

20283

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BCG İMMUNOTERAPİSİ SONUCU GELİŞEN  
GRANÜLOMATÖZ PROSTATİT**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NİHAT SATAR**

**ADANA 1991**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

## İÇİNDEKİLER

---

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	16
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ.....	37
ÖZET.....	38
KAYNAKLAR.....	39

## GİRİŞ VE AMAÇ

Granüloamatöz prostatitis prostatın sık görülmeyen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Ancak transizyonel hücreli süperfisyal mesane karsinomunun intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin önde gelen komplikasyonlarından birisidir.

1943 yılında Tanner ve Mc.Donald etyolojisi bilinmeyen tüberküloz, sifiliz ve mikozis gibi spesifik granüloamatöz infeksiyonlardan ayrı olarak inflamatuvar granüloamatöz prostatiti tanımladılar ( 34 ). 1950 yılında ise, Symmers bunu sebebi bilinen granüloamatöz prostatitlerden ayırdı ve non-spesifik granüloamatöz prostatit şeklinde klasifiye etti ( 33 ).

Intravezikal bacillus Calmette-Guerin mesanenin rekürren transizyonel hücreli karsinomunun intravezikal tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu tedavinin komplikasyon ve yan tesirleri en iyi Lamm ve arkadaşlarınca tanımlanmıştır. Bu

komplikasyonlara granülomatöz prostatit de dahildir ( 14 ).

Granülomatöz prostatitin gerçek insidansını saptamak zordur. Oates ve arkadaşları intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisi alan 32 transizyonel hücreli karsinomlu hastada klinik endikasyon koydukları 13 vakaya prostat biopsisi ve/veya iğne aspirasyonu yapmışlar, bu vakaların 13'ünde de granülomatöz prostatit tespit etmişlerdir ( 23 ).

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 1987 yılı şubat ayından itibaren süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalara intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi uygulanmaktadır.

Biz de bu çalışma ile bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi alan süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalardaki granülomatöz prostatit görülme sıklığını bulmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Granüloamatöz prostatit kronik inflamatuvar bir hastalık olup spesifik ve non-spesifik olmak üzere 2 ana grupta incelenebilir. Spesifik granüloamatöz prostatitler tüberküloz prostatit, parazitik prostatit, mikotik prostatit olmak üzere 3 ana bölümde tetkik edilebilir.

### 1-SPEŞİFİK GRANÜLOMATÖZ PROSTATİTLER

#### A)Tüberküloz Prostatit:

Miliyer tüberkülozun sekeli olarak gelişen granüloamatöz prostatittir. Prostat tüberkülozu oldukça nadir görülmektedir. Birçok vakada teşhis patoloji tarafından ve transüretal

rezeksiyondan sonra konur. Çok nadir olarak akut fulminan vakalarda hastalığın hızlı seyrine ve komplikasyonuna bağlı olarak perineal sinüse açılabilir ( 28 ).

Enfeksiyonun yayılma yolu böbreklerdeki gibi hematojen yolla olur. İlerlemiş lezyonlarda doku tahribatına bağlı olarak semen volümünde azalma teşhise yardım etmek için bir bulgu olabilir ( 15 ). Rektal tuşede gland nodüller, hassas ve sert olarak ele gelir. Nadiren büyümüştür. Yumuşak bölgeler genelde palpe edilmez.

Genital tüberkülozun erkekten kadına geçişi çok nadirdir. Lattimer ve çalışma arkadaşları literatürde sadece cinsel yolla geçen 8 vaka bulabilmişlerdir. Bu bir sürprizdir. Çünkü bir genital tüberkülozlu erkeğin semeninde mycobacterium tüberkülozis basili vardır. Fakat bu durum batılı ülkeler için geçerlidir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde eğer bayanda ağırlı inguinal lenfadenomegali varsa seksüel partnerinde genital tüberküloz aranmalıdır.

Prostat glandında granülomatöz lezyon mesane çıkışı obstrüksiyonu tedavisi için yapılan transüretal rezeksiyon veya biopsi spesimenlerinin histolojik olarak %1'ini oluşturur. Granülomatöz lezyon fokal veya diffüz ve prostatın transüretal rezeksiyonu ve/veya gram negatif basil enfeksiyonu neticesi oluşabilir. Genel olarak tüberkülozis veya blastomikozis gibi infeksiyonlara bağlı granülomatöz durumlar (%97) Wegener granülomatosis, Sarkoidosis, The Churg-Strauss Sendromu gibi sistemik granülomatöz hastalıklara (%3) göre daha fazladır ( 31 ).

Eozinofilik infiltrasyonun yaygın olduğu granüloma allerjik durumda ortaya çıkar. Periferik eozinofili ile beraber görülür. Ancak oldukça nadirdir.

Prostatın transüretal rezeksiyonu (post-operatif) veya bakteriyel prostatitten sonra oluşan granümatöz inflamasyon prostat sekresyonunun ekstrasvaze olması ve prostatik duktusların tahribi sonucu oluştuğu düşünölmektedir. Doku travması ve koterizasyon olayı başlatan ilk faktör olabilir. Prostatın transüretal rezeksiyonundan sonra alınan ilk doku örneklerinde granümatöz formasyon nadiren görülür.

Bakteriyel prostatit ve prostatın transüretal rezeksiyonu sonucu gelişen granümlar plazma hücreleri, lenfositler, multinükleer histiositler ve epiteloidlerle karakterizedir ( 5 ). Post-operatif prostatik granümlar tüberküloz lezyonlarından ziyade romatoid nodüle benzerler. Bu granümlar uzamaya ve kıvrıntılı olmaya eğilimli olup santral nekroz ve periferinde epiteloid histiositler içerir.

Granümatöz prostatitli hastaların %10'undan daha azında prostat kanseri gelişebilir ( 31 ).

#### **B)Parazitik Prostatitis:**

Schistosomiasis Hematobia:Üriner schistosomiasis ilk kez Mısırlı doktorlar tarafından M.Ö. 1900 yıllarında tanımlanmış olup halen Orta Doğu ülkelerinde tarımla uğraşan kesimlerde ölümlerden büyük ölçüde sorumlu olan bir parazitik hastalıktır. Parazitin

alınmasından, asemptomatik bir devre geçmesinden sonra hematüri ile karakterize obstrüktif üropatik semptomlar ortaya çıkar. Bakteriyel süperenfeksiyon ilave olabilir. Patolojik olarak schistosoma yumurtalarına karşı granülom formasyonu gelişir. Bu pseudo tüberkül görünümü schistosoma yumurtası çevresinde makrofajların birikimi, lenfoid hücreler ve eozinofillerdir.

Prostatik tutulum genellikle orta derecededir ve üretral obstrüksiyona sebep olacak gibi görülmez. Buna rağmen verumontanum kural olarak tutulmaz ( 16 ).

### C)Mikotik Prostatitis:

Prostatı tutan major derin mikozlar sekonderdir. Bunlar ;

- Blastomycosis (Blastomyces dermatitidis)
- Coccidioidomycosis (Coccidioides immitis)
- Cryptococcosis (Cryptococcus neoformans)
- Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)
- Paracoccidioidomycosis (Paracoccidioides brasiliensis)

şeklinde bildirilmiştir ( 4 ).

Cryptococcosis: Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda bulunur ve tüm dünyada rapor edilmektedir. Paracoccidioidomycosis Latin Amerika ülkeleri ile sınırlıdır. Coccidiomycosis Amerika Birleşik Devletleri'nin güney batısında bulunur. Blastomycosis Kanada, Ortabatı Amerika'da mevcuttur. Histoplasmosis Amerika Birleşik Devletleri, Latin Amerika, Kanada, Afrika'nın büyük bir kısmı ve Endonezya'dan rapor edilmiştir.



