

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT BİYOPSİSİ UYGULANAN HASTALARDA
UYGULANMIŞ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİNİN AKUT
PROSTATİT GELİŞİMİNİ ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Hüseyin Buğra KARAKAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necmettin Aydın MUNGAN

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Prostat Biyopsisi Uygulanan Hastalarda Uygulanmış Antibiyotik Profilaksisinin Akut Prostatit Gelişimini Önlemedeki Etkinliğinin Retrospektif İncelenmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Hüseyin Buğra KARAKAŞ

Tez Savunma Tarihi : 09/01/2015

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Aydın MUNGAN

Prof.dr. Aydın MUNGAN
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bülent AKDUMAN
Üye

Doç. Dr. Bülent EROL
Üye

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, aynı zamanda sosyal hayata da bizleri hazırlayan, iyi bir hekim ve iyi bir insanın nasıl olması gerektiğini bizlere gösteren, uzmanlık eğitimim sonrası da her an yanımda olacaklarını bildiğim sayın tez danışmanım Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN, sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, sayın Doç. Dr. Bülent EROL, sayın Doç. Dr. Hüsnü TOKGÖZ, sayın Yard. Doç. Dr. Adem TOK, sayın Yard. Doç. Dr. Tamer ALIŞKAN, sayın Yard. Doç. Dr. İzzet ÇİÇEKBİLEK hocalarıma;

Tezimde istatistiksel analizlerin yapılması sırasında bana yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bana her zaman destek olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Mustafa ATAK, Uzm. Dr. Abdulkadir YILDIZ, Uzm. Dr. İbrahim DÖNMEZ, Uzm. Dr. Tuğrul TÜRKER, Uzm. Dr. Ersöz AKYÜREK ve Uzm. Dr. Ali Rıza ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Reha GİRGİN;

Beraber olmaktan mutluluk duyduğum ve halen görev yaptığım asistan arkadaşlarımla Dr. Okan YAVUZALP ve Dr. Engin Denizhan DEMİRKİRAN'a;

Birlikte yıllarca çalıştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim klinik hemşire ve personeline;

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime;

Özveri ile her anımda yanımda olan, bu uzun maratona birlikte tamamladığımız, her zaman desteğini gösteren canım eşim Özlem ve yaşamıma renk katan biricik kızım İrmak' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Buğra KARAKAŞ

Zonguldak, 2015

ÖZET

Karakaş Hüseyin Buğra, Prostat Biyopsisi Uygulanan Hastalarda Uygulanmış Antibiyotik Profilaksisinin Akut Prostatit Gelişimini Önlemedeki Etkinliğinin Retrospektif İncelenmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2015.

Giriş: Prostat biyopsisi öncesi Seftibuten ve Gentamisin kombinasyonu ile profilaksi uygulanmış erkeklerde biyopsi sonrası gelişen akut prostatit insidansını ve karakteristiklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: İki yıllık süre içinde TRUS (Transrektal Ultrason) yardımıyla prostat biyopsisi uygulanmış 245 hastanın bilgilerini retrospektif olarak inceledik. Prostat biyopsisi sonrası akut prostatit gelişen erkekler belirlendi. Tüm hastalar; Seftibuten 400 mg oral tablet, günde tek doz, işlemden 12 ve 2 saat önce başlanmak üzere tedavinin 5 güne tamamlanması, işlem öncesi tek doz Gentamisin 160 mg intramusküler uygulanması şeklinde bir kombinasyon tedavisi aldı. Tüm biyopsiler ayaktan tedavi prosedüründeydi.

Bulgular: Toplam 245 vakanın 2 (%0,8) tanesinde akut prostatit gelişti. Hem kan ve hem idrarında geniş spektrumlu beta laktamaz pozitif Escherichia Coli izole edilen 1 vaka vardı. Kan ve idrar kültüründe saptanan bakteri siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin, sefepim, seftriakson ve sefuroksim dirençliydi. Diğer hastanın kan ve idrar kültüründe bakteri izole edilmedi. Akut prostatit gelişen iki hastanın da ilk biyopsisiydi.

Sonuç: Profilaktik seftibuten tedavisinin tek doz gentamisin ile kombinasyonunun, TRUS yardımıyla yapılmış prostat biyopsisi sonrası akut prostatit gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu görülmektedir. Tüm dünyada florokinolon direncinin artmasından dolayı, seftibuten gibi sefalosporin grubu ilaç içeren alternatif profilaktik antibiyotik rejimlerinin prostat biyopsisi uygulanacak erkeklerde uygun olabileceği düşünülebilir. Geniş serili, randomize, prospektif çalışmalar daha kesin bilgiler verebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut prostatit, Antibiyotik proflaksisi, Prostat Biyopsisi, Seftibuten

ABSTRACT

Karakaş Hüseyin Buğra, Retrospective Analysis of the Effectiveness Of Pre-Biopsy Prophylactic Antibiotic Regimen To Prevent Acute Prostatitis, Bulent Ecevit University Hospital, Department of Urology, Thesis, Zonguldak 2015.

Purpose: We aimed to investigate the incidence and characteristics of acute prostatitis after transrectal prostate biopsy in men whom were given prophylactic ceftibuten combined with gentamicin.

Materials and Methods: We analyzed the retrospective data from 245 patients who underwent transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy over a 2 year period. Men in which acute prostatitis occurred after the procedure were investigated. All patients received 400 mg ceftibuten orally once daily for 5 days, beginning 12 and 2 hours before biopsy; combined with single dose 160 mg gentamicin intramuscularly just before the procedure. All biopsies were performed as outpatient procedures.

Results: Of the 245 cases, acute prostatitis developed in 2 (0,8%). Escherichia Coli that was positive for extended spectrum β -lactamase activity was isolated both from blood and urine in 1 case. The bacteria detected in urine and blood cultures were resistant to ciprofloxacin, levofloxacin, gentamicin, cefepime, ceftriaxone and cufuroxime. However, no bacteria was isolated either from blood or urine in the other case. Both patients had acute prostatitis after the first biopsy.

Conclusion: Prophylactic ceftibuten combined with single dose gentamicin seems effective in preventing acute bacterail prostatitis after TRUS-guided prostate biopsy. Due to increasing rate of quinolone resistance among the world, alternative prophylaxis regimens including cephalosporins such as ceftibuten should be considered in men undergoing prostate biopsy. Prospective randomized trials with larger series may give more conclusive data.

