme elde edilemeyeceye kadar tedavi edilen olguların biyopsi kültürlerinde

benzer organizmalar üremiştir. Bu durum bakterilerin tıkalı prostat kanalı duvarına yapışmaları ile açıklanmıştır(62).

Prostatit tespitinde EPS halen altın standart olarak kabul edilmesine rağmen üroloji pratiğinde yeterince kullanılmamaktadır(109). EPS mikroskopisi ve kültür-antibiyoqramı özellikle akut ve kronik prostat enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde kullanılan önemli bir tanı aracıdır. EPS olgulardan prostat masajı ile rahatlıkla elde edilebilmektedir. Bu sekresyon materyalinin aerob ve anaerob ortamlarda kültürü ile enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın tipi öğrenilmekte ve antibiyoqramı ile uygun antibiyotik seçimi yapılabilmektedir.

Serum PSA seviyesi yüksek olan olgularda EPS bulguları, bu bulguların tanısız değeri ve biyopsi sonuçlarını öngörmedeki yeri ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma yoktur. Bundan dolayı, bu çalışmada PSA yüksekli olan hastalarda prostatın enflematuar ve enfeksiyöz durumlarının tespit edilebilmesi için EPS direk bakısı ve kültürünü kullandık. EPS mikroskopisi anormal olan 74 olgunun 68'inde patoloji sonucu benign, 6 tanesinde PCa olarak tespit edildi. EPS mikroskopisi normal olan 31 hastadan 16'sında patoloji sonucu benign, 15'inde ise PCa olarak tespit edildi. Eps kültüründe üreme olan 76 hastadan 70 tanesinde patoloji sonucu benign, 6 tanesinde Pca olarak tespit edildi. EPS kültüründe üreme olmayan 29 hastadan 14 tanesinde patoloji sonucu benign, 15 tanesinde Pca olarak tespit edildi. EPS mikroskopisi durumu normal olan 31 hastanın sadece 2 tanesinde EPS kültüründe üreme olurken, eps mikroskopisi durumu anormal olan 74 olguların tümünde EPS kültüründe üreme oldu. Bu bulgular ışığında, prostat enflemasyonunun tespitinde, EPS kütürünün maliyetinin yüksek olması ve daha geç sürede sonuç alınabilmesi nedeniyle EPS kültürü yerine maliyeti daha ucuz olan ve poliklinik şartlarında hemen sonuç alınabilecek EPS mikroskopisinin kullanılmasının daha kullanılabilir bir yöntem olacağını düşünüyoruz.

Transrektal prostat biyopsisi sonrası dizüri, yüksek ateş, hipotansiyon gibi septisemi bulgularına sıklıkla rastanmaktadır. Bu durumun önlenmesinde çeşitli tedavi protokolleri uygulanmakla beraber, bu protokollerin başarısı konusunda literatürde çeşitli bilgiler mevcuttur(75,77). Septisemi durumunun çoğunlukla rektal flora kontaminasyonu sonucu geliştiği düşünölmekle beraber prostatın enfeksiyonuna bağlı PSA yüksekliği gelişen olgularda, biyopsi sonrası septisemi oranları konusunda literatürde bir bilgi yoktur. Çalışmamızda, EPS mikroskopisi normal olan 31 hastadan 22 tanesinde (%71.0) komplikasyon yokken, 9 tanesinde (%29.0) komplikasyon oluştu. eps mikroskopisi anormal olan 74 hastadan 44 tanesinde (%59.5) komplikasyon yokken, 30 tanesinde (%40.5) komplikasyon oluştu. Bu bulgular, PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan olgularda, biyopsi öncesi EPS mikroskopisi ve kültürü incelemesinin biyopsi komplikasyonlarını öngörmede yardımcı bir tetkiki olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi kararı alınan ve PSA düzeyi gri zonda olan olgularda, biyopsi öncesi olgulardan alınacak EPS materyalinin mikroskopik ve mikrobiyolojik analizi ile olguların prostatik enflamasyon durumlarının varlığı tespit edilerek biyopsi öncesinde tedavi edilebilir. Böylece bu durumdaki olgulara uygulanacak prostat biyopsisi sayısının azalacağı, uygulanan prostat biyopsilerinde PCa yakalama ihtimalinin artacağı ve biyopsiye bağlı komplikasyon oranlarının azaltılmış olacağı düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