Mantar enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir. Prostatın rektal muayenesi oluncaya kadar teşhis edilmeyebilir. Teşhiste prostatik masaj sonucu alınan materyalin kültürel ve mikroskopik muayenesi yardımcı olmaktadır. Cryptococcus neoformans 24-48 saat içinde mantar besiyerinde üreyebilir. Diğerlerinin üremesi 1-2 hafta gibi daha uzun süreyi alır. Hatta daha da uzun sürebilir. Biopsi hızlı ve gerçekçi bir teşhis metodudur. Özel boyalar kullanılarak 48 saatten daha az zamanda teşhis konulabilir. Tedavide amfoterisin B verilir. Ancak doz ile nefrotoksik etkisi iyice gözlenmelidir. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir ( 27 ).

## 2-NON-SPEŞİFİK GRANÜLOMATÖZ PROSTATİTLER

Non-spesifik granüloamatöz prostatit, vücudun ekstrasvaze olmuş prostat sıvısına karşı oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu ile oluşan inflamatuvar bir cevabıdır. Prostat karsinomu ile sıklıkla karıştığından oldukça önemlidir. İlk kez 1943 yılında Tanner ve Mc.Donald etyolojisi bilinmeyen tüberküloz, sifiliz ve mikozis gibi spesifik granüloamatöz enfeksiyonlardan ayrı inflamatuvar granüloamatöz prostatiti tanımladılar ( 34 ). Symmers daha sonra bunu sebebi bilinen granüloamatöz prostatitlerden ayrı olarak non-spesifik granüloamatöz prostatit olarak klasifiye etti ( 33 ). Non-spesifik granüloamatöz prostatitin gerçek insidansını saptamak oldukça güçtür. Çünkü alınan biopsilerde tespit etmek oldukça zordur. Keuhnelian ve arkadaşları 975 vakanın ancak 39'unda

granülomatöz prostatit saptamışlar ve insidansı %4 olarak bildirmişlerdir. Ancak 11 yıl boyunca patolojiye gönderilen tüm cerrahi prostat spesimenlerinde prostatit insidansı %0.73 olarak rapor edilmiştir ( 13 ).

Tipik patolojik bulgular fokal ve diffüz inflamatuvar reaksiyonlardan ibarettir ve dev hücreler, histiositler, plazma hücreleri, lenfositler non-spesifik granülomları meydana getirir. Non-spesifik granülomatöz prostatit, non-eozinofilik prostatit ve eozinofilik prostatit olmak üzere 2 formda görülmektedir ( 18 ).

***Non-eozinofilik form:***

Non-eozinofilik granülomatöz prostatit, prostatik sıvının ekstrasvaze olması neticesi vücudun geliştirdiği yabancı doku tipi reaksiyonu sonucu gelişir. Malign prostat durumlarındaki gibi büyümüş ve sert prostata bağlı olarak mesane çıkışı obstrüksiyonu semptom ve belirtileri vardır. Ateşle, ciddi irritatif işeme fonksiyon bozuklukları olabilir veya olmayabilir. İdrar kültürleri genellikle negatiftir. Ancak koliform basiller üreyebilir. Prostat dokusunun histolojik muayenesi ile kesin teşhis konulur. Bazı hastalar antimikrobial tedavi, kortikostereoidler ve tedrici mesane drenajına iyi cevap verirler. Ancak diğerleri transüretal prostat rezeksiyonu ile tedavi edilebilirler.

***Eozinofilik form:***

Eozinofilik granülomatöz prostatit oldukça nadirdir. Klinik önemi prostat karsinomu ile karışmasındandır. Eozinofilik

granülomatöz prostatit oldukça ağır seyreder. Jeneralize vaskülit ve fibrinoid nekrozis ile beraberdir. Çünkü hastalar büyük çoğunlukla allerjiktirler. Özellikle astmatik hastalarda allerjik granüloma en iyi bilinen eozinofilik granülomatöz prostatit formudur. Genel olarak hastalık ciddi seyreder ve yüksek ateş bulunur. Periferik kanda yapılan hemogram tipik olarak eozinofiliyi gösterir. Prostat glandı büyümüş ve sert olarak palpe edilir. Sıklıkla idrar retansiyonu gelişir. Teşhis, prostat dokusunun histolojik incelenmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle tedavide kortikostereoid kullanımı dramatik sonuç verir ve mesane çıkışı obstrüksiyonu için cerrahi yaklaşıma kolaylık sağlar.

Yukarıda bahsedilen granülomatöz prostatit formlarından başka süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomu tedavisinde kullanılan intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisini takiben de granülomatöz prostatitis gelişmektedir.

Mesane tümörleri ürolojinin belli başlı problemlerinden birisini teşkil etmektedir. Bütün tümörlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Genito-üriner sistem tümörleri içinde prostat tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre iki kat daha fazladır. 50 yaşın üzerinde daha sıklıkla görülür.

En son klinik ve laboratuvar çalışmaları göstermektedir ki mesane kanseri malign birçok hastalıklarda olduğu gibi monoklonal orjine sahiptir. Tek bir hücre genetik olarak transfer edilebilir bir değişikliğe uğrayarak hücre çoğalmasına ve otonom bir büyüme paterni meydana gelmesine (malign transformasyon) neden olur.

Ürotelyumun değişik yerlerindeki multipl tümör gelişimi, benzer tümorojenik değişikliklerin aynı anda veya birbiri ardısına değişik yerlerdeki hücrelerde meydana geldiğini gösterir. Hücre transformasyonu sürecinin başlangıcında normal bir hücre latent veya dominant malign hücreye dönüşür. Bu genellikle tek spesifik karsinogene maruz kalmaktan ziyade multipl kompleks karsinojenlerin etkisi ile meydana gelir. Bu karsinojenlerin ürotelyal hücreler üzerine etkisi additif; sinerjistik veya antagonistik olabilir, yani total etki karsinojenlerin tek tek etkilerinin toplamına eşit; toplamından büyük veya toplamından küçük olabilir. Karsinojenlerin etkisi malign transformasyonu kolaylaştıran ko-faktörlerle modifiye edilebilir ( 25 ).

Malign transformasyon bir kez meydana geldikten sonra ilerleme meydana gelene dek bir müddet sessiz kalır, daha sonra uyarılıp çoğalarak gözle görülür bir tümör halini alır. Latent veya dominant tümör hücrelerinin büyümesi için spesifik ajanların gerekliliğinin yanısıra diğer bazı ajanlarında tümöral büyümeyi hızlandırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin bazı mesane kanserli hastalarda ürotelyal travmanın, taş meydana gelmesinin veya üriner enfeksiyonun tümöral gelişimi hızlandığı görülmüştür.

Süperfisyal mesane kanserleri dünyanın her tarafında sıklıkla görülür. Yüksek rekürrens hızına rağmen süperfisyal tümörlerin çoğu düşük gradelidir ve başarı ile tedavi edilebilmektedir.

Sadece transüretal rezeksiyonun kullanıldığı vakalarda rekürrens oranı %50-70'dir ( 24 ). Bu yüzden rekürrens oranını azaltmak amacı ile mesanedeki tümöral dokunun transüretal yolla rezeksiyonundan

sonra intravezikal instilasyon yapılarak onkolojik ajanların kullanımını icap etmiştir. Bu ajanlar ;

- Thio-Tepa (Triethlerethiophoramide)
- Mitomycine-C
- Doxorubicin
- Bleomycine
- Epodyl (Triethylene glycodıglyceral ether)
- BCG ( Bacillus Calmette-Guerin)'dır.