Keywords: Antibiotic prophylaxis, Acute prostatitis, Ceftibuten, Prostate biopsy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Embriyolojisi.....	3
2.2. Prostat Anatomisi	4
2.3. Prostat Kanseri	11
2.3.1. İnsidans ve epidemiyoloji	11
2.3.2. Etyoloji.....	12
2.3.4. Prostat kanserinde sınıflama	13
2.3.5. TRUS prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisi	23
2.3.6. TRUS prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon gelişimi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi.....	27
3.2. Biyopsi İşlemi.....	27
3.3. İstatistiksel incelemeler.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	59
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASAP	: Atipik small asiner proliferasyon
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DHT	: Dihidrotestosteron
gr	: Gram
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HIGH-PIN	: High-grade intraepitelyal neoplazi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
iv	: İntravenöz
MHz	: Mega Hertz
ml	: Mililitre
mg	: miligram
ng	: nanogram
p	: İstatistiki iki yönlü anlamlılık sayısı
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAD	: Prostat spesifik antijen dansitesi
PSAV	: Prostat spesifik antijen velositesi
tb	: Tablet
TRİB	: Transrektal iğne biyopsisi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TZ	: Transizyonel zon

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1: Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları, PSA referans aralığı (ng/ml)	17
2: Hastaların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre yaş ve serum PSA' larının ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca verileri.....	30
3: Hastaların PRM bulguları ile yaş ve serum PSA düzeyleri arasındaki ilişki.....	30
4: Hastaların PRM bulguları ile histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması	31
5: Hastaların TRİB kadran sayılarına göre histopatolojik inceleme sonuçları.	31
6: Yaş gruplarında histopatolojik inceleme sonuçları.....	32
7: Hastaların serum PSA düzeyi dağılımı ve histopatolojik inceleme sonuçları.	32
8: Prostat adenokarsinomu tespit edilen hastalarda biyopsi Gleason skoru-serum PSA düzeyi ilişkisi.	33
9: PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ile PSA düzeyin arasındaki ilişki. ..	33
10: PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ile PSA aralıkları arasındaki ilişki.	34
11: Hastaların PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ve histopatolojik inceleme sonuçlarının incelenmesi.....	34
12: Akut prostatit geçiren iki hastanın değerlendirilmesi.	35
13: Hastaların yaş, PSA, patoloji sonuçları, PRM bulguları ve kor sayısı	36
14: İdrar ve kan kültüründe GSBL pozitif E. Coli üremesi olan hastanın antibiyogramı.....	36
15: Prostat biyopsisi öncesi başlanan çeşitli profilaktik rejimlerle, işlem sonrası akut prostatit gelişim oranlarını gösteren kronolojik tablo.	44

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Prostatın dikey kesit genel anatomisi	5
2. Prostatın dikey kesit genel anatomisi ve yakın komşulukları	6
3. Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi	7
4. Prostatın nörovasküler anatomisi	9
5. Geleneksel altılı teknik	21
6. Çok kadranlı biyopsi şemaları	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkek popülasyonunun önemli sağlık sorunlarından biri konumundadır. Erkeklerde görülen en sık kanser olmakla beraber, kansere bağlı ölümlerde de akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 ile 2007 yılları arasında 2,6 milyon erkek prostat kanseri tanısı almış ve bunların 375.000'i prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir (1). Yaş arttıkça insidansı artan bu hastalık için yılda yaklaşık %30'lara varan bir mortalite prevalansı saptanmıştır. Erken evrede tanı konulduğunda başarı ile tedavi edilebilmektedir.

Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) tayini en önemli tarama yöntemleridir. Bu iki parametrenin herhangi birisinde saptanacak bir patoloji, hastanın yakınması olsun ya da olmasın mutlaka araştırılmalıdır. Ancak her iki yöntem, prostatın iyi ve kötü huylu hastalıkları arasında ayırım yapılmasına her zaman tam anlamıyla yardımcı olamamaktadır.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve PRM'de anormal prostat bulgularının olması ve/veya PSA yüksekliklerinde, transrektal iğne biyopsisi (TRİB) prostat kanseri tanısında ilk başvuru tanı aracıdır ve üroloji pratiğinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. TRİB, prostat kanserinde standart tanı yöntemi olarak yerini almıştır ve günümüzde prostat kanseri teşhisinde en yaygın kullanılan ve en güvenilir yöntemdir.

Dünyada yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmasına karşın, ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde hasta hazırlığı ve tekniğiyle ilgili bir standardizasyon henüz yoktur. Kolay yapılabilir olması, ciddi yan etki oranının düşük olması, hastanede kalış gerektirmemesi bu işlemin poliklinik şartlarında da uygulanabilmesini sağlamıştır. İşlem öncesi hasta hazırlığı; barsak temizliği, kanama parametrelerinin incelenmesi, antibiyotik kullanımı ve sedasyon basamaklarından oluşmaktadır. Kliniğimizde de prostat kanseri şüphesi taşıyan olgularda TRUS eşliğinde transrektal prostat iğne biyopsisi rutin olarak uygulanmaktadır.

Prostat biyopisisinde klasik yöntem sistematik altılı biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (2). Klasik altılı biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferal zonun lateralinden biyopsiler eklenerek geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiği savunulmaktadır (3). Bu nedenle günümüzde 10-12 kadran prostat biyopsisi standart olarak kabul edilmektedir.

TRİB, yukarıda da belirtildiği gibi güvenli kabul edilen ve genellikle ayaktan uygulanan bir işlem olmasına rağmen, göz ardı edilemeyecek sıklıkta travmatik ve enfektif komplikasyon potansiyeli taşımaktadır. Bu işlemden sonra gelişen istenmeyen yan etkilerin çoğu ayaktan tedavi gerektirse de özellikle yüksek ateş ile birlikte seyreden enfeksiyona bağlı istenmeyen yan etkiler hasta için ciddi sorunlara yol açabilmekte ve yatarak tedavi gereksinimi doğabilmektedir.

