

## PSA DÜZEYİ 2,5-10 NG/ML ARASINDA OLAN HASTALARDA ANTİBİYOTERAPİNİN PSA VE BİYOPSİ SONUÇLARINA ETKİSİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÜROLOJİ KLİNİĞİ,  
İSTANBUL, TÜRKİYE

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu prospektif, randomize, kontrollü çalışmada serum total PSA değeri 2,5-10 ng/ml arasında olan hastalarda antibiyoterapinin PSA ve türevleri ile diğer klinik parametrelere etkisi araştırılarak, PSA seviyelerindeki olası değişimin prostat kanseri tanısına yönelik yapılan biyopsi oranlarında yaratabileceği farklılıkları belirlenmeye çalışıldı.

**MATERYAL VE METOD:** Çalışmaya Haziran 2009 ile Kasım 2010 tarihleri arasında polikliniğimize alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve serum tPSA seviyeleri 2,5-10 ng/ml arasında tespit edilen 45-70 yaş arasında toplam 140 erkek hasta alındı. Bunlar iki gruba randomize edildi. Birinci gruba 21 gün süreyle antibiyoterapi (levofloksasin 500 mg 1x1 oral) verildi, ikinci gruba ise tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kullanıldı. Tüm olgulara ilk başvuruda tPSA, sPSA, PV, PMR, üroflowmetri, IPSS, NIH-CPSI, IIEF testleri ve sorgulamaları yapıldı. Üç hafta sonra bu testler tekrarlandı. Takip eden 10. ve 20. günlerde yeniden PSA kontrolü yapılarak son PSA kontrolünün yapıldığı gün transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 140 olgunun yaş ortalaması  $59,62 \pm 6,22$  (45-70) idi. Tekrar biyopsiler dahil toplam 23 olgumuzda prostat kanseri saptandı. Antibiyoterapi grubunda tPSA değerinde % 22,7 azalma saptanırken kontrol grubunda ise % 5,7 azalma saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak yapılan analizde antibiyoterapi alan ve biyopsi sonucu prostat kanseri saptanmayan hasta grubunda PSA ve türevlerinde değişiklik görülürken, prostat kanseri saptanan hastalarda anlamlı değişim saptanmadı. Benzer şekilde antibiyoterapi ile hastaların IPSS, QOL ve NIH-CPSI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş meydana gelirken, prostat kanseri saptanan hasta grubunda ise bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**SONUÇ:** Serum tPSA değeri 2,5-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat biyopsisi öncesi antibiyotik tedavisi, belli bir hasta grubunda PSA düzeyinde anlamlı düşüş sağlayarak gereksiz biyopsileri engellemede faydalı olabilir. PSA takibine ek olarak klinik parametreler de bu hasta grubunu belirlemede göz önüne alınmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prostat Spesifik Antijen, Antibiyoterapi, Prostat kanseri

## GİRİŞ

Prostat kanseri yaşlı erkeklerde en sık görülen kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer alır (1). Prostat kanserini diğer üro-onkolojik hastalıklardan ayıran en önemli özellik, 1980'li yılların ikinci yarısında prostat spesifik antijen'in bir tümör belirteci olarak tanımlanıp kullanıma girmesidir. Bu nedenle prostat kanseri biyokimyasal olarak taranabilir ve tanısı çok erken evrelerde konulabilir bir hastalık durumuna gelmiştir (2). PSA organa-özgü bir antijen olsa da, kansere-özgü değildir. Serum PSA düzeylerinin sağlıklı kişilerde yaş, ırk ve prostat hacmine bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Travma, ejakülasyon, transüretal kateterizasyon, transrektal ultrasonografi ve sistoskopi gibi nedenlerle artabilen serum PSA seviyesi, prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi ve prostatit gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir (3).

Özellikle ayırıcı tanı açısından en sorunlu aralık olan, BPH'lı ve PCa'li hastaların kesiştiği 2,5-10 ng/ml PSA aralığında, PSA'nın kansere ilişkin özgünlüğünü arttırmak ve gereksiz biyopsilerden kaçınmak amacıyla en sık kullanılan parametrelerden biri "%sPSA oranı"dır. Kanserli hastalarda sPSA yüzdesinin niçin düşük kaldığı konusu biyolojik temelde tam olarak anlaşılammış ise de, serbest PSA yüzdesi olarak da isimlendirilen bu değer azaldıkça prostat kanseri olasılığının arttığı iyi bilinen bir gerçektir (4-7).

Akut ve kronik prostatitler PSA'yı arttırdığı iyi bilinen nedenlerdendir. Biyopsiye dayanan pek çok çalışmada, prostatik inflamasyonun PSA'yı yükselttiği rapor edilmiştir (8,9,10,24). Ayrıca, PSA'sı gri zonda olan ve prostatik sekresyonlarında inflamasyon bulunan pek çok hastada antibiyotik tedavisini takiben prostat biyopsisi gerekmediği gösterilmiştir (11,12,13). Subklinik inflamasyona bağlı bu PSA yükselmesi prostat kanseri tanısı için yapılan negatif prostat biyopsilerinin en önemli sebeplerinden biridir (14).

Dijital rektal muayenede kanser şüphesi bulunmayan ve tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan olgularda prostat biyopsilerinin yaklaşık %80'inde kanser saptanmaz (15,23). Son yıllarda yapılan çalışmalarda prostat biyopsisi alma kararında tPSA'nın eşik değeri düşürülme eğilimindedir. Bu nedenle tPSA eşik değeri 2,5 ng/ml alındığında kanser tespit etme oranı daha da azalacaktır. Burada önemli olan daha az biyopsi alarak daha fazla kanser tanısı koyabilmektir. Böylece gereksiz yere fazla biyopsi işleminden kaçınılacaktır. tPSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda biyopsi kararı vermeden önce uygulanan antibiyoterapinin tPSA seviyelerini normal düzeylere düşürdüğü ve bu hastaların bir kısmında biyopsi işleminden vazgeçildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (11,16,20,22).