Tüberküloz proflaksisi için geliştirilmiş olan bacillus Calmette-Guerin canlı attenüe bir aşıdır. Bacillus Calmette-Guerin suşu attenüe sığır tipi bir tüberküloz basili suşudur. Calmette sığır tipi tüberküloz basiline safralı gliserinli patates besiyerinde 13 yıl boyunca 230 kez pasaj yapmış ve sonunda bu suşun tamamen a virülan olduğunu görmüştür ( 1 ).

Bacillis Calmette-Guerin aşısı 1920'lerde Fransa'da ağız yoluyla uygulanmış, Almanya'da yanlışlıkla bacillus Calmette-Guerin suşu diye aşı olarak virülan bir suşun kullanılması sonucu inokülasyon yapılan çocuklarda tüberküloz gelişmiş, bu sebeple aşının kullanımına ara verilmiştir. Daha sonra İskandinav ülkelerinde kullanılmaya başlanılmıştır. 1925 yılında İsveç, 1927 yılında Norveç ve Danimarka'da kullanılmış ve etkili bir aşı olduğu ortaya çıkmıştır. Halen dünyada 500 milyonun üzerinde insan bacillus Calmette-Guerin ile aşılanmış bulunmaktadır ( 10 ).

Bacillus Calmette-Guerin aşısı çocukluk tüberkülozuna karşı önemli derecede koruma sağlar. Fakat daha ileri yaşlarda sağladığı koruma kesin değildir. Aşı virülan tüberküloz basilleriyle oluşacak

enfeksiyonu önleyememekte fakat enfeksiyonu jeneralize yayılmasını inhibe etmektedir ( 1 ) .

Morton ve arkadaşları ve diğer araştırmacılar immün sistemde Zbar ve arkadaşları hayvan sisteminde intralezyoner bacillus Calmette-Guerin tümör immünitesini stimüle edebileceğini ve tümör regresyonunu başlatabileceğini göstermişlerdir. Böylece birçok tümör tedavi protokolunda immünoterapötik ajan olarak bacillus Calmette-Guerin'in yardımcı olacağı gösterilmiştir ( 38 ) .

Bacillus Calmette-Guerin süperfisyal transizyonel hücreli mesane kanserli hastalarda immün cevap mekanizması yolu ile etki eder. Anti-tümör etkisi henüz kesin olarak belirtilememiştir. Süperfisyal transizyonel hücreli mesane kanserlerinin rekürrensini önlenmesinde intravezikal bacillus Calmette-Guerin'in etkinliği ilk defa 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir ( 20 ) . Intravezikal bacillus Calmette-Guerin verilmesi kuvvetli antienflamatuar reaksiyona neden olur ve bu yoldan geçerek immünoterapötik etkinliğini gösterir.

Pulmoner tüberkülozu önlemek için yapılan bacillus Calmette-Guerin aşılmasını takiben görülen komplikasyonların nisbeti oldukça azdır. Lokalize apselerle regional lenfadenitis en sık görülen komplikasyonlardır. Diğer nadir komplikasyonlar sistemik enfeksiyonlar, pulmoner tüberküloz, visseral granülom, osteomyelit, eritema nodosum, lupus vulgaris, karaciger granülomu, liken scrofulosorum, sarkoidozun provakasyonu ve aşı yapılan tarafta lokal granülom formasyonu gelişmesidir. Bacillus Calmette-Guerin'in hematojen yayılımı sebebi ile olan sistemik enfeksiyonların klinik

görünümleri tipik değildir. Şimdiye dek 20'den az ölüm vakası bildirilmiştir ( 10 ).

Fakat kanser immünoterapisi gibi tüberküloz proflaksisi için kullanılandan daha fazla ve sık bacillus Calmette-Guerin kullanılması ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Lokal oluşan apseler, kızarıklıklar, kaşıntılar dahil olmak üzere kullanılan doza ve verilme süresine bağlı olarak sistemik etkilere ateş, kırgınlık, üşüme ve titreme dahil olabilir.

Yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde bacillus Calmette-Guerin'in thio-tepa gibi diğer kemoterapötik ajanlara belirgin üstünlük sağladığı son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ( 20 ). Doxorubicin ve mitomycine-C gibi karsinoma in situ veya tekrarlayan transizyonel hücreli mesane kanserlerinin önlenmesinde thio-tepa'dan daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı bacillus Calmette-Guerin tüm dünyada transizyonel hücreli mesane kanserlerinin proflaksisi için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Buna bağlı olarak bacillus Calmette-Guerin'in yan etkileri kısmi olarak incelenmiştir. Bu konuda çok merkezde bir çalışma yapan Lamm ve arkadaşlarına göre intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisi gören hastaların %91'inde disüri, %90'ında pollaküri, %43'ünde hematüri, %28'inde ateş, %24'ünde kırgınlık, %8'inde idrar sıklığında artma ile beraber sistitizm bulguları ortaya çıkmıştır. Lamm ve arkadaşları, aynı çalışmalarında granülomatöz prostatit insidansını %1.8 olarak bildirmiştir ( 14 ) .

Pineira ve arkadaşları'nın bir çalışmasında ise bacillus Calmette-Guerin'in immünoterapisinin uzun süreli takiplerini yapmış ve komplikasyonları şöyle bildirmiştir: %45 oranında mesane irritabilitesi semptomları en sık görülen gruptur. %9 hasta grubunda ise idrarda asido-rezistans basille beraber granülomatöz sistitis bulmuştur.

Dr.Sanrı'nın yaptığı 47 hastalık çalışma grubunda ise, 2 hastada ciddi seyreden sistit 5 hastada orşit, 7 hastada üretral darlık saptamış, ancak hiç bir hastada sistemik enfeksiyon bulgusu görülmemiştir. Hastaların %68'inde ise orta derecede sistitis gelişmiştir ( 25 ) .

Oates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mesane kanserlerinin bacillus Calmette-Guerin immünoterapisini takiben granülomatöz prostatit gelişmesini incelemiştir ( 23 ). Oates'e göre granülomatöz prostatit süperfisyal transizyonel hücreli mesane kanserlerinin intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin önde gelen bir komplikasyonudur. Bu tedaviyi alan 32 hastanın klinik endikasyonu olan 13 hastaya prostatik core biopsi ve/veya iğne aspirasyonu yapılmış olup, hastaların hepsinde granülomatöz prostatit tespit etmiştir.Böylece Oates ve arkadaşlarına göre rekürren süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomlarının bacillus Calmette-Guerin immünoteripisi sonucu en az %40 oranında granülomatöz prostatit geliştiğini bildirmişlerdir. Granülomatöz prostatit genellikle asemptomatiktir. Lamm ve arkadaşları eğer rutin biopsi yapılırsa gerçek insidansın daha yüksek olacağını söylemişlerdir. Yüksek ateş, prostatizm



semptomları ve sert prostat palpasyonu hastalığın klinik triadıdır. Hastaların ancak %20'sinde bu klinik bulgularla tanı konabilir. %30 vakada ise yaygın fibroze bağlı sertlik nedeniyle pre-operatif tanı prostat karsinomu olarak konulur. Gross olarak prostat glandı taş gibi serttir. Kesit yüzeylerinde genel histolojik yapının silindiği ve sarı granüler nodüler formasyonun geliştiği dikkati çeker. Mikroskopik olarak epiteloid histiositler, lenfositler ve plazma hücrelerinin çok sayıda lobüler oluşturduğu geniş nodüler agregasyonlar gözlenir. Multinükleer geniş dev hücrelerle birlikte tüberkül benzeri lezyonlar gözlenebilir. Ayrıca duktuslar içerisinde nekrozlar olabilir. Mikroorganizma ve kazeifikasyon genellikle bulunmaz.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma, Şubat 1987-Mayıs 1991 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalında yapılmıştır. Bu tarihler arasında kliniğimize transizyonel hücreli süperfisyal mesane karsinomu nedeniyle bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi gören 42 erkek hasta çalışma kapsamına alınmış olup, çalışma prospektif olarak yapılmıştır. Hastaların en genci 37, en yaşlısı 85 yaşında olup, ortalama yaş 60.52 idi.