Transrektal prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisinin enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bilinmektedir (4). Hem EAU (Avrupa Üroloji Derneği) hem AUA (Amerika Üroloji Derneği) klavuzlarında biyopsi öncesi rutin antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bugüne kadar hem oral hem de intravenöz çeşitli profilaktik antibiyotik rejimleri araştırılmış ve antibiyotik kullanımı ve kullanılacak ajanın seçimi ile ilgili klavuzlarda görüş birliği sağlanamamıştır.

Biz bu klinik çalışmada, son iki yıl içinde bölümümüzde yapılmış olan prostat biyopsileri öncesinde verilmiş seftibutenin gentamisine kombinasyonunun akut prostatit gelişimini önlemedeki etkinliğini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bu süreçte ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinusun etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur (5).

Beş grup epitel tomurcuğundan en sonunda anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta 5 lob birbirinden ayrı olmakla birlikte daha sonra aralarında septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tübülleri iç içe girmez, sadece yan yana dururlar.

Anterior lobun tübülleri diğer lobların tübülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar.

Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda lümenleri gözükmeyip, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar (5).

Prostatın büyümesi ve gelişmesi fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır.

Ürogenital sinusun diferansiyasyonu 5- α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir (6).

2.2. Prostat Anatomisi

Prostat bezi, erkek üretrasının başlangıç kesimini saran fibromüsküler bir stroma içerisinde dağılmış 30-50 adet tubuloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır. Tabanı yukarıda, apeksi aşağıda yerleşimli bilobüle bir koni şeklindedir (7-9). Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denovillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Kapsül apekte devamlılık göstermez. Prostat önden puboprostatik bağlar, alt yüzden ürogenital diyaframla desteklenir.

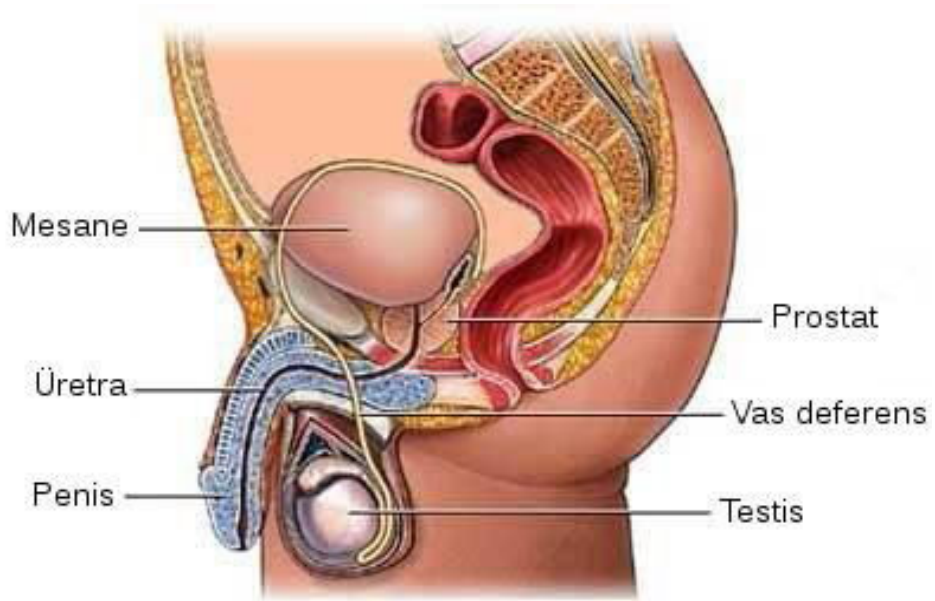
Anterior komşuluğunda pubik kemik ve simfisis pubis yer alır. Aralarında anterior periprostatik yağ dokusu ve fasya vardır. Anterior periprostatik yağ dokusu içerisinde Santorini adı verilen bir venöz pleksus bulunur. Prostat arka yüzden giren ejakülatuar kanallar verumontanum içinden eğimli geçerek çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimalinde posterior üretraya boşalır. Prostat bezi arka yüzde Douglas çıkmazının serozal kalıntıları olan ürogenital diyaframa kadar uzanan Denovillier fasyasının iki katmanıyla rektumdan ayrılır (10-11) (Şekil 1). Bu fasyanın ön ve arka olmak üzere iki lamellası mevcuttur. Ön lamellasına rektoprostatik fasya da denir. Prostatın arka yüzüne yapışıktır. Lateral periprostatik fasya, prostatik kılıf ve endopelvik fasya ile devamlılık gösterir. Arka lamella ise rektumun ön ve anterolateral yüzlerini örter (9). Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımıyla pubis kemiğine tutunurken, inferolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunur. Levator ani kasının pubokoksigeal parçası boyunca uzanan fasiyal örtüye lateral pelvik fasya ya da endopelvik fasya denir (8).

Endopelvik fasya, pelvis içine doğru dış strata, intermediate strata ve iç strata olmak üzere 3 ayrı tabaka şeklinde ilerler. Intermediate strata, diğer pelvik organları ve prostatı saran yağlı tabakadır, prostat çevresinde periprostatik fasya ya da prostatik kılıf adını alır.

Prostatik kılıfla prostat kapsülü arasında yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral parçası bulunur ki radikal retropubik prostatektomi esnasında

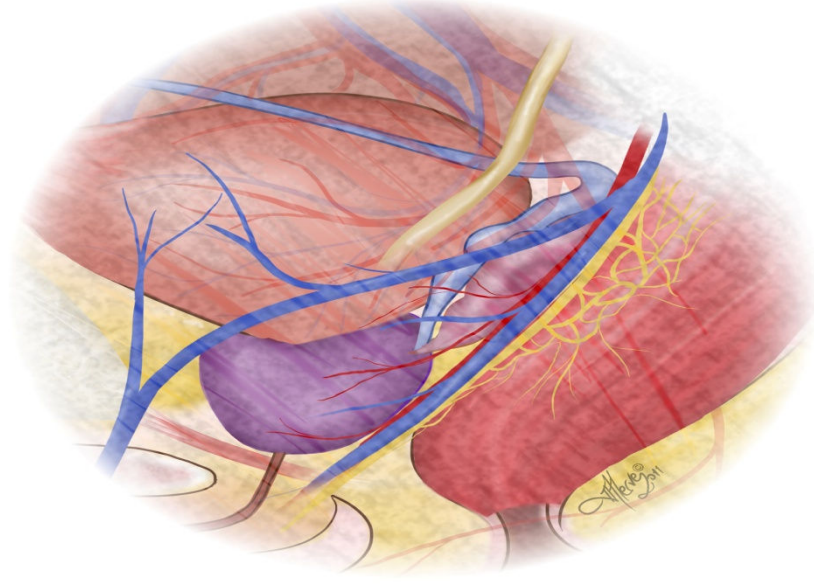
endopelvik fasya insize edilirken venöz kompleksle komşuluğuna dikkat edilmesi gerekir. Benzer şekilde pelvis içerisindeki derin yerleşimi ve pubik kemiğin arkasında bulunması, prostata yönelik cerrahi girişimleri ve bu esnada bezi çevreleyen komşu yapıların korunmasını güçleştirir.