## MATERYAL VE METOD

Bu şekilde Haziran 2009 ile Kasım 2010 tarihleri arasında polikliniğimize alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve serum tPSA seviyeleri 2,5-10 ng/ml arasında tespit edilen 45-70 yaş arasındaki hastalardan çalışma kriterlerini karşılayan toplam 140 erkek olgu çalışmaya alındı. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde akut veya kronik prostatit bulguları olanlar, daha önceden prostat biopsisi ve/veya cerrahisi öyküsü olanlar, 1.derece akrabalarında prostat kanseri tanısı olanlar, 5-alfa redüktaz tedavisi alanlar, son 1 ay içinde üretral cerrahi işlem geçirenler, kinolon grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olanlar ve rektal muayenesinde nodül, endürasyon veya kanser şüphesi olanlar, idrar tetkikinde pyüri veya bakteriyürisi olanlar ve rezidüel idrar miktarı 100 cc'nin üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bunun dışında PSA seviyelerinde değişiklik yapabilecek ürolojik ve/veya üroloji dışı girişim veya ilaç kullanımı tarifleyen hastalar çalışmaya alınmadı. Alt üriner sistem şikayetleri nedeni ile alfa bloker ve/veya antikolinergik ilaç kullananlardan uygun kriterlere sahip olanlar çalışmaya dahil edildi.

İlk vizitte ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tam idrar tetkiki, tPSA ve sPSA tespiti için serum örneği alındı. Parmakla rektal muayene yapıldı, IPSS, NIH-CPSI ve IIEFF skorları belirlendi. tPSA ve sPSA hastanemizin Biyokimya laboratuvarında MODULAR™ ANALYTICS E170 immunoassay analizer cihazı kullanılarak electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" yöntemi ile ölçüldü. Hastanemizin Radyoloji kliniğinde üriner ultrasonografi ile hastaların üriner sistemi değerlendirildi ve prostat volümü ile işeme sonrası rezidüel idrar miktarı tespit edildi. Ayrıca tüm olguların idrar akım hızları üroflowmetri ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucu çalışma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Olgular sistematik randomizasyon yöntemine göre randomize edilerek iki gruba ayrıldı: birinci gruba 21 gün süreyle antibiyoterapi (levofloksasin 500 mg 1x1 oral) verildi, ikinci gruba ise tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kullanıldı. Üç hafta sonunda tPSA, sPSA, üroflowmetri, IPSS, NIH-CPSI, IIEF testleri ve sorgulamaları yapıldı. On gün sonra tPSA, sPSA değerlerine bakıldı. Takip eden ikinci 10 gün sonra ise tüm olgulardan tekrar tPSA, sPSA değerleri alındı ve aynı gün transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi yapıldı. Biopsiden hemen önce olgulara antibiyotik profilaksisi uygulandı (Gentamisin 160 mg 1x1 intramüsküler). İşlemden sonra levofloksasin (500 mg 1x1 oral) tedavisi başlandı ve biyopsi sonrası 7 gün devam edildi. Biyopsi işlemi, hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken ve biplanar 7,5 MHz'lik transrektal ultrason probu kullanılarak gerçekleştirildi. Jel halindeki vazeline eklenmiş %2'lik lidocain içeren 10 cc'lik preparat ile transrektal olarak yapılan lokal anesteziyi takiben 18-gauge iğne ile sistematik olarak 12 kadrandan prostat biyopsisi alındı. Alınan spesmenlerin patolojik incelemesi hastanemiz patoloji kliniğinde yapıldı. Patoloji sonucu Atipik Küçük Asiner Proliferasyon bulunan hastalara bir ay sonra 20 kor tekrar biyopsi yapıldı. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi saptanan hastalar ise periyodik takibe alındı. Biyopsi esnasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS® for Windows 18.0" yazılımı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrik verilerin ortalamalarının analizinde bağımsız örneklem t testi, parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin değişimi Wilcoxon testi ile test edilmiştir. Oransal verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 140 olgunun yaş ortalaması  $59,62 \pm 6,22$  (45-70) idi. Antibiyoterapi alan ve almayan gruplar yaş, tPSA, sPSA, %sPSA, PSAD, TRPV, Qmax değerleri, IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1: Çalışma gruplarının yaş ve ilk başvurudaki laboratuvar ve klinik değerlerinin karşılaştırılması**

	Grup	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sapma	p değeri
Yaş (yıl)	antibiyoterapi	48	70	59,16	6,33	0,381*
	kontrol	45	70	60,09	6,17	
tPSA (ng/ml)	antibiyoterapi	2,64	9,55	5,31	1,76	0,079**
	kontrol	2,69	8,99	4,95	1,78	
sPSA (ng/ml)	antibiyoterapi	0,07	2,40	0,60	0,98	0,694**
	kontrol	0,36	2,97	0,49	0,61	
%sPSA	antibiyoterapi	2	39	19,03	7,84	0,069**
	kontrol	11	59	22,06	8,70	
PSAD (ng/ml <sup>2</sup> )	antibiyoterapi	0,06	0,49	0,16	0,08	0,054**
	kontrol	0,05	0,36	0,14	0,07	
TRPV (cc)	antibiyoterapi	14	72	36,06	12,86	0,170*
	kontrol	17	100	39,81	18,81	
Qmax (ml/sn)	antibiyoterapi	5	44	14,44	7,01	0,422**
	kontrol	5	44	14,06	7,68	
IPSS	antibiyoterapi	0	33	10,99	8,10	0,068**
	kontrol	2	33	12,79	7,24	
QOL	antibiyoterapi	0	6	2,71	1,50	0,168**
	kontrol	0	6	3,09	1,76	
NIH-CPSI	antibiyoterapi	0	18	10,46	7,98	0,430**
	kontrol	1	17	11,80	7,05	
IIEF	antibiyoterapi	1	29	19,20	9,38	0,092**
	kontrol	2	29	16,84	9,17	

\*t testi \*\*Mann-Whitney U testi

Antibiyoterapi alan başlangıç ve ilk kontrol tPSA, %sPSA ve PSAD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, sonraki kontrol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Kontrol grubunda başlangıç ve tüm kontrol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Hasta gruplarımızdan antibiyoterapi alanlarda bu tedavi sonrası ilk kontrol PSA ve türevlerine ait değerlerin başvuru anındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunurken takip eden diğer kontrollerde bu düşüşün devam etmediği istatistiksel olarak gözlemlendi. Kontrol grubunda ise ilk başvurudan başlayarak kontrollerle devam eden ardışık dört PSA ve türevlerine ait değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı değişmediği saptandı (Tablo 4).