Hastaların kayıtları prospektif olarak yapılmış olup bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin başlangıcı, günleri not edilmiştir. Hastalar prostatın transüretal rezeksiyonu öncesi tam bir fizik muayene yapılmış olup rutin kan biokimyası ve idrar analizleri yapıldı. Sistoskopinin mesane karsinomu yönünden negatif olduğu durumlarda rutin olarak bütün hastalardan transüretal rezeksiyon ile prostat biopsisi alındı.

Hastaların bacillus Calmette-Guerin immünoterapi protokolü şu şekilde gerçekleştirildi. Tedavide bacillus Calmette-Guerin'in Pasteur suşu kullanıldı. Her bir ünite de 2-8x10.000.000 basil bulunan bacillus Calmette-Guerin ampulleri kuru toz halinde Verem Savaş dispanserinden soğuk zincir muhafaza edilerek temin edildi. 20 üniteden ibaret ampuller 2 cc. eau distile ile sulandırıldı. Bunun 1 cc.'si 50 cc. serum izotonik ile karıştırılarak 8-10 F Nelaton üretral katater yardımı ile travmatizasyon yapmayacak şekilde mesaneye instile edildi. Bacillus Calmette-Guerin'in intradermal inokülasyonu uygulanmadı. Bacillus Calmette-Guerin solüsyonu mesanede 1 saat bırakıldı. Hastalara daha sonra işemeleri söylendi. Hastalara proflaksi grubundakilere haftada bir 6 hafta süreyle bacillus Calmette-Guerin verilmiş olup, daha sonra rekürrens görülmemişse ayda bir idame tedavisine geçildi. Tedavi ve karsinoma in situ grubundaki hastalara haftada bir 8 hafta bacillus Calmette-Guerin verildi. Rekürren tümör tespit edilmeyen vakalarda idame tedavisine geçildi. İdame tedavisi ayda bir kez olmak üzere toplam 12 ay süreyle düzenlendi. Hastalara bacillus Calmette-Guerin tedavisi öncesi ve immünoterapi sonrası PPD testi uygulandı ( Tablo 1 ).

Hastalara rutin olarak ilk tedavi kısmında her 3 ayda bir sistoskopi yapıldı. Sistoskopi esnasında şüpheli lezyonlardan biopsi alındı. İdame tedavisi bittikten sonra ilk yıl her 3 ayda bir daha sonraki 2 yılda her 6 ayda bir sistoskopi yapılarak hastaların takibi yapıldı. Bacillus Calmette-Guerin tedavisi sırasında hastaların rutin hemogramları, sedimantasyonları alındı.

6 ayda bir akciğer grafisi çekildi. 6-12 ay ara ile hastalara batin, pelvik ultrasonografi yapıldı. Bütün hasta gruplarına bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi sırasında ( klinik endikasyonlarına göre ) veya immünoterapi bittikten sonra rutin olarak transüretal yolla prostat biopsisi ve/veya prostat rezeksiyonu uygulandı. Alınan biopsi örnekleri formol ile tespit edilerek Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında değerlendirilmek üzere gönderildi.

## BULGULAR

Intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi alan süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomu olan 42 hastaya rutin olarak transüretal yolla prostat biopsisi veya rezeksiyonu uygulandı. Bu hastaların rektal muayene ile nodül palpe edilen hasta sayısı 11 idi (%26.19). Bu 11 hastanın hepsinden alınan örnekler granülomatöz prostatit ile uyumlu olarak rapor edildi. Hastaların yapılan rutin biokimyasal kan tetkiklerinde granülomatöz prostatitli 2 hastada diabet dışında önemli bir patolojiye rastlanılmadı. 42 hastanın kan eozinofil sonuçları gözden geçirilmiş olup hiçbir hastada eozinofili bulunmadı (Tablo 2). Bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi alan hastalara bacillus Calmette-Guerin'in intravezikal verilmesine bağlı olarak görülen yan tesirler ise şunlardır:

- 36 hastada disüri ( %85.71 )

- 38 hastada pollaküri ( %90.4 )
- 20 hastada hematüri ( %47.61 )
- 18 hastada ateş ( %42.85 ).

Hastaların PPD test sonuçları ise bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi öncesi %23.4 iken intravezikal bacillus Calmette-Guerin instilasyonundan sonra bu oran %72.3'e çıkmıştır ( Tablo 1).

Bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi sonucu gelişen granülomatöz prostatitin patolojik bulguları (Tablo 2)'de gösterildiği gibi özetlenmiştir. Formalinle tespit edilerek gönderilen prostat doku örneklerinden hazırlanan parafin bloklardan çok sayıda seri kesitler elde edilerek hematoksil-eozin ile boyandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında incelendi. Hazırlanan histolojik kesitlerde fibromusküler hipertrofi ve yer yer adenomatöz hiperplazi gösteren prostat dokusu içinde bir kısmı kazeifikasyon nekrozu gösteren bir kısmı kazeifikasyon nekrozu içermeyen epiteloid histiositler, lenfositler, Langhans tipi dev hücreleri fibroblastlardan oluşmuş granülom yapıları dikkati çekti. Kesitlerde eozinofil hücresi görülmedi (Resim 1,2).

Histolojik olarak spesimenler 2'ye ayrılmıştır. Bunlar, kazeifikasyon gösteren granülomlar ve kazeifikasyon göstermeyen granülomlardır. Kazeifikasyon göstermeyen granülomlu vaka sayısı 7 olarak tespit edilmiştir. 7 vakanın 5'inde granülomlar tek ve küçük, 2'sinde ise multipl ve küçük idi.

Kazeifikasyon göstermeyen granülomlardan 4'üne özel Ziehl-Neelson boyama yöntemi ile asido-rezistans basil incelenmiş olup, vakaların hiç birinde pozitif sonuç bulunamamıştır. Küçük kazeifikasyon gösteren granülomlar hemen hemen veya kısmen tahrip olmuş prostatik glandlardan oluşmuştu. Çevre dokularda kronik enflamasyon mevcuttu. Örneklerin hiçbirinde eozinofil infiltrasyonu görülüyordu.

Kazeifikasyon gösteren vaka sayısı 4 idi. Bu grupta kazeifikasyon gösteren vakaların 3'ünde küçük kazeifikasyon, 1'inde ise geniş kazeifikasyon vardı. Bu 3 vaka multipl ve küçük granülomlarla karakterize idi. Vakalarda santral kazeifikasyon ve yer yer yaygın nekroz, parankim harabiyeti görülüyordu. 1 vakada geniş kazeifikasyon görüldü. Vakaların her 4'ünde de kronik enflamasyon gözlemlendi. Bu vakaların 3'üne asido-rezistans basil açısından özel boyalar uygulandı. Ancak 1 vakada basil saptanabildi. İntravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi sonucu gelişen granülomatöz prostatit olarak histolojisi rapor edilen 11 hastanın sadece 1'inde (%9.09) asido-rezistans basil görüldü. Tek vaka olmasına rağmen asido-rezistans basilin varlığı kazeifikasyon varlığına bağlı olarak değerlendirildi. Öyküde 2 hastada prostata girişim veya biopsi anemnezi vardı. Ancak histolojik olarak incelenen 11 vakanın hiçbirinde uzamış palizadlar gösteren romatoide benzer granülomlar görülmemiştir. Bu tanımlanan granülomlar prostat müdahalesi geçiren hastalarda görülebilir. Aynı zamanda mesanede biopsi alınan hastaların 1'inde eozinofilik granülom görülmüş olup bu hastanın prostat patolojisi benign

prostat adenomu ve hiperplazisi olarak bulunmuştur. Ayrıca 2 hastada küçük submukozal granülomlar tespit edilmiş olup 6 hastada değişik derecelerde sistit bulunmuştur.

İntravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin başlaması ile granülatöz prostatit tanısının konulması arasında geçen süre ortalama 16 ay olarak bulunmuştur (en kısa süre 6 ay, en uzun süre 32 ay) (Tablo 2).



TABLO 1: VAKALARIN MESANE KARSİNOMUNUN GRADE VE PPD SONUÇLARINA  
GÖRE DAĞILIMI

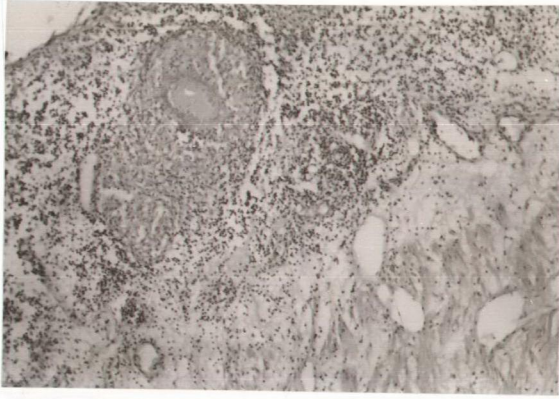
NO	YAŞ	PATOLOJİK BULGULAR ( GRADE )	TEDAVİ GRUBU	PPD	
				TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONU
1	37	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	-	yok
2	85	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	-	+
3	55	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	-	-
4	56	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	+	yok
5	63	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	+
6	53	Trans.Hüc.Ca Grade II	Tedavi	-	+
7	38	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	-	+
8	42	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	-	+
9	62	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	yok
10	61	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	+	+
11	53	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	+
12	81	Trans.Hüc.Ca Grade I	Profilaksi	-	+
13	63	Carsinoma İn Situ	Ca. İn Situ	-	-
14	43	Carsinoma İn Situ	Ca. İn Situ	+	+

NO	YAŞ	PATOLOJİK BULGULAR ( GRADE )	TEDAVİ GRUBU	PPD	
				TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONU
15	43	Carsinoma İn Situ	Ca. İn Situ	-	yok
16	58	Carsinoma İn Situ	Ca. İn Situ	-	+
17	65	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	+	+
18	52	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	-	+
19	53	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	+
20	64	Trans.Hüc.Ca Grade II	Tedavi	-	yok
21	70	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	+	+
22	64	Carsinoma İn Situ	Ca. İn Situ	-	+
23	60	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	yok
24	60	Trans.Hüc.Ca Grade I	Profilaksi	-	yok
25	50	Trans.Hüc.Ca Grade II	Tedavi	-	yok
26	60	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	-
27	74	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	-
28	68	Trans.Hüc.Ca. Grade I	Profilaksi	-	-

NO	YAŞ	PATOLOJİK BULGULAR ( GRADE )	TEDAVİ GRUBU	PPD	
				TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONU
29	58	Carsinoma in Situ	Ca. in Situ	-	-
30	76	Trans.Hüc.Ca Grade I	Profilaksi	-	-
31	70	Trans.Hüc.Ca Grade I	Profilaksi	-	-
32	76	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	-	yok
33	63	Trans.Hüc.Ca Grade I	Profilaksi	-	+
34	65	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	-	+
35	54	Trans.Hüc.Ca Grade I	Tedavi	-	+
36	83	Trans.Hüc.Ca Grade II	Profilaksi	+	+
37	61	Trans.Hüc.Ca Grade I	Tedavi	+	+
38	45	Trans.Hüc.Ca Grade II	Tedavi	-	+
39	76	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	-	yok
40	40	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Profilaksi	+	+
41	80	Carsinoma in Situ	Ca. in Situ	-	yok
42	63	Trans.Hüc.Ca Grade I-II	Tedavi	-	+

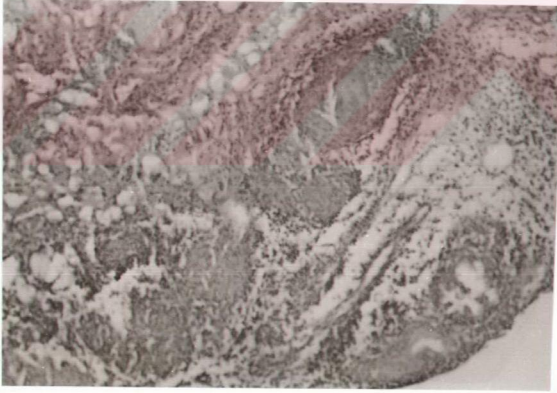
**TABLO 2: VAKALARIN ÖYKÜ, PROSTAT BULGUSU, GP GÖRÜLME SÜRESİ VE HİSTOLOJİK BULGULARA GÖRE DAĞILIMI**

NO	ÖYKÜ	PROSTAT BULGUSU	G.P. GÖRÜLME SÜRESİ	KAZEİFİK. NEKROZU	ASİDO-REZ. BASİL	EOZİNOFİL İNFİLT.
1	Diabet	Nodüllü	6 ay	yok	yok	yok
2	TUR-P	Nodüllü	11 ay	yok	yok	yok
3	-	Nodüllü	16 ay	yok	yok	yok
4	-	Nodüllü	8 ay	yok	yok	yok
5	Diabet	Nodüllü	25 ay	müsbet	yok	yok
6	-	sert geniş	17 ay	yok	yok	yok
7	-	Nodüllü	13 ay	müsbet	yok	yok
8	-	Nodüllü	32 ay	müsbet	müsbet	yok
9	TUR-P	Sert geniş	14 ay	yok	yok	yok
10	-	Nodüllü	18 ay	müsbet	yok	yok
11	-	Nodüllü	16 ay	yok	yok	yok



RESİM 1 : HE x 250

Prostat dokusunda fibromüsküler stromada epiteloid histiositler, lenfositler, Langhans tipi dev hücreler ve fibroblastlardan oluşmuş, ortasında kazeifikasyon nekrozu bulunan granülom yapıları izlenmekte.



RESİM 2 : HE x 250

Prostat fibromüsküler stromasında çok sayıda granülom yapıları izlenmekte.

## TARTIŞMA

Mesane kanserinin intrakaviter tedavisi yıllar boyunca ilgi çekmiştir. Mesane kolay ulaşılabilirliği düşük sistemik etki ile eşlik eden terapötik ajanların yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşması ve onların istenilen sonuca varabilmesinin değerlendirilmesindeki objektiflik, intrakaviter kemoterapötik ajanlarla süperfisyal mesane kanserlerinin tedavi önemini arttırmıştır. Süperfisyal mesane kanserli hastalardaki yüksek insidanslı tümör rekürrensi bu tedavinin değerini daha da arttırmıştır.

Bacillus Calmette-Guerin'in immün uyarı meydana getirdiği bilinmektedir ( 7,9 ). Bazı solid tümörlerin gerilemesinde etkin olduğu bulunmuştur ( 8,21 ) . Süperfisyal rekürren mesane kanserlerinin önlenmesinde intravezikal bacillus Calmette-Guerin'in etkinliği ilk defa Morales ve arkadaşları tarafından

gösterilmesinden beri, çalışmaların hepsi topikal immünoterapi metodunu teyit etmiştir ( 20 ). Birkaç faktöre bağlı olarak daha önce de aşının etkinliğinden bahsedilmiştir. Bu faktörler taşıyıcının mikobakterial antijenlere tepki yeteneği, küçük tümör kitleleri, eşit yaşayan basil sayısı ve tümör hücreleri ile arasındaki temas yakınlığını içerir ( 39 ). Çok sayıda çalışmalar hayvan sistemlerinde tümörün tüme yakın gerilemesinde bacillus Calmette-Guerin'in immünoterapötik etkinliğini göstermiştir. Fakat insan malignansilerinin tedavisinde başarı tam değildir ( 39 ). İntrakaviter bacillus Calmette-Guerin verilmesi kuvvetli antiinflamatuvar reaksiyona neden olur ve bu yoldan geçerek immünoterapötik etkinliğini gösterir ( 20 ). Bununla beraber lokal anti-tümör etkisine ilaveten sistemik bir etkinin postülize edilmiş olmasına rağmen bacillus Calmette-Guerin'in etki mekanizması bugün için tam olarak bilindiği söylenemez.