- 1- Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: TanaghoEA, Mc Aninch JW, Eds. Smith's General Urology. 16th Ed., New York: Lange Medical Books, 2004; 18-30.
- 2- Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. Campbell's Urology. Philadelphia , Saunders, 2007; 38-77.
- 3- Adapted with permission from Brant WE, Helms CA. Fundamentals of Diagnostic Radiology. Lippincott-Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
- 4- Baydınç C.Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998.
- 5- Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
- 6- Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995; pp 1-16
- 7- Pollen JJ, Dreilinger A.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. Urology,
- 8- Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil, 1970; 22: 573,
- 9- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol., 1979; 17: 159.
- 10- Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res.,1980; 40 2428.
- 11- Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol,1994; 152 1358.
- 12- Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J, et al.: Characterization of the PSA gene. Biochem Biophys Res Commun, 1989; 159: 95-102.
- 13- Lundwall A, Lilja H.: Molecular cloning of human PSA cDNA. FEBS Lett,1987; 214:317-22.
- 14- Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, et al.: Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. Eur J Biochem., 1987; 170:111-20.
- 15- Schedlich LJ, Bennets BH, Morris BJ.: Primary structure of a human kallikrein gene. DNA, 1987; 6: 429-37.
- 16- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB.: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest., 1987; 80: 281-5.
- 17- McGee RS, Herr JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). Biol Reprod., 1987; 39:499-510.
- 18- Lilja H.: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostatespecific antigen. World J Urol., 1993; 11: 188.
- 19- Arif HA, Eliot S, Johnny BR, et al.: Prostate specific antigen is metabolized in the liver. J Urol., 1996; 155: 1332-1335.
- 20- Williams PB, Eastham JE, Culkin DJ, et al.: Influence of hepatic function on serum levels of PSA. J Urol., 1997; 158: 1867-69.

- 21- Pruthi RS. The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.*, 2000; 86: 652-8.
- 22- Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A. Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol.*, 1995; 153: 295A.
- 23- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *J.A.M.A.*, 1994; 271: 368.
- 24- Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Lillian CS, Inaji H, et al.: Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Cancer Res.*, 1981; 41: 3874.
- 25- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. *Urology*, 1995; 46: 125.
- 26- Brawer MK, Benson MC, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, Su S, et al:
Prostate serum markers. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., June 1999; 27–29.
- 27- Powell CS, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, Vaughton KC.: Prostate specific antigen—a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol.*, 1989; 64: 504.
- 28- 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 Engl J Med.*, 1991; 324: 1156.
- 29- Babaian RJ, Camps JL.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*, 1991; 68: 2060.
- 30- Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JI, et al.: Serum prostate specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J Urol.*, 1992; part 2, 147: 846.
- 31- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.*, 1990; 143: 1146.
- 32- Stenman UH.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol, suppl.*, 1997; 79: 53.
- 33- Nakamura RM, Abrahamsson PA, Chopin D, Elgamal AA, Neels H, Stenman H, et al: Progress in standardization and quality assessment of free PSA (Prostate Specific Antigen), total PSA, and complexed PSA immunoassays. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., 1999; June 27–29.
- 34- Semjonow A, De Angeles G, Oberpenning F, Schmidt HP, Brandt B, Hertle L.: The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int.*, 2000; 86: 590.
- 35- Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA.: Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol.*, 1995; 153: 111.
- 36- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.*, 1995; 154: 407.
- 37- Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.*, 1997; 157: 1301.

- 39- Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al.: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 47:511-6.
- 40- Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 50: 239-243.
- 41- Dalton DL.: Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 1989; 33: 465.
- 42- Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.: RE: nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and ekstrakorporeal cardiopulmonary by-pass. *J Urol.*,1995; 155: 295.
- 43- Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. *J Urol.*, 1992; 148:83-6.
- 44- Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int.*,1994; 53: 186-90.
- 45- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993; 42:276-82.
- 46- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of spesificity with free PSA measurements. *JAMA*, 1997; 277: 1452-5.
- 47- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA*, 1993; 270:860-4.
- 48- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al.: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *New Engl J Med.*, 1996; 335 304.
- 49- Benson MC, Olsson CA.: Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994; 74: 1667.
- 50- Moul JW, Sesterhenn IA, onnelly RR, et al.: Prostatespecific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 1994, 274: 1277.
- 51- Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Urol.*, 1995; 75 347.
- 52- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.*, 1994; 152: 2031.
- 53- Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. N.Amer.*, 1993; 20 653.
- 54- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.*, 1994; 152: 2031.
- 55- Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1994; 43: 601.
- 56- Carter HB, Pearson JD.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.*, 1997; 24: 333.