**Tablo 2: Antibiyoterapi alan grupta tPSA, %sPSA ve PSAD değerlerindeki değişimin karşılaştırılması**

			n	p*		n	p*		n	p*
Başlangıç ve 1. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	54	0,001	%sPSA	18	0,003	PSAD	48	0,001
			16			46			12	
			0			6			10	
1. ve 2. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	27	0,319	%sPSA	33	0,113	PSAD	21	0,853
			41			19			31	
			2			18			18	
2. ve 3. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	34	0,654	%sPSA	31	0,252	PSAD	26	0,347
			35			38			30	
			1			1			14	

\*Wilcoxon testi

**Tablo 3: Kontrol grubunda tPSA, %sPSA ve PSAD değerleri değişimin karşılaştırılması**

			n	p*		n	p*		n	p*
Başlangıç ve 1. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	40	0,065	%sPSA	30	0,053	PSAD	37	0,059
			30			33			23	
			0			7			10	
1. ve 2. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	38	0,052	%sPSA	30	0,583	PSAD	35	0,123
			32			32			26	
			0			8			9	
2. ve 3. kontrol değerleri karşılaştırması	Düşen Artan Değişim Yok	tPSA	36	0,819	%sPSA	30	0,085	PSAD	23	0,820
			34			40			30	
			0			0			17	

\* Wilcoxon testi

**Tablo 4: Çalışma gruplarında başlangıç ve kontrol tPSA, %sPSA ve PSAD değerlerinin karşılaştırılması**

	Antibiyoterapi	Kontrol	p*
1. tPSA	5,31 ± 1,76	4,95 ± 1,78	0,079
1. %sPSA	19,03 ± 7,84	22,06 ± 8,70	0,069
1. PSAD	0,16 ± 0,08	0,14 ± 0,07	0,054
2. tPSA	4,69 ± 2,74	4,66 ± 2,06	0,953
2. %sPSA	20,47 ± 8,13	22,59 ± 12,89	0,479
2. PSAD	0,14 ± 0,08	0,13 ± 0,07	0,069
3.tPSA	4,58 ± 1,93	4,43 ± 2,08	0,317
3. %sPSA	20,74 ± 11,76	21,01 ± 11,00	0,642
3.PSAD	0,14 ± 0,06	0,13 ± 0,07	0,292
4.tPSA	4,89 ± 2,43	4,37 ± 1,88	0,137
4. %sPSA	20,49 ± 8,64	21,90 ± 8,51	0,238
4. PSAD	0,15 ± 0,10	0,13 ± 0,06	0,136

\* Mann-Whitney U testi

Antibiyoterapi alan grupta başlangıç ve kontrol Qmax değeri ve IIEF skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken, IPSS, QOL ve NIH-CPSI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda başlangıç ve kontrol parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5-6).

**Tablo 5: Antibiyoterapi alan ve almayan gruplarda Qmax değeri ve IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorlarındaki değişim**

		Antibiyoterapi		Kontrol	
		n	p*	n	p*
Düşen Artan Değişim Yok	Qmax	28	0,158	30	0,201
		42		39	
		0		1	
Düşen Artan Değişim Yok	IPSS	40	0,042	30	0,067
		19		33	
		11		7	
Düşen Artan Değişim Yok	QOL	23	0,023	22	0,066
		12		24	
		35		24	
Düşen Artan Değişim Yok	NIH-CPSI	43	0,001	31	0,140
		16		36	
		11		3	
Düşen Artan Değişim Yok	IIEF	22	0,393	25	0,456
		21		22	
		27		23	

\* Wilcoxon testi

**Tablo 6: Çalışma gruplarında başlangıç ve kontrol Qmax değeri, IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorlarının karşılaştırılması**

	Antibiyoterapi	Kontrol	p*
1. Qmax	14,44 ± 7,01	14,06 ± 7,68	0,422
2. Qmax	15,88 ± 7,35	14,99 ± 7,87	0,272
1. IPSS	10,99 ± 8,10	12,79 ± 7,24	0,068
2. IPSS	9,43 ± 7,95	11,23 ± 7,67	0,057
1. QOL	2,71 ± 1,50	3,09 ± 1,76	0,168
2. QOL	2,29 ± 1,61	2,67 ± 1,73	0,208
1. NIH-CPSI	10,46 ± 7,98	11,80 ± 7,05	0,430
2. NIH-CPSI	8,19 ± 7,45	9,14 ± 7,43	0,057
1. IIEF	19,20 ± 9,38	16,84 ± 9,17	0,092
2. IIEF	18,09 ± 9,98	16,33 ± 9,34	0,246

\* Mann-Whitney U testi

Prostat biyopsisi yapılan bu 140 olgunun 18 tanesinde prostat kanseri, 9 tanesinde ise ASAP saptandı ve ASAP bulunan bu olgulara tekrar biyopsi yapıldı. Tekrar biyopsiler dahil toplam 23 olgumuzda prostat kanseri saptandı. Antibiyoterapi alan grupta 10(%14,3), kontrol grubunda ise 13(%18,6) olguda prostat kanseri saptandı. Her iki gruptaki olgular arasında kanser saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,494). Antibiyoterapi alan grupta olguların yaş ve ilk başvurdaki tPSA, sPSA, %sPSA, PSAD ve TRPV değerlerinin ortalamaları incelendiğinde, prostat kanseri saptanan ve saptanmayan olgular arasında yaş, tPSA ve TRPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken, %sPSA ve PSAD değerlerinin prostat kanseri olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise prostat kanseri olan ve olmayan hastalar arasında; yaş, tPSA, sPSA, %sPSA, PSAD ve TRPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7: Çalışma gruplarında biyopsi sonucuna göre olguların yaş ve ilk başvurdaki değerleri**  
Ortalama ± SS

	Antibiyoterapi			Kontrol		
	PCa VAR	PCa YOK	p*	PCa VAR	PCa YOK	p*
Yaş	60,7 ± 13,2	58,9 ± 12,6	0,406	62,2 ± 14,4	59,5 ± 11,6	0,862
1. tPSA	5,78 ± 3,98	5,24 ± 3,47	0,92	5,09 ± 2,20	4,92 ± 3,42	0,082
1. %sPSA	19,40 ± 19,6	18,97 ± 15,14	0,017	18,38 ± 15,34	22,89 ± 17,54	0,193
1. PSAD	0,19 ± 0,12	0,15 ± 0,15	0,034	0,16 ± 0,14	0,13 ± 0,12	0,229
TRPV	37,2 ± 12,8	28,8 ± 11,01	0,401	34,46 ± 32,9	41,03 ± 38,4	0,06

\* Mann-Whitney U testi

Antibiyoterapi alan grubun takip sırasında PSA ve türevleri incelendiğinde, prostat kanseri olmayan hasta grubunda tPSA ve PSAD'deki düşüş ortalamasının kanser olanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu (p=0,007 ve p=0,015), %sPSA'nın ise her iki grupta da anlamlı olarak değişmediği ve birbirine benzer olduğu görüldü (Tablo 8). Kontrol grubunda ise hem prostat kanserli hem de benign patolojili olgularda, başlangıç ve ilk kontrol değerleri arasında ortalama PSA ve türevleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 8: Antibiyoterapi grubunda biyopsi sonucuna göre olguların ortalama PSA değerleri**  
Ortalama  $\pm$  SS