Bacillus Calmette-Guerin 1976 yılından beri süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomlarında rekürrensi azaltıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Bacillus Calmette-Guerin tüberküloz profilaksisi amacıyla perkütan olarak uygulandığında 1 : 1.000.000' dan daha az oranında dissemine granülomatöz lezyonlar rapor edilmiştir ( 17 ). Melanom tedavisinde intradermal bacillus Calmette-Guerin verildiğinde visseral granülom, eritema nodosum, lupus vulgaris, karaciger granülomu, lichen scrofulosorum, sarkoidos gibi granülomlar meydana geldiği rapor edilmiştir ( 10 ). Hatzitneofilou ve arkadaşlarının bu çalışmasında bacillus Calmette-Guerin ile tedavi edilen hastalarda %29 oranında çeşitli

organlarda granülom bulmuşlar. Buna karşılık kontrol grubundaki hastalarda granülom tespit etmemişlerdir. Çalışmada intralezyonel bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi alan melanomlu hastaların otopsi dokularında granülom oluştuğu belirgin bir şekilde gözlenmiştir.

Ayrıca kanserlerin bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin iyi bilinen komplikasyonlarından birisi post-bacillus Calmette-Guerin granülomatöz hepatiti olup, granülomlar bu hastalarda karaciger biopsileri ile gösterilmiştir ( 11 ). Tüberküloz profilaksisi için bacillus Calmette-Guerin alanların karaciğerinde granülom bulunmuştur.

Intravezikal bacillus Calmette-Guerin'den sonra sistemik granülomlar nadirdir. Bununla birlikte bacillus Calmette-Guerin ile sistemik infeksiyon hastaların küçük bir yüzdesinde meydana gelebilir ( 14 ) . Lamm ve arkadaşlarına göre, tedavi edilen hastaların % 0.9'unda pnömonitis ve hepatitis meydana gelmektedir ( 14 ) . Stag ve arkadaşlarının çalışmasında bacillus Calmette-Guerin tedavisi alan 169 süperfisyel transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalardan 5'inde granülomatöz hepatit ve pnömonitis bildirmişlerdir ( 29 ) . Stag ve arkadaşları, intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisinden sonra BCGitis diye söylenilen dissemine bacillus Calmette-Guerin enfeksiyonunun hayati ciddi bir biçimde tehdit edebileceğini söylemiştir ( 29 ) .

Intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisinden sonra alt üriner traktusta lokal reaksiyon olması beklenir. Lamm ve arkadaşları mesane mukozasında granülomatöz reaksiyonun sık



olduğunu tespit etmişlerdir ( 14 ). Oates ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 vakada mesanede nefrojenik adenom saptamışlardır ( 14 ). Lamm ve arkadaşları 1278 vaka toplamış olup, 17 vakada granülomatöz prostatit rapor etmişler. Bu da %1.3'lük bir oranı ifade etmektedir. Ancak bu insidansı tüm endüre glandlardan alınan biopsilerden mi, yoksa tesadüfi teşhise dayandığı konusu meçhuldür. Lamm ve arkadaşları, granülomatöz prostatitin rutin biopsi yapıldığı takdirde sıklıkla görülebileceğini ve bunun asemptomatik olduğunu herhangi bir spesifik tedaviyi gerektirmediğini belirtmişlerdir. Oates ve arkadaşlarının tecrübeleri ise granülomatöz prostatit insidans hakkında Lamm ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir. Oates ve arkadaşlarının bacillus Calmette-Guerin tedavisi gören 32 hastanın 13'ünde prostat biopsisi ve/veya sitolojisi yapmışlar, biopsi alınan vakaların hepsinde granülomatöz prostatit insidansını %100 olarak kabul etmişlerdir. Klinik olarak prostatı normal olan hastaların hiç değilse bir kısmında granülomatöz hastalık bulunması muhtemeldir. Bu nedenle Oates ve arkadaşları bacillus Calmette-Guerin immünoterapisini takiben granülomatöz prostatit gelişme insidansını en az %41 olarak tahmin etmektedir ( 23 ). Granülomatöz prostatit tespit ettikleri 13 hastanın hepsi asemptomatikti, biopsiden sonrada herhangi bir semptom görülmemiştir. Bizim çalışma kapsamına alınan 42 hastanın tümüne rutin olarak transüretal yoldan prostat biopsisi uygulanmıştır. Hastaların hiç birinde belirgin bir semptom yoktu. Yani granülomatöz prostatitin klasik triadı olan ateş, prostatizm semptomları ve sert prostat palpasyonu yoktu. Ancak hastaların

biopsileri granülomatöz prostatit olarak rapor edilenlerin hepsinde yapılan rektal muayenede prostatta nodül palpe edilmişti. Fakat granülomatöz prostatit için spesifik olan sert nodül ise palpe edilemedi. Bizim bu bulgularımızla, Oates ve arkadaşlarının bulguları aynı doğrultuda olmuştur. Ayrıca bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi esnasında görülen disüri ( %85.71 ), pollakiüri ( %90.4 ), hematüri ( %47.61 ), ateş ( %42.85 ) bacillus Calmette-Guerin verilmesini takiben ilk 2 gün içinde meydana gelmiş olan çok az hasta grubu tıbbi tedaviyi gerektirmiştir. Bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi esnasında görülen bu yan etkiler Lamm ve arkadaşlarının bildirdikleri sonuçlar paralellik göstermektedir. Lamm ve arkadaşları, 195 hastalık serilerinde %91 hastada disüri, %90 hastada pollaküri, %43 hastada hematüri, %28 hastada 102 Fahrenheit'in üzerinde ateş bildirmişlerdir. Bu irritatif mesane semptomları instilasyonu takiben genellikle 2-3 gün sonra meydana gelmiştir ( 14 ).

Bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi başlamasıyla granülomatöz prostatit tanısının konması arasında geçen ortalama süreyi Oates ve arkadaşları 1 yıl olarak bildirmişlerdir. En erken 3 ay, en geç 25 ay sonra saptamışlardır. Bizim çalışma grubundaki hastalarda bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi başlamasıyla granülomatöz prostatit tanısı konması arasında geçen süre ortalama 16 ay olarak saptanmış olup, en erken 6 ay en geç 32 ay olarak bulunmuştur.