Anatomik yapılar hastalar arasında ciddi derecede farklılık gösterebilir ve manipülasyonları zordur. Milimetre ile ifade edilebilecek yakınlıklarda hayati organ ve yapılar vardır (12) (Şekil:2)



Şekil 1. Prostatın dikey kesit genel anatomisi (10, 11)

Mc Neal 1968'de yaptığı sınıflamada prostatı; glandüler ve nonglandüler elemanlar olarak sınıflandırmıştır (13) (Şekil:3). Prostatın yaklaşık %30'u muskuler doku, kalanı glanduler epitelyumden oluşur. Glanduler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna açılırlar. Glanduler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromuskuler yapıdadır (10-11). Glandüler dokunun %70-75'i periferik zon, %20-25'i santral zon ve %5'i de transizyonel zonda bulunmaktadır.



Şekil 2. Prostatın dikey kesit genel anatomisi ve yakın komşulukları (12)

1. Glandüler Prostat Dokusu

a) Santral Zon:

Prostat bezinin tabanından verumontanuma kadar uzanan, ejakulatuar kanalların etrafını saran piramidal şekilli zondur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Proksimal üretral segmentin içinde yer alır. Vezikülo seminalisler ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur. Büyük, irregüler yapıda asiniler içerir. Prostat kanserinin %5-10'u bu zondan gelişir (14-15).

b) Periferik zon:

Prostat bezinin bazal kısmında, santral ve transizyonel zonu çevreleyerek, distalde posterior, posterolateral ve lateral yönde uzanır. Periferik zon glandüler prostat dokusunun % 70'ini oluşturmaktadır. Periferik zon glandülleri, düz kas ve kollajenden oluşan gevşek stromada yerleşmiştir. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Karsinomaların %70-75'i bu bölgeden gelişmektedir (16-17). Kronik prostatitin de en sık oluştuğu bölgedir.

c) Tranzisyonel Zon (TZ):

Prostat volümünün en küçük kısmını oluşturur ve glandüler prostat dokusunun yaklaşık %5'i kadardır ancak fonksiyonel önemi çok fazladır. Büyük bir bölümü uretranın önünde yer alır. Benign prostat hiperplazisi buradan köken almakla birlikte prostat kanserinin %15-20'si bu zondan gelişmektedir (18-19).

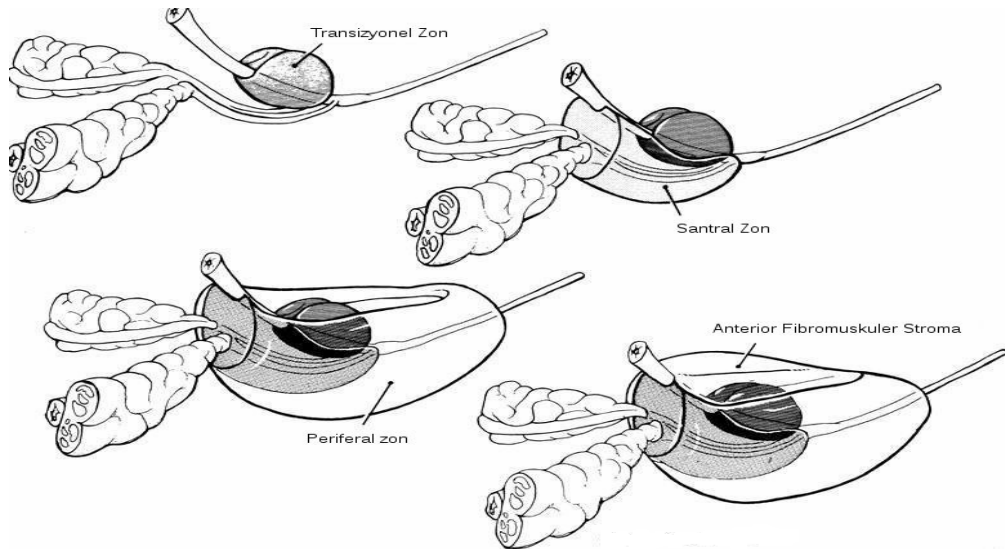
2. Nonglandüler Prostat Dokusu

a) Proksimal (preprostatik) sfinkter:

Proksimal uretrayı çepeçevre saran kas liflerinin oluşturduğu bölgedir. Glandüler yapılar içermez. Seminal sıvının ejakülasyon sonrasında retrograd olarak geriye kaçışını engeller. İstirahat tonisitesi sayesinde proksimal uretral segmentin kapanmasına yardımcı olur (16,17,19)

b) Anterior fibromusküler stroma:

Anterior fibromusküler stroma mesane boynundan başlayarak aşağıya doğru genişleyerek ilerler ve prostat apeksinde daralarak uretra ile birleşir. Detrüör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromusküler dokunun bir uzanımıdır. İçeriğinde çok az bez yapısı ihtiva eder ve fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşmuştur, glandüler yapılar içermez. (17).



Şekil 3. Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi (13).

Prostatik Üretra

Prostatik üretra prostat tabanının santral kesiminden bez içine girer ve koninin daralan kısmında apeksin ön yüzünün hemen altından ürogenital diyafram düzeyinde bezi terk eder (8).

Normal prostatik üretra 3-4 cm uzunluktadır ve verumontanum (seminal kollikulus) ile iki segmente ayrılır.