	PCa VAR			PCa YOK		
	Başlangıç	İlk kontrol	p*	Başlangıç	İlk kontrol	p*
tPSA	5,78 $\pm$ 3,98	5,13 $\pm$ 3,64	0,315	5,24 $\pm$ 3,47	4,62 $\pm$ 5,72	0,007
%sPSA	19,40 $\pm$ 19,6	18,8 $\pm$ 18,62	0,971	18,97 $\pm$ 15,14	20,75 $\pm$ 15,92	0,382
PSAD	0,19 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,12	0,579	0,15 $\pm$ 0,15	0,13 $\pm$ 0,15	0,015

\* Mann-Whitney U testi

**Tablo 9: Kontrol grubunda biyopsi sonucuna göre olguların ortalama PSA değerleri**  
Ortalama  $\pm$  SS

	PCa VAR			PCa YOK		
	Başlangıç	İlk kontrol	p*	Başlangıç	İlk kontrol	p*
tPSA	5,09 $\pm$ 2,20	4,60 $\pm$ 4,46	0,545	4,92 $\pm$ 3,42	4,68 $\pm$ 4,08	0,165
%sPSA	18,38 $\pm$ 15,34	24,31 $\pm$ 41,74	0,579	22,89 $\pm$ 17,54	22,19 $\pm$ 21,04	0,456
PSAD	0,16 $\pm$ 0,14	0,14 $\pm$ 0,14	0,362	0,13 $\pm$ 0,12	0,13 $\pm$ 0,13	0,557

\* Mann-Whitney U testi

Başlangıç tPSA değerlerinin ilk kontrol tPSA değerlerine göre değişim yönü incelendiğinde, kanser saptanan hastalarda antibiyoterapi sonrası tPSA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmediği saptandı. Bunun yanında antibiyoterapi sonrası kontrol tPSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına inen veya %50'den fazla düşüş gösteren hastalarda tPSA yüksekliğinin maligniteye bağlı olmadığı görüldü. Diğer taraftan antibiyoterapi sonrası %sPSA ve PSAD değerleri incelendiğinde, kanser saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, kanser saptanmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değişim oldu, %sPSA'nın yükseldiği ve PSAD değerinin düştüğü saptandı. Kontrol grubunda ise beklendiği üzere ikinci PSA ve türevleri, kanser saptanan ve saptanmayanlarda benzerdi ve anlamlı değişim gözlenmedi (Tablo10-12).

**Tablo 10: Gruplarda tPSA değerlerinin değişim yönü açısından patoloji sonucuna göre dağılımı**

Prostat kanseri	Antibiyoterapi alan grup			Kontrol grubu		
	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*
Yok	1. tPSA > 2. tPSA	46	0,001	1. tPSA > 2. tPSA	33	0,120
	1. tPSA < 2. tPSA	14		1. tPSA < 2. tPSA	24	
	1. tPSA = 2. tPSA	0		1. tPSA = 2. tPSA	0	
Var	1. tPSA > 2. tPSA	8	0,047	1. tPSA > 2. tPSA	7	0,279
	1. tPSA < 2. tPSA	2		1. tPSA < 2. tPSA	6	
	1. tPSA = 2. tPSA	0		1. tPSA = 2. tPSA	0	

\* Wilcoxon testi

**Tablo 11: Gruplarda %sPSA'nın değişim yönü açısından patoloji sonucuna göre dağılımı**

Prostat kanseri	Antibiyoterapi alan grup			Kontrol grubu		
	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*
Yok	1. %sPSA > 2. %sPSA	14	0,002	1. %sPSA > 2. %sPSA	25	0,439
	1. %sPSA < 2. %sPSA	40		1. %sPSA < 2. %sPSA	25	
	1. %sPSA = 2. %sPSA	6		1. %sPSA = 2. %sPSA	7	
Var	1. %sPSA > 2. %sPSA	4	0,718	1. %sPSA > 2. %sPSA	5	0,279
	1. %sPSA < 2. %sPSA	6		1. %sPSA < 2. %sPSA	8	
	1. %sPSA = 2. %sPSA	0		1. %sPSA = 2. %sPSA	0	

\* Wilcoxon testi

**Tablo 12: Gruplarda PSAD değerlerinin değişim yönü açısından patoloji sonucuna göre dağılımı**

Prostat kanseri	Antibiyoterapi alan grup			Kontrol grubu		
	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*	Ölçümler arası değişim yönü	n	p*
Yok	1. PSAD > 2. PSAD	42	0,001	1. PSAD > 2. PSAD	29	0,200
	1. PSAD < 2. PSAD	11		1. PSAD < 2. PSAD	18	
	1. PSAD = 2. PSAD	6		1. PSAD = 2. PSAD	0	
Var	1. PSAD > 2. PSAD	6	0,201	1. PSAD > 2. PSAD	8	0,114
	1. PSAD < 2. PSAD	1		1. PSAD < 2. PSAD	5	
	1. PSAD = 2. PSAD	3		1. PSAD = 2. PSAD	0	

\* Wilcoxon testi

Olgular başlangıç tPSA değerleri göz önüne alınarak iki alt gruba ayrıldı: Grup A; 2,5-4,0 ng/ml, Grup B; 4,01-10,0 ng/ml. Başlangıç değerlerine göre antibiyoterapi kolunda Grup 1A'da 13 olgu, Grup 1B'de 57 olgu varken antibiyoterapi sonrası bu dağılım sırasıyla 23 (Grup 1A) ve 37 (Grup 1B) olarak değiştirdi. Sekiz olgunun antibiyoterapi sonrası tPSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına indi, 2 olgunun tPSA değeri 10 ng/ml'nin üzerine çıktı. Kontrol grubunda ise başlangıçta Grup 2A'da 27 olgu, Grup 2B'de 43 olgu varken sonrasında bu dağılım sırasıyla 31 (Grup 2A) ve 34 (Grup 2B) olarak değiştirdi. Üç olgunun tPSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına indi, 2 olgunun tPSA değeri 10 ng/ml'nin üzerine çıktı (Tablo 13). Kontrol grubunda 2. tPSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına düşen 3 olgudan 1'inde prostat kanseri saptanırken, antibiyoterapi alan grupta ise 8 olgudan hiçbirinde prostat kanseri saptanmadı ve bu 8 olgunun ortalama yaşları 55 ve tPSA değerindeki azalma oranı %57,4 olarak bulundu.