Granülomatöz prostatit sıklıkla nonspesifik etyolojiye ( 5 ) bağlı olmakla birlikte otoimmün ( 37 ), allerjik ( 19 ), mikotik

( 27 ) ve viral hastalıklarla ( 3 ) da birlikte olabilir. Ayrıca prostat operasyonu veya biopsisi sonrasında ( 6, 22 ) görülebilir. Lamm ve arkadaşlarının çalışma grubunda granülatöz değişiklikleri olan 13 hastanın 5'inde prostat ameliyatı öyküsü mevcuttu. Bunlardan 3'ü prostatın transüretal rezeksiyonu, 1'i suprapubik transvezikal prostatektomi, 1 hastada prostat iğne biopsisi geçirmişti. Fakat post-operatif granülatöz lezyonların çoğu bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinden sonra meydana gelenlerden kolaylıkla ayırtedilebilir. Bizim çalışma grubuna giren hastalardan 3'ünde daha önce prostat ameliyatı öyküsü mevcuttu. Çeşitli araştırmacılar tarafından tanımlandığı gibi post-operatif prostatik granülomlar tüberküloz lezyonlarından ziyade romatoid nodüllere benzer ( 5, 6, 22 ). Epstein ve Hutchins granülatöz prostatitli 62 hastanın 13'ünde böyle granülomların bulunduğunu göstermişlerdir ( 5 ). Bu granülomlar elonge ve tortios olmaya eğilimlidir. Santral nekroz ve periferik palizadlar gösteren epitelooid histiositler vardır. Erken post-operatif dönemde teşhis edilen lezyonlarda eozinofiller görülür. Ancak bunlar daha sonra kaybolur. Bizim prostat ameliyatı öyküsü olan 3 hastanın hiçbirinde romatoide benzer lezyon yoktu. Prostatik cerrahiye ilaveten Epstein ve Hutchins 9 hastada tüberküloz prostatit, 31 hastada non-spesifik prostatit, 9 hastada değişik tipte lezyon ( Malakoplaki ve sarkoidozis dahil ) tespit etmişlerdir ( 5 ). Hiçbir allerjik prostatit vakası ile karşılaşmamışlardır. Allerjik prostatit prostatta eozinofili ile karakterize ve astım veya diğer allerjik reaksiyon öyküsü olan olgulardır. Mamafih granülatöz prostatitin

ayırıcı tanısında doku eozinofilisinin olup olmaması yardımcı değildir. Örneğin, post-operatif granüloamatöz prostatitlerin erken döneminde eozinofiller bulunabilir. Benzer şekilde her tip granüloamatöz prostatitte nekroz olabilir ve bu da non-spesifiktir. Oates ve arkadaşlarının çalışma grubundaki hastalarda astım hikayesi, generalize allerjik reaksiyon, malakoplaki veya sarkoidoz öyküsü yoktu. Bizim çalışma grubumuza dahil ettiğimiz granüloamatöz prostatiti müspet olarak bulduğumuz 11 hastanın 2'sinde kronik bronşit öyküsü vardı. Ancak bunlar allerjik kökenli değildi. Mayo klinikten Stillwell ve arkadaşları 25.387 benign prostat spesmenini incelemişler, 200 granüloamatöz prostatit tespit etmişlerdir ( 30 ). Bu 200 hastanın %69'u non-spesifik, %24.5'u post-transüretal prostat rezeksiyonu veya iğne biopsisi, %3.5'i spesifik (tüberkülozis, blastomikozis) ve %3'ü sistemik granüloamatöz hastalıklar sonucu gelişmiştir ( 30 ). Non-spesifik granüloamatöz prostatitin patogenezi prostat kanallarının primer inflamasyonu veya prostatit ve üretrit ile rastlantı olarak inflamasyon gelişmesidir. Buna ek olarak benign prostat hiperplazisinden kaynaklanan mekanik bası küçük kanallarda ve asinilerde intraluminal enfeksiyon dolayısı ile staza neden olabilir. Kanalların ve asini duvar epitellerinin destrüksiyonu, inflamatuvar ürünlerin kaçması, prostatik sıvının interstisyel doku içine doğru değişmesi, vücudun yabancı cisim reaksiyonu ve inflamasyonu başlatan bir olay şeklinde yorumlanabilir ( 35 ).

Histolojik olarak non-spesifik granüloamatöz prostatit diffüz olmaya eğilimlidir. Sıklıkla tüm prostat lobüllerini tutar. Bu

nedenle lezyonun yapısı genellikle granülomların bacillus Calmette-Guerin'e bağlı (diffüz olmayan), non-spesifik (diffüz), post-operatif (romatoide benzer) şeklinde kesin olarak sınıflandırılmasını mümkün kılar. İlaveten bacillus Calmette-Guerin'e bağlı granüloamatöz prostatit tanısı lezyonda asido-rezistans basil gösterilebilirse spesifik olarak konulabilir ( 23 ).

Oates ve arkadaşları hastalarının hiçbirinde ateş, zayıflama, iştahsızlık gibi sistemik hastalığa ait semptom ve bulguların bulunmadığını tespit etmişlerdir. Biopsilerinde asido-rezistans basil görülen hastalar, asido-rezistans basil görülmeyen hastalardan klinik olarak farksızdırlar ( 23 ).

Bush ve asistanları nonspesifik granüloamatöz prostatitte prednizolon kullanmayı önerdiler. Buna ilk olarak aşırı ödem için antihistaminik tavsiye etmişlerdir( 2). Obstrüktif komponentin cerrahi müdahaleyi gerektirmeyecek kadar sert ve güçlü olmadığı durumlarda klinik olarak yeterli gözlem spontan gerilemeye olanak sağlamaktadır. Kelalis ve arkadaşlarının rapor ettiği büyük bir grupta uygulanan transüretral prostatektomiden sonra hastalarda post-operatif mesane boynu kontraktürü gelişmiştir ( 12 ).

Bu hastaların tedavisinde açık prostatektomi kullanılan geniş hasta grupları yoktur. Ancak Schmidt tarafından rapor edilen 6 hasta vardır ve bunların sadece 2'sine açık prostatektomi uygulanmıştır ( 26 ). Steg ve arkadaşları, süperfisyal mesane kanserlerinin intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisini uyguladıkları 169 hastanın 5'inde sistemik bacillus Calmette-Guerin enfeksiyonu gelişmiş olup bunlara anti-tüberkülo tedavi

uygulamıştır ( 29 ). Oates ve arkadaşlarının hiç bir hastasında muhtemelen attenüe canlı aşıya bağlı sistemik hastalık veya granülomatöz prostatite atfedilen semptomlardan dolayı tedavi gerekmemiştir.

Bizim çalışma grubumuza giren hiç bir hastada sistemik hastalık görülmemiş olup granülomatöz prostatit dolayısı ile hastalara spesifik bir tedavi uygulanmamıştır. Stilmant ve arkadaşları tarafından gösterildiği şekilde granülomatöz prostatit tanısı sitolojik olarak ince iğne aspirasyonu ile de yapılabilir ( 32 ).

Nitekim Oates ve arkadaşları iğne biopsisi ve ince iğne aspirasyonu yaptıkları 9 vakanın 8'inde histolojik ve sitolojik bulgular birbirleriyle uygun olduğunu 1 hastada sitoloji sonucunun negatif olduğunu, 5 hastada ise tek başına sitoloji ile teşhis konulduğunu bildirmişlerdir. Ancak değişik tip granülomatöz prostatitlerin ayırıcı tanısı histolojik tetkike nazaran sitolojik olarak daha zordur. Sitolojik tetkik için iyi eğitilmiş personel gereklidir.

## SONUÇ

Bu çalışma süperfisyal transizyonel hücreli mesane karsinomlu 42 hastanın bacillus Calmette-Guerin immünoterapisini takiben gelişen granüloamatöz prostatit insidansı tespit edilerek literatür gözden geçirilmiştir.

Sonuç olarak intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisini takiben ortaya çıkan granüloamatöz prostatit, histolojik olarak diffüz olmayan, kazeifiye ve non-kazeifiye granüloamlarla karakterize olup dokuda eozinofili gözlenmemiştir. Asido-rezistan basiller kazeifiye granüloamlarda gösterilebilir. Intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisi alan hastaların büyük bir kısmında muhtemelen granüloamatöz prostatit gelişir. Ancak bunun için spesifik bir tedaviye gerek yoktur.

Bizim çalışma kapsamına giren 42 hastanın transüretal yolla aldığımız prostat biopsileri sonucu 11 hastada (%26,19) granüloamatöz prostatit saptadık.