- 57- Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 1992; 267: 2215.
- 58- Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol.*, 1997; part 2, 157: 111, abstract 434.
- 59- Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol.*, 1998; part 2, 159: 34, abstract 895.
- 60- Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.
- 61- McNaughton Collins, M., Pontari, M. A., O'Leary, M. P. et al.: Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*, 16: 656, 2001
- 62- Nickel, J.C.: Prostatitis and related conditions. In Walsh, P.C, Retik, A.B, Vaughan, E.D., Jr., Wein, A.J, (eds): *Campbell's Urology*, Eight edition, Vol.1, WB Saunders, 2002, pp:603-630
- 63- Krieger, J. N., Jacobs, R., Ross, S. O.: Detecting urethral and prostatic inflammation in patients with chronic prostatitis. *Urology*, 55: 186, 2000
- 64- Kaplan, S. A., Te, A. E., Jacobs, B. Z.: Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol*, 152: 2063, 1994
- 65- Kumon, H.: Detection of a local prostatic immune response to bacterial prostatitis. *Infection*, 20 Suppl 3: S236, 1992
- 66- Shortliffe, L. M., Freiha, F. S., Kessler, R. et al.: Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross-linked collagen. *J Urol*, 141: 538, 1989
- 67- Donadio, A. C., Gagliano, H., Remedi, M. M. et al.: Time-course study of cellular immune response and testosterone metabolism in an autoimmune model for chronic prostatic inflammation. *J Urol*, 160: 1546, 1998
- 68- Alexander, R. B., Brady, F., Ponniah, S.: Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology*, 50: 893, 1997
- 69- Alexander, R. B., Ponniah, S., Hasday, J. et al.: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 52: 744, 1998
- 70- Nadler, R. B., Koch, A. E., Calhoun, E. A. et al.: IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol*, 164: 214, 2000
- 71- Persson, B. E., Ronquist, G., Ekblom, M.: Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol*, 155: 961,
- 72- Neal, D. E., Jr., Moon, T. D.: Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology*, 43: 460, 1994
- 73- Nickel, J. C., Sorensen, R.: Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. *J Urol*, 155: 1950, 1996
- 74- Chiang, P. H., Tsai, E. M., Chiang, C. P.: Pilot study of transurethral needle ablation (TUNA) in treatment of nonbacterial prostatitis. *J Endourol*, 11: 367, 1997

- 75- Litwin, M. S., McNaughton-Collins, M., Fowler, F. J., Jr. et al.: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*,
- 76- Yavascaoglu, I., Oktay, B., Simsek, U. et al.: Role of ejaculation in the treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *Int J Urol*, 6: 130, 1999
- 77- Berger, R. E., Krieger, J. N., Rothman, I. et al.: Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol*, 157: 863, 1997
- 78- Nickel, J. C., Downey, J., Johnston, B. et al.: Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 165: 1539, 2001
- 79- Tanner, M. A., Shoskes, D., Shahed, A. et al.: Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol*, **37**: 1863, 1999
- 80- Meares EM. Prostatitis and related disorders. *Campbell's urology Seventh Edition Vol 1* .p.615-630
- 81- Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or Prostatodinia? *J. Urol* 120;266,1978
- 82- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*.1999;282(3):236-237
- 83- Nickel JC, Alexander RB, Schaffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Propert KJ. CPCRN Study group. Leukocyte and bacteria localization comparisons in men with chronic prostatitis in asymptomatic men: A case control study *J Urol* 2002;167(suppl): 24 (abstract 96)
- 84- Nickel JC. The pre and post massage test (PPMT) a simple screen for prostatitis. *Tech Urol*.1997 ;3(1):38-43
- 85- Nickel JC. Prostatitis: lessons from the twentieth century. *BJU International*.2000;85;179- 185
- 86- Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
- 87- Estein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). *Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed.* Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
- 88- Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
- 89- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(12) 1017- 1024.
- 90- Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed.*, Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
- 91- Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. *BJU International* 1999; 83: 910-917.
- 92- Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2002; 9(2): 115-128.
- 93- Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference

- XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122- 1126.
- 94- Bostwick DG, Amin MB. Prostate and seminal vesicles. In: Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's Pathology, Volume 2*. 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 1996; 2197- 2230.
- 95- Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4*. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3025-3037.
- 96- Renfer, L.G., Schow, D., Thompson, LM., et al. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy. *J.Urol.*, 2005; 154 (4): 1390-1391.
- 97- Devonec, M., Fendler, J.P., Monsallier, M.; et al. The significance of prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J. Urol.*, 1990; 143 (2): 316-319.
- 98- Keetch, D.W., Catalona W.J., Smith, D.S., Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.*, 1994; 151 (6): 1571-1574.
- 99- Uzzo, R.G., Wei, J.T., Waldbaum, R.S., et al. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*, 1995; 46 (6): 831-836.
- 100- Stamey, T.A., Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45(1);2-12.
- 101- Chang, J.J., Shinohara, K., Bhargava, V., et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J.Urol.*, 1998; 160(6 pt 1): 2111-2114.
- 102- Eskicorapci, S.Y., Baydar, D.E., Akbal, C., Sofikerim, M., Gunay, M., Ekinci, S., Ozen, H., An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European Urology*, 2004; 45: 444-449.
- 103- Kochanska AA, Mielniczuk M.R, Stojko A and Kaletka A (1998). The clinical utility of measuring free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio and PSA density in differentiating between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *British Journal of Urology*. 81, 834- 838.
- 104- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277: 1452-5, 1997.
- 105- Kohnen, P. W., Drach, G. W.: Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol*, 121: 755, 1979
- 106- Moon, T. D., Clejan, S., Neal, D. E., Jr.: Prostate specific antigen and prostatitis. II. PSA production and release kinetics in vitro. *Prostate*, 20: 113, 1992
- 107- Potts JM: Prospective identification of national institutes of health category IV prostatitis in men with elevated prostate-specific antigen. *J Urol* 2000;164:1550-1553.
- 108- Lorente JA, Arango O, Bielsa o, Cortadellas R, Gelabert-Mas A: Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers* 2002;17: 84-89.
- 109- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282(3):236-237