**Tablo 13: Çalışma gruplarında tPSA değerlerine göre oluşturulan grupların dağılımı**

tPSA	Antibiyoterapi		Kontrol	
	1. tPSA (n=70)	2. tPSA (n=70)	1. tPSA (n=70)	2. tPSA (n=70)
<2,5	0	8	0	3
2,5 - 4,0	13	23	27	31
4,01 - 10,0	57	37	43	34
>10,01	0	2	0	2



Çalışmaya alınan ve tPSA seviyesi 2,5-10 ng/ml arasında olan 140 olgunun hepsinden prostat biyopsisi alındı. Bu olguların tekrar biyopsiler dahil toplam 23'ünde prostat kanseri saptandı. Aynı hasta grubu başlangıç tPSA değerlerine göre yeniden değerlendirilip biyopsi için eşik değer 4 ng/ml olarak kabul edilseydi, hastalardan 100'nün bu kapsama girdiği ve 17'sinde prostat kanseri olduğu tespit edilecekti. Dolayısıyla tPSA eşik değerinin 2,5 ng/ml'e indirilmesiyle yapılmak durumunda kalınan 40 fazla prostat biyopsisi sonucunda 6 prostat kanseri tespit edildi ve prostat kanseri tanısında %35'lik artış sağlandı. Buna karşılık bu artışı sağlamaya yönelik olarak biyopsi sayısında %40'lık artış gerekti.

Prostat kanseri saptanan olguların Qmax değeri, IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorları incelendiğinde; antibiyoterapi ile Qmax değerinde artış sağlanırken IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14: Prostat kanseri saptanan olgularda gruplara göre Qmax değeri, IPSS, QOL, NIH-CPSI ve IIEF skorlarındaki değişim**

		Antibiyoterapi (n=10)		Kontrol (n=13)	
		n	p*	n	p*
Düşen Artan Değişim Yok	Qmax	1	0,025	4	0,463
		9			
		0			
Düşen Artan Değişim Yok	IPSS	3	0,932	4	0,858
		4			
		3			
Düşen Artan Değişim Yok	QOL	2	1	5	0,196
		3			
		5			
Düşen Artan Değişim Yok	NIH-CPSI	6	0,058	4	0,477
		2			
		2			
Düşen Artan Değişim Yok	IIEF	6	0,125	6	0,135
		1			
		3			

\*Wilcoxon testi

## TARTIŞMA

Serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20'sinde serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den düşüktür (17). Bu nedenle günümüzde bu eşik değer 2,5 ng/ml'ye düşürülme eğilimindedir. Diğer taraftan, günlük üroloji kliniğinde serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan ve prostat kanseri riski taşıyan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık %25 olması PSA'nın bu konudaki özgüllüğünü düşürmekte ve PSA'yı arttırabilecek durumlara dikkat edilmesini gerektirmektedir. Prostat kanseri dışında PSA artışına neden olan benign durumların öngörülebilmesi, PSA değerinde daha doğru değerlendirme yapılmasını ve biyopsi kararı vermede PSA'nın daha isabetli kullanımını sağlayacaktır.

Prostatektomi sonrası patoloji raporlarında, klinik olarak prostatiti düşündüren spesifik semptomları bulunmayan ve prostatit tanısı konulmayan pek çok hastada histolojik olarak prostatit bulguları yaygın olarak görülmektedir. PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi alınan ve prostat kanseri tespit edilmeyen pekçok olguda da patolojik incelemede inflamasyon varlığı belirtilmiştir (19). PSA yükselmesinde prostat dokusundaki inflamasyonun ve buna bağlı sekretuar kanallardaki bazal membran bütünlüğündeki bozulmanın rolü olduğu bilinmektedir (8,18). Buna karşın Kwak ve arkadaşları prostatik inflamasyonun serum PSA değeri üzerine etkili olmadığını öne sürmüşlerdir (26). Nadler ve arkadaşları, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda tPSA değerinde minimal artış görülebileceğini ve saptanan PSA değerinin yüksek bulunması halinde bu hastalara prostat kanseri açısından ileri tetkik yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır (27). Buna rağmen güncel üroloji pratiğinde de alışıldığı üzere asemptomatik olsa bile yüksek PSA'sı olan hastalarda biyopsi kararı vermeden önce PSA'nın tekrarlanması yaygın olarak kabul gören bir davranıştır. Bunda önemli bir etmen transrektal biyopsi gibi hasta için rahatsızlık verici ve potansiyel komplikasyonları olan bir işlemi daha sağlam bir PSA zeminine oturtmaktır. Bunun yanı sıra kronik veya subakut bakteriyel/abakteriyel prostatit bulgularının BPH bulguları ile ayırımının net olarak yapılamaması ve bazen üst üste binmesi klinisyeni bu konuda önlem almaya, dolayısıyla "PSA'yı enfeksiyon etkisinden kurtararak, antibiyotik tedavisi ile normalleştirme"ye itmektedir. Üroloji hekimlerinin bu davranış şekli literatürde çeşitli çalışmalarla irdelenmiş ve hasta gruplarında antibiyotik tedavisinin PSA düzeyine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda PSA değerlerinde düşüş sağlansa da bunun biyopsi kararına olan etkisi konusunda net bir görüş birliği sağlanamamıştır (11,22,27). Bundan yola çıkarak daha önce yapılmamış bir şekilde prospektif, randomize ve kontrollü araştırmamız yürütülmüştür.

Prostat biyopsisi kararı vermeden önce hastalara uygulanan antibiyoterapinin tPSA seviyelerini düşürdüğü ve bu hastalardan tPSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşenlerden biyopsi işleminden vazgeçildiğini gösteren bazı çalışmalar vardır (11,16,20,21). Her ne kadar bu çalışmaları destekler biçimde antibiyoterapi sonrası tPSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşenlerde yapılan biyopsilerde kanser saptanmamış (12,22,30,32) olsa da bilinmelidir ki tPSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerin %15'inde prostat kanseri tespit edilmiştir (30).

Asemptomatik prostatitli hastalarda antibiyoterapinin rolü üzerine yakın zamanda bazı çalışmalar yapılmıştır (11,12,16,22,25,30,32). Kontrol grubu olmayan bu çalışmaların çoğunda prostatik inflamasyonu varlığını belirlemek amacıyla EPS (expressed prostatic secretion) ve VB3 (voiding bladder 3) testleri kullanılmıştır. Günlük üroloji pratiğinde bu testlerin kullanılabilirliğinin güç olması nedeniyle Serretta ve arkadaşları ile Baltacı ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi biz de çalışmamızda bu testleri kullanmaksızın, klinik olarak prostatizm şikayetleri olmayan, rektal muayenesinde kanser şüphesi, endüryasyon veya nodül bulgusu olmayan, idrar tahlili normal olan ve tPSA değeri 2,5-10 ng/ml arasında olan 140 olguyu randomize olarak iki gruba ayırdık.