Proksimal (supramontanal) segment, mesane boynundan ejakülatuar duktusların verumontanuma girişine kadar olan kısmıdır. Bu düzeyde üretra öne doğru 35-45 derecelik bir dönüş yapar.

Distal (inframontanal) segment ise verumontanumdan membranöz üretraya kadar uzanır. Supramontanal üretra gelişimsel olarak mesaneye benzer, transizyonel epitelle döşelidir. Musküler stroması detrüör kası ile devamlılık gösterir. Inframontanal üretra ise distal üretraya benzer şekilde pseudostratifiye ya da stratifiye kolumnar epitelle döşelidir (9).

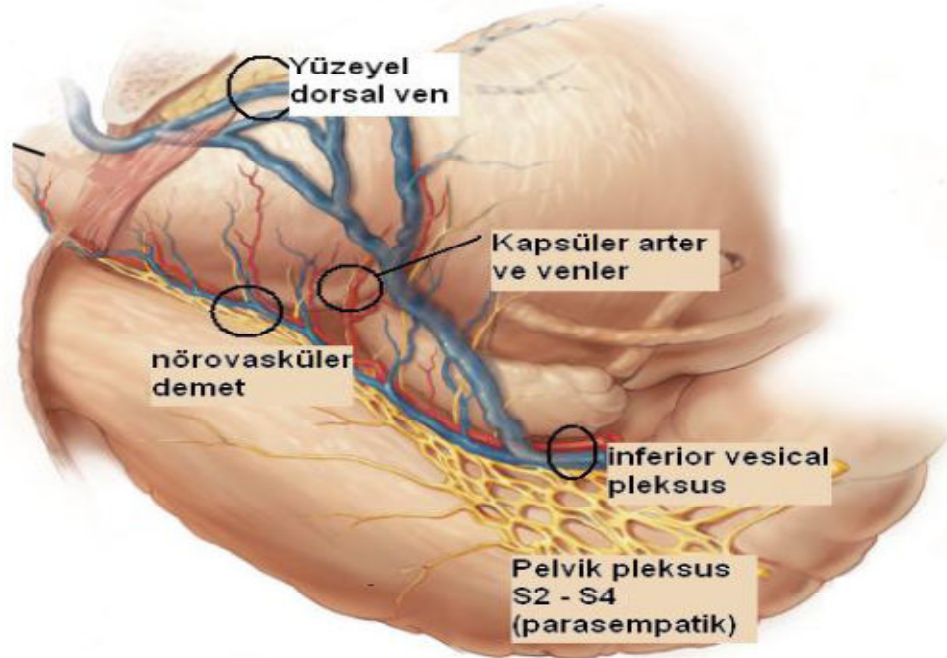
Vasküler Dolaşım

Prostatın arteriyel dolaşımı genellikle inferior vezikal arterden köken alır ve bu arterler beze yaklaştıkça, üretral ve kapsüler olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeye posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyredir. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır son olarak üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale döner.

Prostatik arterin ikinci ana dalı olan kapsüler arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyredir ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla deler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip eder. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur (20).

İnervasyon

Pelvik organların otonomik sinirler tarafından inervasyonu adrenerjik, kolinerjik, ve adrenokolinerjik olmayan peptiderjik sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. (Şekil 4) Prostat pelvik (parasempatik) ve hipogastrik (sempatik) sinirlerden oluşan pelvik ganglion dalları inerve eder (21). Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik lifler kapsül ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlar. Prostatik inervasyon ejakülasyon ve işemenin kontrolünü idare eder (22).



Şekil 4. Prostatın nörövasküler anatomisi (Brooks JD, 2007) (20)

Histoloji

Prostat bütün zonlarında hem duktus hem de asiniler sekretuar epitelyum tarafından döşenmiştir. Glandüler epitel üç tip hücreden oluşur: 1-sekretuar hücreler, 2-bazal hücreler, 3-nöroendokrin hücreler. Sekretuar hücreler, glandın luminal yüzeyinde yerleşirler. Kolumnar ya da küboidal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler seminal sıvıyı sekrete ederler. PSA ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar (17, 23, 24). Çoğu kez normal histolojiden farklı olarak ortaya çıkan oluşumlar postinflamatuvar atrofi, bazal hücre hiperplazisi, benign nodüler hiperplazi,

atipik adenomatöz hiperplazi ve duktus asiner displazisidir. Bu lezyonlar çoğu zaman özellikle de biyopsi materyallerinde karsinoma ile karıştırılmaktadır (25).

Patoloji

Prostat iğne biyopsisine bağlı materyal incelemesi sırasında 4 ana kategori göz önünde tutulmaktadır. Bunlar; 1) Prostat kanseri, 2) High-grade intraepitelyal neoplazi (HIGH-PIN), 3) Atipik small asiner proliferasyon (ASAP), 4) Benign şekilde sıralanabilir. Patologlar yalnız doğru tanı koymanın yanı sıra tanı sonrası klinik takip ve tedavi için de gerekli prognostik bilgilere ışık tutmalıdır. Prostat kanserinin histolojik derecesi biyolojik davranışının en önemli belirteçlerinden birisidir. Bununla birlikte tanıda birçok sistem tanımlanmış fakat günümüzde en geniş kullanılan ve kabul gören Gleason dereceleme sistemi olmuştur (26). Gleason derecelendirme sistemi ilk olarak 1966 yılında prostat adenokarsinomu büyüme paternine dayanılarak tanımlandı (27). Prostat kanserinde görülebilen birçok histolojik patern 5 ana dereceleme kategorisinde gruplandırılmıştır. Gleason grade 1 tümörleri genellikle, yuvarlak ve düzgün sınırlı uniform glandların sık olarak bir araya gelmesinden oluşmuştur. Bu genellikle transizyonel zon tümörleri hariç nadir olarak görülen paterndir ve neredeyse hiç iğne biyopsi spesmenlerinde görülmez. Gleason Grade 2 tümörleri Gleason Grade 1 tümörlerine benzer olmakla birlikte, daha az uniform glandların, gevşek olarak bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Glandlar arasında az miktarda stroma bulunur ve kenarları daha düzenlidir. Grade 2 tümörlerin şekil ve büyüklükleri birçok değişkenlik gösterir ve daha fazla stroma tarafından bölünmüşlerdir. Gleason Grade 3 üç farklı patern içerir. Birinci paternde iyi şekilli relatif uniform glandlar infiltratif tarzda benign glandlar arasında büyümektedirler ve bu grade için anahtar niteliğindedirler. Glandların ölçü ve şekillerinde büyük farklılıklar vardır ve sık olarak yerleşmişlerdir. Fakat düzensizdirler ve iyi sınırlı değildirler. İkinci paternde birinci paternle benzerlik gösterir. Çok küçük glandlar ve ufak hücre kümelerinden oluşur, lümenleri farkedilmeyen ya da olmayan glandlar mevcuttur ve açılı şekillidirler. Bununla birlikte birleşme olmaksızın şerit ve zincirlere bölünmüşlerdir (grade 4 patern). Üçüncü paternde ise tümör papiller veya gevşek kribriform yapıların keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitlelerinden oluşur. Bazı yazarlar bunu papiller intraduktal