## ÖZET

Bu çalışma Şubat 1987-Mayıs 1991 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında transizyonel hücreli süperfisyal mesane karsinomu nedeni ile bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi gören 42 hastaya rutin transüretal yolla prostat biopsisi veya rezeksiyonu gerçekleştirilerek yapılan prospektif bir çalışmadır. Çalışma sonucunda hastaların %26,19 oranında bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi sonucunda granülomatöz prostatit geliştiği tespit edildi. Hastalara granülomatöz prostatit için spesifik tedavi uygulanmadı. Granülomatöz prostatit süperfisyal mesane kanserinin intravezikal bacillus Calmette-Guerin immünoterapisinin önde gelen bir komplikasyonu olduğu sonucuna varıldı.



## KAYNAKLAR

- 1 - Akan, E., Tıbbi Mikrobioloji. Sahife 457., 1986
- 2 - Bush, I., Orkin, L. J., and Bover, S.; Steroid therapy in non-specific granulomatous prostatitis. J. Urol., 92:303, 1965.
- 3 - Clason, A. E., McGeorge, A., Garland, L., and Abel, B.; Urinary retention and granulomatous prostatitis following sacral herpes zoster infection: a report of 2 cases with a reiew of the literature. Brit. J. Urol., 54:166, 1982.
- 4 - Emmens, C. W., Binford, C. H., Utz, J. P., and Kwan-Chung, K. S.; Medical Mycology.; Lea and Febiger., Philadelphia, 1977.
- 5 - Epstein, J. I. and Hutchins, G. M.; Granulomatous prostatitis: distinction among allergic, non-specific and post-transurethral resection lesion. Hum. Phat., 15:818, 1984.
- 6 - Feiner, H. D. and Avitable, A. M.; Reparative granulomas of the prostate. Letter to the Editor. Amer. J. Surg. Path., 8:797, 1984.
- 7 - Ferlugo, J.; Increased cytoytic activity of a subcelluler fraction from mouse liver after BCG injection. Lancet, 2 : 1476, 1973.
- 8 - Grant, R. M., Mackie, R., Cochran, A. J. Murray E., Hoyle, D. and Ross, C.: Result of Administterin BCG to patients with melanoma. Lancet. 2: 1096, 1974.

- 9 - Gutterman, J., Mavligit, G., McBride, C., Frei, E., and Hersh, E. M. : BCG stimulation of immune responsiveness in patients with malignant melanoma. *Cancer*, 32 : 321, 1973.
- 10- Hatzitheofilou C., Obemchain. D.F., Porter. D.D., and Morton D.L. : Granulomas in melanoma patients treated with BCG immunotherapy. *Cancer*, 49 : 55 1982.
- 11- Hunt, J.S., Silverstein, M.J., Sparks, F.C., Heskell, C.M., Pilch, Y.H. and Morton, D.L. : Granulomatous hepatitis: A complication of BCG immunotherapy. *Lancet*, 2 : 820, 1973.
- 12- Kelalis, P.P., Greere, L.F. and Harrison, E.G., Jr.. Granulomatous prostatitis: A mimic of carcinoma of the prostate. *J.A.M.A.*, 191 : 287, 1965.
- 13- Keuhnelian, J.G., Guida, P.M., Pearce, J.M. and Marshall, V. F. : Experiences with granulomatous prostatitis. *J. Urol.*, 91: 173, 1984.
- 14- Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J. and Crispen, R.G. : Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 135: 272, 1986.
- 15- Lattimer, J.K., and Wechsler. M. : Genitourinary tuberculosis. *Campbell's Urology*. 4th. ed. Vol. 1 Ch. 15. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1978.
- 16- Lichtenberg, F.V., Lehman, J. S. : Parasitic Diseases of the genitourinary System. *Campbell's Urology*. 5th. ed. Vol. 1 Ch. 21. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986.

- 17- Lotte, A., Warz. Höckert, D., Poisson, N., Bumitrescu, N., Verron, M. and Couvet, E. : BCG complications estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv. Tuberc. Res., 21 : 107, 1984.
- 18- Meares, E.M.: Prostatitis and related disorders. Campell's Urology. 5th ed. Vol. 1 Ch. 17. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1986.
- 19- Melicow, M.M.: Allergic granulomas of the prostate gland. J. Urol., 65: 288. 1951.
- 20- Morales, A., Eidenger, D. and Bruce. A.W.: Intracivers bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol., 166: 180, 1976.
- 21- Morales, A. and Eidinger, D. : Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of kidney, J. Urol., 115: 377, 1976.
- 22- Mies, C., Balogh. K. and Standecker, M. : Palisading prostate granulomatos following surgery. Am. J. Surg. Path., 8: 217, 1884.
- 23- Oates, R.D., Stilmant, M.M., Freedlund, M.C. and Siroky, M.B. : Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. J. Urol., 140. 751, 1988.
- 24- Pavone, Michele-Macolus, M.D. : Treatment of superficial bladder tumors. Current urologic therapy. Second Edition. p : 288-290, 1986.
- 25- Sanrı, S., Superficial mesane kanserleri tedavisinde BCG instillasyonu., Uzmanlık tezi. Ç.Ü. Tıp Fak. Üroloji A.B.D. Sayfa. 4-5 1988.

- 26- Schmidt, J.D.: Non-specific granulomatous prostatitis. Classification, review and report of cases. J.Urol. , 94: 607 1965.
- 27- Schwarz, J., ~~Mycotic Prostatitis, Urology, 19 (1): 1, 1982.~~
- 28- Sporer, A., and Auerbach, M.D.: Tuberculosis of the prostate. Urology, 11(4): 362, 1978.
- 29- Steg, A., Lelev, C., Debre, B., Baccon-Gibod, L., Sicard, D.; Systemic bacillus Calmette-Guerin infection in superficial bladder cancer. Prog. Clin. Biol. Res. 310-325-34. 1989.
- 30- Stillwell, T.J., Enger, D.E., and Farrow, G.M.: The Clinical spectrum of granulomatous prostatitis: A report of 200 cases. J. Urol., 138:320, 1987.
- 31- Stillwell, T.S., Engen, D.E., Farrow, G.M.: The Clinical spectrum of granulomatous prostatitis. A report of 200 cases. J. Urol., 138: 320, 1987.
- 32- Stilmant, M.M., Siroky, M.B. and Johnson, K.B.: Fine needle aspiration cytology of granulomatous prostatitis induced by BCG immunotherapy of bladder cancer. Acta. Cytol., 29: 961. 1985.
- 33- Symmers, W.St. C.: Non-specific granulomatous prostatitis, Brit. J. Urol., 22: 6, 1950.
- 34- Tanner, F.H. and McDonald, J.R.: Granulomatous prostatitis, Arch. Path., 36: 358, 1943.
- 35- Taylor, E.W. Wheelis, R.F., Carrea, R.J., Jr., Gibbans, R.P., Mason, J.T. and Cummings, K.B.: Granulomatous prostatitis: Confusion clinically with carcinoma of the prostate. J. Urol., 117: 316, 1977.

36- Towfighi, J., Sadeghee, S., Wheeler, J.E.: Granulomatous prostatitis with emphasis on the eosinophilic variety. Am. J. Clin. Pathol. 68:630, 1972.

37- Weiss, M.A., Rolfer, D.B., Alviro, M.A. and Cohen L.J. :Bening lymphocytic angiitis and granulomatosis: A case report with evidence of an autoimmune etiology, Amer. J. Clin. Path., 81: 110, 1984.

38- Zbar, B. Bernstein, ID. Rapp, H.J. : Suppression of tumor grwth at the site of injection with living BCG. J.Nati. Cancer Inst. 46: 831. 1971.

39- Zbar, B. and Ropp, H.J.: Immunotherapy of guinen pig cancer with BCG. Cancer 34: 1532, 1974.