Literatürdeki antibiyotik tedavisi çalışmalarında PSA değerlerinde %7,1-%43 arasında düşme olduğu tespit edilmiştir (11,12,22,24,25,32). Bu düşüşün antibiyotik tedavisinin inflamasyona etkisinden dolayı olabileceği gibi, erkeklerdeki diurnal biyolojik dalgalanmalara da bağlı olabilir (28). Normal popülasyon tarama çalışmasında da PSA değerinde %10 ile %20 arasında fizyolojik dalgalanma saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak antibiyoterapi vermeyip takip edilen hastalar da mevcuttu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, antibiyoterapinin PSA değerindeki bu azaltıcı (ortalama %22,7 karşı %5,9) etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Yani PSA azalması diurnal oynamaya değil olası antibiyoterapiye bağlıdır.

Bulbul ve arkadaşlarının rektal muayenesi normal, alt üriner sistem semptomları olan ve yüksek PSA seviyesi (5,0-28,5 ng/ml) bulunan 48 hastaya iki hafta süre ile siprofloksasin tedavisi verdikleri çalışmada; olguların %52'sinde (n=25) PSA seviyesinde düşüş (ortalama %42) saptamışlar ve bu olgulara biyopsi yapılmasından vazgeçildiğini rapor etmişlerdir. PSA değerinde düşüş saptanmayan 23 hastanın 9'unda prostat kanseri tespit etmişler (16). Bu çalışmada PSA değerinde düşüş saptanan olgulardan biyopsi alınmaması antibiyotik tedavisinin biyopsi sayısını azaltırken prostat kanseri tanı oranında azalma yapıp yapmadığına dair sağlıklı bilgi vermemektedir.

Kobayashi ve arkadaşlarının asemptomatik, yüksek PSA değerleri olan, prostatik sekresyon incelenmesi ile prostatit tanısı konan ve antibiyotik tedavisi uyguladıkları 51 hastadan oluşan çalışmada; 15 (%30) olguda tedaviye cevap alınmış ve PSA değerlerinde %20'den fazla düşüş saptanmıştı. Buna dayanarak yazarlar subklinik prostatik inflamasyonun PSA yükselmesine potansiyel katkı sağladığını ve antibiyotik tedavisi sonrası PSA değerlerinde anlamlı düşüş saptananlarda gözlem tedavisinin alternatif olabileceğini önermişlerdir (30). Halbuki bu çalışmada hasta sayısının az olması ve tüm hastalara biyopsi yapılmamasından dolayı antibiyotik tedavisinden sonra PSA değeri düşen hastalarda biyopsi yapmadan takip etme konusunda güvenilir bir öneri verememektedir. Bizim çalışmamızda ise hasta sayısı yeterli olup, tüm hastalara da biyopsi yapıp, patolojik tanı konduğundan bu çalışmanın handikaplarını taşımamaktadır.

Bozeman ve arkadaşlarının çalışmasında tPSA seviyesi 4 ng/ml üzerinde olan ve prostatik sekresyon incelenmesi ile kronik prostatit tanısı konmuş 95 hastaya 4 haftalık antibiyotik (kinolon/trimetoprim-sulfometaksazol/doksisiklin) ve antiinflamatuvar tedavi vermişlerdi. Tedavi bitiminden 2 ay sonra yapılan PSA kontrollerinde ortalama %36,4 azalma olduğu, hastaların 44'ünde (%46,3) tPSA seviyesinin 4 ng/ml'nin altına düştüğü (ortalama %64,5) saptanarak bu hastalara biyopsi yapılmasından vazgeçildiğini belirtti. tPSA seviyesi 4 ng/ml'nin üzerinde kalan 51 (%53,7) hastada, PSA değerlerinde antibiyoterapi öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında anlamlı olmayan %20,2 düşüş saptanmış ve bu hastalara yapılan altı kadran prostat biyopsilerinin patolojik incelemesi sonucunda 37'sinde kronik inflamasyon, 13'ünde (%25,5) prostat kanseri ve 1 tanesinde BPH tespit edilmiştir. PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşüp biyopsiden vazgeçilen 44 hastanın ortalama 11 aylık takip süresi sonunda 19 hastada PSA'da artış gözlemlenmezken, 25 hastada PSA değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %4,5'lük artış saptanmış ve biyopsi yapılmasına gerek duyulmamıştır (11). Bu çalışmamada da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen olgulardan biyopsi alınmaması, antibiyotik tedavisiyle PSA düşüşünün biyopsi sayına ve dolayısıyla prostat kanseri tanısına olan etkisini gösterme açısından eksiklik oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda olgularımızın patoloji sonuçları incelendiğinde antibiyotik alan olguların %38,6'sında (n=27) prostatit, %47,1'inde (n=33) BPH ve %14,3'ünde (n=10) prostat kanseri saptandı. Kontrol grubunda ise olguların %35,7'sinde (n=25) prostatit, %45,7'sinde (n=32) BPH ve %18,6'sında (n=13) prostat kanseri saptandı. Bu patolojik dağılım literatürde genel olarak PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerde rastlanılan patoloji dağılım oranlarına benzerdir (8,9,13,26). Yukarıdaki çalışmadan farklı

olarak bizim çalışmamızda antibiyoterapi sonrası prostat kanseri saptanma oranı PSA eşik değerlerine göre sırası ile PSA  $\geq$  2,5 ng/ml için %16,1 (10/62), PSA  $\geq$  4 ng/ml için %12,8 (5/39) olarak bulundu. Bu çalışmada ise kısıtlayıcı bir unsur olarak PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen hastalara biyopsi yapılmamıştı. Dolayısıyla bu gruptaki prostat kanseri oranları belli değildi. Bizim çalışmamızda ise antibiyoterapi sonrası PSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına düşen hasta grubuna da (n=8) biyopsi yapıldı fakat kansere rastlanılmadı.