tümör olarak isimlendirmektedir. Bunlar papiller ve kribriform yapılar içermektedir ve adalar halinde tümör hücreleri stromal infiltrasyon olmaksızın yumuşak ve uçları itilmiş yuvarlak şekillidirler. Gleason grade 4 birçok farklı yapı içermekte olup, en sık olan paterni küçük asiner yapılardır. Bunların bazıları iyi şekillenmiş lümen, şerit ve zincirler halinde birleşmişlerdir. Düzensiz sınırlı, düzensiz infiltrasyon gösteren birleşmiş glandlardan oluşurlar. Bu patern sıklıkla grade 3 olarak düşük raporlanır. Grade 4 tümörler invaziv görünümde daha irregüler kenarlı papiller ve kribriform yapılar içerir, buna rağmen bütün endometrioid kanserler bu gruba dahil değildir. Hipernefroid patern ki belirgin berrak sitoplazmalı kümeleşmiş hücrelerden oluşur ve küçüktür, hiperkromatik çekirdek Grade 4 olarak yorumlanır. Gleason Grade 5 iki ana patern içerir. Birinci patern glandüler diferansiyasyon için kanıtın çok az veya hiç olmadığı herhangi bir karsinomu tarif eder ve bu patern tek infiltrate olmuş hücrelerden (signet-ring hücreli karsinom ihtiva edebilir), solid yapılu tümör hücrelerine kadar değişir. Santral nekrozlu, keskin dairesel yuvarlak kitle oluşturan, solid kribriform karsinom (komedokarsinom) ise diğer bir şeklidir (28). İkinci patern anaplastik karsinom olarak bilinir ve sadece adenokarsinom tanısı için yeterli gland ve vakuol formasyonu ihtiva eder.

2.3. Prostat Kanseri

2.3.1. İnsidans ve epidemiyoloji

Prostat kanseri; erkeklerde en sık izlenen kanserdir. Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (29). Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığıdır ve 40 yaş altında oldukça nadirdir. İlerleyen yaş ile birlikte insidansı da artmaktadır.

En düşük insidans başta Japonya ve Çin olmak üzere Asya ülkelerindeyken (1,9/100.000), İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika'da, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyededir (272/100.000). Prostat kanseri nedeniyle mortalite oranlarına bakacak olursak en yüksek oran İsviçre'deyken (23/100.000 yıl) en düşük oran Asya ülkelerindedir (<5/100.000 yıl) (30). Ülkemizde İzmir ilinde yapılmış ilk insidans çalışmasında prostat kanseri en sık görülen 5.

kanser olarak tespit edilmiş ve 1995–1996 yılları arasında insidans 9,1/100.000 olarak bildirilmiştir (31).

2.3.2. Etyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin muhtemel etyolojisinde en az dört faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. Bunlar; genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir (29).

2.3.3. Risk faktörleri

Ailesel faktörler: Bazı ailelerde prostat kanserinin daha fazla görülmesi ve yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bunun doğrulanması bu hastalığın ailesel ve genetik komponenti olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Babasında 50 yaşın altında prostat kanseri tanısı konulmuş bir kişinin prostat kanseri olma riski ise normal kişilere göre 7 kat daha fazladır (32). Birinci derecede akrabalarının birinde prostat kanseri gelişen erkekte prostat kanseri gelişme riski 3–4 kat artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikâyesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler (33,34).

Yaş: Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, hastaların yaklaşık %95’inde tanı 45- 89 yaşları (ortalama 72 yaş) arasında konulmaktadır. Bu nedenle yaşlı nüfusun fazla olduğu ülkelerde daha yüksek oranda rastlanmaktadır (33-34).

İrk: Kanserle ilgili epidemiyolojik çalışmalarda; ırk faktörünün, kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Farklı çevrelerde yaşayan benzer genetik gruplarda prostat kanseri görülme sıklığı farklı bulunmuştur. Bu gözlemler çevresel ve diyetik bir faktörün varlığını telkin etmektedir (33-34).

Diyet: Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Adipoz dokuda üretilen leptin, tümör nekrotizan faktör alfa, adiponektin gibi sitokinler obeziteyle kanser arasındaki bağlantının temsilcisi olabilir (35). Yüksek yağ, süt ürünleri ve kırmızı et tüketiminin prostat kanser riskini artırdığı öne sürülmüştür (33-34). Vücut kitle indeksiyle ölçülen obezitenin prostat kanseri mortalite ve agresifliğiyle ilişkili olduğu

gösterilmiştir (36). Yağdan zengin diyet riski artırırken soya içeriği yüksek olan diyet rejimleri prostat kanserine karşı koruyucu özelliktedir. Selenyum ve E vitamininin antioksidan özellikleri nedeniyle koruyucu etkisinin olduğu, bununla birlikte A ve D vitamini eksikliğinin kanser riskini artırabileceği düşünülmektedir (37).

Hormonal: Androjenler prostatın gelişimini, maturasyonunu ve devamlılığını sağlayan başlıca hormonlardır. Yüksek androjen seviyesinin prostat kanser riskini artırıp arttırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak kesin ilişki saptanamamıştır. Ancak prostat kanser hücrelerinin pek çoğu hormona duyarlıdır ve androjenlerin varlığında süratle büyümektedirler. Buna karşılık cerrahi ve medikal kastrasyon ile metastatik prostat kanserlilerde dramatik gerileme görülebilmektedir (33-34). Prostat Kanser Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında yapılan, endojen seks hormonları ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çok merkezli prospektif çalışmada arada bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (38).