Kaygısız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan 48 hasta EPS sonuca göre prostatit saptanan (n=25) ve saptanmayan (n=23) iki gruba ayrılmış, her iki gruba da 3 haftalık ofloksasin tedavisi verilmiş ve PSA değişimi ile birlikte 10 kor yapılan biyopsi sonuçları histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Verilen tedavi sonrası her iki grupta da PSA'nın benzer ve anlamlı düzeyde düştüğü tespit edilmiştir. Prostat biyopsisi yapılmasını kabul etmeyen 10 hasta dışındaki 38 hastanın 4'ünde (%10,5) prostat kanseri tespit edilmiş ve bunların hepsinde PSA değerleri antibiyoterapiye rağmen 4 ng/ml'nin üzerinde seyretmiştir. EPS sonucu ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında; EPS sonucu prostatit tanısı konanlarda %20 oranında ve EPS sonucu negatif olanlarda %16,7 oranında biyopside inflamasyon saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada yazarlar kanıtlanmış prostatit tanısı olsa da antibiyotik tedavisi sonrası PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde devam eden hastaların PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşenlere göre daha yüksek risk altında olduğunu belirtmişler, fakat bununla birlikte PSA değeri gri zonda ve rektal muayenesi normal olan hastalara biyopsi kararı vermeden önce 3 haftalık antibiyotik tedavisi verilmesini önermişlerdir (22). Bu çalışmada EPS sonucu ile biyopsi sonuçlarının düşük derecede uyumluluk göstermesi, hasta sayısının az olması, her hastadan biyopsi alınmaması ve biyopsi yapılanlarda literatürdeki PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olanlarda kanser saptanma oranından daha az olması çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.

Karazanashvili ve Managazde tarafından yapılan çalışmada; tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında, rektal muayene bulgusu doğal olan ve prostatik sekresyon incelemesi ile kronik prostatit tanısı konan 61 hastaya 2 haftalık spesifik antibiyotik tedavisi uygulanmış, hastaların %80'inde (n=49) PSA düşüşü sağlanırken, hastaların %60'ında (n=37) tPSA değeri 4 ng/ml'nin altına kadar gerilediği görüldü. Ortalama %43 düzeyinde (%7-%90) PSA düşüşü saptanan 49 hastaya yapılan altı kadran biyopsilerde hastaların %94'ünde (n=46) prostatit ve %6'sında (n=3) prostat kanseri saptanmışken, PSA değerinde düşüş görülmeyen 12 hastanın %83'ünde (n=10) prostat kanseri saptanmıştır (12). Söz konusu çalışmayla ilgili olarak kültür ve/veya mikroskopik inceleme ile kanıtlanmış prostatit tanısı olan ve histolojik olarak da prostatit bulgularının yaygın olan vakalarda 2 haftalık tedavinin bu bulguları gidermede yetersiz ve patolojik değerlendirme yapmak için erken olduğunu düşündürmektedir.

Serreta ve arkadaşlarının klinik olarak asemptomatik, rektal muayenesi normal, idrar yolu enfeksiyonu olmayan ve tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan 99 hastaya 3 haftalık siprofloksasin tedavisi verdikleri çalışmada, hastaların %59,6'sında (n=59) PSA değerlerinde düşüş (ortalama %22) ve %41,4'ünde (n=40) artış saptanmıştı. Prostat biyopsisi sonuçları incelendiğinde PSA'sı düşen hastaların %20,3'ünde (n=12) ve artan hastaların ise %40'ında (n=16) prostat kanseri görülürken, PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen 9 (%8,1) hastanın hiçbirinde malignite saptanmamıştı. Sonuç olarak antibiyotik tedavisi sonrası PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen veya başlangıç değerine göre %50'den fazla azalma olanlarda biyopsi yapılmadan takip edilebileceğini önermişlerdir (32). Daha önceden biyopsi yapılan hastaların dahil edilmesi, transrektal ultrasonografide şüpheli alanları olan hastaların varlığı ve biyopside kor sayısında (12-21 kor) farklılık olmasına bağlı olarak heterojen bir çalışma grubunda yürütülmesi çalışmanın kısıtlayıcı yönüdür. Bizim çalışmamızda antibiyoterapi grubunda PSA'sı düşen 54 (%77,1) hastanın %14,8'inde (n=8) ve artan 16 (%32,9) hastanın ise %12,4'de (n=2) kanser saptandı.

Baltacı ve arkadaşlarının klinik olarak prostatit semptomları olmayan, rektal muayenesi normal, tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan ve 3 haftalık antibiyoterapi uyguladıkları 100 hastalık çalışmasında ise tedavi sonrası tPSA değerinde %7,15 oranında düşüş saptamışlardı. tPSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen 17 hastanın 5'inde (%29,4) prostat kanseri bulunmuş. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler baz alındığında prostat kanseri saptanmayan olgularda antibiyoterapiden sonra tPSA ve PSAD değerlerinde anlamlı düşme saptanırken, kanser saptanan hastalarda ise bu düşüşün olmadığı belirtilmiş. Antibiyotik tedavisinin PSA değerlerindeki değişimin farkı incelendiğinde ise prostat kanseri saptanan ve saptanmayan olgularda tPSA ve PSAD değerlerinde anlamlı fark bulunmazken, kanser saptananlarda %sPSA'da belirgin azalma olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmacılar antibiyotik tedavisi sonrası PSA değerlerinde düşme olmasının prostat kanser riskini ortadan kaldırmayacağını öne sürerek, prostatit bulguları olmayan ve yüksek PSA değeri olan olgulara antibiyoterapi verilmesini önermemektedir (25).

Yukarıdaki çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda kontrol PSA değerlerindeki değişime bakmaksızın tüm hastalardan biyopsi alındı ve antibiyoterapi grubunda 70 olgunun 10'unda (%14,3), kontrol grubunda 70 olgunun 13'ünde (%18,6) olmak üzere toplamda 140 olgunun 23'ünde (%16,4) prostat kanseri saptandı. Her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Antibiyoterapi verilen grupta ilk kontrol PSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına düşenlerde (n=8) veya başlangıç PSA değerinden %50'den fazla düşüş gösterenlerde (n=8) prostat kanseri saptanmadı. Bununla birlikte kontrol grubunda hiçbir hastada %50'den fazla düşüş olmadı, 3 hastada ise PSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına düştü ve bunlardan 1 tanesinde (düşüş oranı %22) prostat kanseri saptandı. Prostat biyopsisi için eşik değer 2,5 ng/ml olarak alındığında antibiyoterapi grubunda tedavi sonrası 8 (%11,4) hasta için eşik değere bağlı olarak biyopsi gereksinimi kalmamıştı ve çalışmanın devamında yapılan biyopsilerde bu hastaların hiçbirinde prostat kanseri saptanmadı. Yine biyopsi için eşik değer 2,5 ng/ml olarak alındığında kontrol grubunda 3 hastaya biyopsi kapsamından çıkmıştı (%4,2) ama bu hastalardan 1 tanesinde prostat kanseri saptandı. Bu grupta PSA değeri 2,5 ng/ml'nin altına düşen 3 hastanın 1'inde prostat kanseri saptanması, literatürde 2,5 ng/ml'nin altında %15 prostat kanseri olduğu bilgisiyle uyumlu olup, bu hasta alt grubun antibiyotik alan gruptaki eşleniği ile farkı düşüş yüzdelerinin oldukça kısıtlı kalmasıdır (%21'e karşı %57).