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) hem normal hem transforme prostat epitelyal hücrelerinde mitojenik ve antiapoptotik etkileri vardır. IGF-1 prostat kanseriyle ilişkilendirilebilecek potansiyel bir faktördür (39).

2.3.4. Prostat kanserinde sınıflama

Prostat Karsinomlarının TNM Sınıflandırılması (TNM 2009)

T Primer tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör yok

T1 Görüntüleme ve palpasyon ile saptanmayan; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör.

T1a İnsidental olarak incelenen dokunun %5 veya daha azında tümörün bulunması

T1b İnsidental olarak incelenen dokunun %5'inden fazlasında tümörün bulunması

T1c Tümörün iğne biyopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden

T2 Tümör prostat içerisinde sınırlı

- T2a Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında izlenmesi
- T2b Tümörün bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi
- T2c Tümörün her iki lobda izlenmesi
- T3 Tümörün prostat dışına yayılması
 - T3a Ekstrakapsüler yayılım
 - T3b Tümörün seminal veziküllere invazyonu
- T4 Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

N-Bölgesel Lenf Düğümleri

Klinik

- Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
- N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var

M-Uzak Metastazlar

- Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

- M1a Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri) metastazı
- M1b Kemik(ler) metastazı
- M1c Diğer bölge(ler) metastazı

2.2.5. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Lokalize prostat kanseri genellikle semptom vermemektedir. Bu nedenle prostat kanserinin erken tanısında tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

PRM ve serum PSA seviyesi ölçümü prostat kanserinin değerlendirilmesinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Ancak klinik ve laboratuvar bulgular yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmadığından günümüzde prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik

inceleme ile olmaktadır. Prostat kanserinin erken tanısı PRM, serum PSA seviyesi ve TRUS–biyopsi triadı ile konulmaktadır (40-41).

2.3.4.1. Parmakla rektal muayene (PRM)

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

PSA ile birlikte PRM değerlendirmesi prostat kanseri tanısında daha etkili olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada yüksek PSA düzeyleri ile birlikte pozitif PRM bulgusunun olmasının prostat kanserinin tanı olasılığını artırdığı gösterilmiştir (42).

2.3.4.2. Prostat spesifik antijen (PSA)

PSA 33 kDalton ağırlığında 19q13 kromozomu üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Serin proteaz aktivitesi vardır. Prostat asinüslerini döşeyen epitel hücrelerinde üretilerek prostat kanal sistemine salgılanmaktadır. Esas görevi, ejakülasyonla ortaya çıkan seminal koagulumun likefaksiyonunu sağlamaktır (43).

PSA ilk olarak 1970’li yıllarda seminal sıvıdan ve daha sonra prostat dokusundan izole edilmişse de prostat kanserinde belirteç olarak kullanılabileceği ancak 1980’lerde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Serumda PSA yükselmesi, prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostattan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu, prostat kanserlerinde ve diğer prostat patolojilerinde (prostatit, BPH) görülebileceği gibi çeşitli prostat manüplasyonları da bu duruma sebep olabilir. Kanserli prostat dokusu, normal prostat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir (44).

Prostat kanserinin tarama ve erken evrede tanınması, evrenmesi, tedaviye cevabın belirlenmesinde ve hastalığın izleminde kullanılan en yararlı serum tümör belirleyicisidir. Prostat kanseri açısından kabul edilebilir duyarlılığa sahip olmasına rağmen PSA ile ilgili en önemli sorunlardan biri, kanser spesifik değil, organa özgü

olmasıdır, özgüllüğü yetersizdir. Serum PSA değerinde üst sınır, 4 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak yapılan çalışmalarda 4 ng/ml sınır değer her zaman malign-benign ayırımını yapamadığı gösterilmiştir. BPH'lı olguların %20-25' inde PSA'nın 4 ng/ml' den büyük olduğu, klinik önemli kanserlerin %20-50'sinde PSA değerinin 4 ng/ml'den düşük olduğu tespit edilmiştir. PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial: Prostat Kanseri Önleme Çalışması) 0,5 ng/ml altında dahi prostat kanseri gelişebileceğini göstermiştir. ERSCP (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: Avrupa Prostat Kanseri Randomize Çalışması) Rotterdam grubu, 0-4 ng/ml PSA aralığında saptanan prostat kanserlerin yarısına yakın bir bölümünün agresif özellikler taşıdığını ve organa sınırlı olduğunu bildirmişken, PSA için kritik sınır ifadesi hem zorlaşmakta hem de anlamsızlaşmaktadır. Prostat kanseri ve benign durumlardaki serum PSA değerleri zaman zaman çakışmakta, bu yararlı tümör belirleyicisinin prostat kanseri tanısında yetersiz duyarlılık ve özgüllüğü ile sonuçlanmaktadır (45). Bu bilgiler ışığında PSA'nın prostat kanserini saptamadaki sınır değerini belirlemek zorlaşmaktadır. Bu yüzden PSA özgüllüğünü arttırmak için literatürde birçok çalışma vardır. Serum PSA değerinin yaşa göre değerlendirilmesi, serum PSA değerinin prostat hacmine göre değerlendirilmesi (PSA dansitesi), yıllık PSA artışı (PSA hızı), serbest PSA ve kompleks PSA değerlendirilmesiyle ilgili yöntemler bu amaçla gündeme gelmiştir.

Serumdaki PSA'nın serbest ve kompleks formları bulunur. Kompleks oluşturmuş PSA serumda geri dönüşümsüz olarak bulunur ve bir endojen serin proteaz inhibitörü olan α 1-antikimotripsin' e kovalent bağlanmıştır. Bu kompleks oluşturmuş PSA formu enzimatik olarak inaktiftir ve immün reaktiftir. Serbest PSA ve kompleks oluşturmuş PSA için spesifik yeni monoklonal antikorların gelişmesi, PSA'nın değişik formları ve bunların oranlarının daha kesin ölçümünü sağlamıştır. Bu, klinik kullanımda prostat kanser tanısında PSA'ya artan duyarlılık ve özgüllük potansiyeli sağlar (46).