Literatürdeki çalışmalarda antibiyoterapinin %sPSA'ya etkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Serretta ve arkadaşları, antibiyoterapi sonrası ortalama %sPSA'da ve patoloji sonucu prostat kanseri saptanan ve saptanmayan hastalarda ortalama sPSA/tPSA oranları arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlar (32). Kaygısız ve arkadaşları ile Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise antibiyotik tedavisi sonrası %sPSA'da artış olduğunu saptamışlar (22). Baltacı ve arkadaşlarının çalışmalarında ise antibiyoterapiden sonra %sPSA'da anlamlı artış saptanmışken, patoloji sonucu göre prostat kanseri kanser saptananlarda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama %sPSA'da anlamlı fark saptanmamıştır. Antibiyoterapi öncesi ve sonrası %sPSA değişim farkı incelendiğinde, prostat kanseri saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha fazla olduğu tespit etmişlerdir (24). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında antibiyotik tedavisi sonrası %sPSA'da anlamlı bir artış olduğu saptandı. Ortalama sPSA/tPSA oranları değerlendirildiğinde, antibiyoterapi grubunda patoloji sonucunda prostat kanseri saptanan ve saptanmayan olgularda %sPSA'da antibiyotik tedavisiyle anlamlı fark görülmedi. Bu durum geriye dönük olarak incelendiğinde antibiyoterapi alan grupta prostat kanseri olan ve olmayan hastaların başlangıçta sPSA/tPSA oranlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Wilcoxon testi ile yapılan sPSA/tPSA oranlarının değişim yönü incelendiğinde; antibiyotik tedavisi alan grupta patoloji sonucu prostat kanseri saptanmayanlarda saptananlara göre %sPSA'da anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Dolayısıyla antibiyoterapi sonrası tPSA

oranında düşme olmakla birlikte %sPSAsında anlamlı artış görülmeyen hastaların malignite açısından riski bu oranın arttığı hasta grubuna göre daha fazla gibi görünmektedir. Literatürde tPSA değeri 2,5-10 ng/ml arasında olan hastalarda biyopsi kararı vermede %sPSA için %14-25 arası eşik değerler kabul edilmektedir (5,7,17). Çalışmamızda %sPSA için hasta sayısının azlığından dolayı net bir eşik değer verilememektedir. Yine de tüm çalışma grubu incelendiğinde kanser saptanan ve saptanmayanlarda ortalama sPSA/tPSA oranları birbirine benzer bulunması (%21) ve %sPSAnın total PSA değerine üzerine çok fazla katkı yapmadığı kanısı uyandırmaktadır. Bu bulgulara göre %sPSAnın klinik pratikte kullanılabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SONUÇ**

## KAYNAKLAR

- 1) Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1999. CA. Cancer J Clin, 49: 8,1999.
- 2) Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. J Urol, 162: 293,1999.
- 3) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al: Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. 11. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 141: 1076, 1989.
- 4) Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al: A complex between prostate specific antigen and al-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res, 51: 222, 1991.
- 5) Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology, -suppl. , 48: 55, 1996.
- 6) Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Braver MK, Thiel R: Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. Urology, 46: 187, 1995.
- 7) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, 274 1214, 1995.
- 8) 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: 407-413.
- 9) Morote J, Lopez M, Encabo G, Torres IM: Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. Eur Urol 2000; 37: 537-540.
- 10) 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: 1301-1304.
- 11) Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD: Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol 2002; 167: 1723-1726.
- 12) Karazanashvili G, Managadze L: Prostate-specific antigen value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious result of digital rectal examination. Eur Urol 2001; 39: 538-543.
- 13) Carver BS, Caleb BB, Williams BJ, Venable DD: The prevalence of men with national institutes of health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. J Urol 2003; 169: 589-591.
- 14) Yaman O, Gogus C, Tulunay O, Tokatli Z, Ozden E: Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. Urol Int. 2003; 71(2): 160-4.
- 15) Catalona WJ, Ricie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Result of a multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 1994; 151: 1283-1290.
- 16) Bulbul MA, Wassan W, Hijaz A, Shaar A: The effect of antibiotics on elevated serum prostate-specific antigen in patients with urinary symptoms and negative digital rectal

examination: a pilot study. *J Med Liban* 2002; 50: 23-25.

17) 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* 277: 1452-5, 1997.

18) Brawn PN, Speights VO, Kuhl D, Riggs M, Spiekerman M, McCord RG, Coffield KS, Stewart DT, Lind ML: Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign whole prostates. *Cancer* 1991; 68: 1592-1595.

19) Socher S, O'Leary MP, Richie JP, Loughlin KR, Kumar S, Descotes JL: Prevalence of prostatitis in men undergoing biopsy for elevated PSA or abnormal digital rectal exam. *J Urol* 1996; 155: 457A.

20) 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.

21) 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.

22) Kaygisiz O, Ugurlu O, Kosan M, Inal G, Ozturk B, Cetinkaya M. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; 9(3): 235-8. Epub 2006 May 23.

23) Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Prostate spesific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004; 63: 316.

24) Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM and Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005; 174: 161.

25) Baltacı S, Süer E, Haliloğlu AH, Gökçe Mİ, Elhan AH, Bedük Y: Effectiveness of Antibiotic Given to Asymptomatic Men for an Increased Prostate Specific Antigen. *J Urol* 2009; 181: 128-132.

26) Kwak C, Ku JH, Kim T, Park DW, Choi KY, Lee E ve et al. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA lewel in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urol* 2003; 62: 854.

27) Nadler RB, Collins MM, Propetrt KJ, Mikolajczyk SD, Knauss JS and Landis JR. Prostate specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol* 2006; 67: 337.

28) Zhang L, Loblaw A and Klotz L: Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 2006; 176: 1392.

29) Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, Chen Z and Stamey TA. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate specific antigen in 814 men from a screening population. *Urol* 1996; 47: 343.

30) Kobayashi M, Nukui A and Morita T. Serum PSA percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int* 2008; 80: 186.

31) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < or =4,0 ng per milliliter *N Engl J Med* 2004; 350: 2239.

32) Serretta V, Catanese A, Daricello G, R Liotta, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer and Prostate Diseases* 2008; 11: 148-152.