Yaşa ve ırka özgü PSA:

Yaşla birlikte prostattaki BPH'lı dokunun çoğalması beraberinde volüm artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4 ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak,

prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür.

Amerikan Üroloji Birliği'nin PSA testi kullanımı ve prostat biyopsisi endikasyonlarına yönelik en iyi uygulama politikasına göre yaşa ve ırka özgü referans aralıkları Tablo 1’de verilmiştir (47).

Tablo 1: Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları, PSA referansaralığı (ng/ml).

Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları			
Yaş aralığı (yıl)	Asyalı	Afrika kökenli	Amerikalı Beyaz
40 - 49	0 – 2.0	0 – 2.0	0 – 2.5
50 - 59	0 – 3.0	0 – 4.0	0 – 3.5
60 - 69	0 – 4.0	0 – 4.5	0 – 4.5
70 - 79	0 – 5.0	0 – 5.5	0 – 6.5

Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA’yı 60 yaş altındaki erkekler için daha sensitif, 60 yaş üzerindeki içinse daha spesifik bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Yaşa özgü PSA değerleriyle standart 4 ng/ml sınır değeri karşılaştırıldığında, 59 yaşın altındaki olgularda pozitif biyopsi ve organa sınırlı hastalık saptama oranında %8 artış tespit edilecektir. Bununla birlikte, 60 yaş ve üzerindeki erkeklerde, yaşa özgü PSA değerleriyle %21 oranında az biyopsi alınarak %4 kadar organa sınırlı prostat kanseri atlama riski ortaya çıkacaktır (48).

PSA Dansitesi (PSAD):

Benson ve arkadaşları özellikle DRE’si normal, serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında değişen kişilerde BPH ile prostat kanseri ayırımı yapabilmek için prostat spesifik antijen dansitesi kavramını tanımlamışlardır. PSAD, serum PSA değerinin TRUS ile saptanan prostat volümüne bölünmesiyle elde edilir. Eşik değer olarak 0.15 düzeyinin üzerinde olması prostat kanseri, 0.15 düzeyinin altında olması ise benign hastalık lehine yorumlanır (49). Alınacak eşik değer konusunda görüşbirliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım, saptanan değer 0,15’in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15’in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama

oranı artmaktadır (50). Bunun yanında, PSAD'nin prostat kanseri-BPH ayırımında total PSA' ya bir üstünlüğü olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır. Catalonia ve ark. 5000 erkekte yaptıkları çalışmada PSA değeri 4-10 ng/ml olan erkeklerde sınır değeri 0.15 alınırsa prostat kanserli olguların %50'sinin atlanacağını ortaya koymuşlar ve bu durumdaki kişilerde PSAD değerinden çok PSA'nın göz önünde tutularak biyopsi alınmasını önermişlerdir (51). Kalish ve ark. TRUS ile transizyonel zonun (TZ) hacmini ölçerek PSAD'nin yararlılığının artacağını ileri sürmüşler ve PSA/TZ hacmi formülünü ortaya atmışlardır. PSA/TZ değeri 0.35 ng/ml'nin üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (52).

PSA Velositesi (PSAV):

Birim zaman içinde PSA düzeyinde görülen artış olarak ifade edilir. Carter ve ark. PSAV 0,75 ng/ml/yıl olmasını prostat kanseri lehine değerlendirmiştir. PSAV > 0,75 ng/ml olan hastalarda kanser çıkma oranı %47 bulunurken bu oran PSAV < 0,75 olan hastalarda sadece %11 olarak bulunmuştur (53). PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan hastalar için güvenli bir PSAV değeri henüz yoktur. Carter ve ark. en az 3 ölçüm yapılması gerektiğini belirtmiştir. Altı aydan fazla, bir yıldan az zaman aralığı PSAV belirlemek için optimal süre gibi görünmektedir. PSAV değeri prostat kanserli hastalarda BPH'ye göre daha yüksektir. En az 6 ay aralarla alınan 3 kan örneğine göre PSAV 0,75 ng/ml/yıl ise prostat kanseri düşünülmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır (53).

Serbest/total PSA oranı:

Serumda PSA' nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA' nın serum toplam PSA' sı içindeki yüzdeleri oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda, kanser saptama duyarlılığını arttırmak, toplam PSA' nın yükseldiği durumlarda ise özgüllüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Catalonia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 681 hasta değerlendirilmiş. %sPSA düzeyi 0-10 arası iken prostat kanseri riski %56, 10-15 arası iken %28, 15-20 arası iken %20, 20-25 arası iken %16 ve 25' in üzerinde iken %8 olarak belirtilmiştir (54).

Kompleks PSA:

PSA'nın önemli bir bölümü serumda alfa anti-kimotripsin (ACT) ile kompleks halinde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda, ACT-PSA düzeyleri, BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (55).

2.3.4.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve prostat biyopsisi

Prostat kanserinin tanısında ve prostat bezinin anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ve beraberinde alınan prostat biyopsileri ile prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı mümkün olmuştur. TRUS' un çeşitli klinik endikasyonları arasında en az tartışmalı olan, prostattaki şüpheli bir lezyondan biyopsiye rehberlik yapmasıdır. Konvansiyonel prostat biyopsileri; PRM sırasında, transperineal veya transrektal olarak iğnenin glanda yönlendirilmesi ile yapılmaktadır. TRUS eşliğinde ilk biyopsi, transperineal olarak uygulandı (2). Transperineal biyopsilerde, katedilen mesafenin uzak olması; manüplasyonları güçleştirmekte, hastalar perine hassasiyetine bağlı rahatsızlık duymakta ve işlem uzun sürmektedir. Biyopsi sırasında mesafenin kısa olması, hareket serbestliği, rektumun duyarlılığının az olması ve işlemin kısa sürmesi nedeniyle transrektal biyopsi tercih edilmektedir.

TRUS'un en önemli özelliği, PRM ile tanınmayan birçok kanser odağını tanımasıdır. TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan yapılan sistematik biyopsilerle kanser yakalama insidansı artmıştır. Tek başına TRUS kullanımı ile normal PRM ve PSA'sı olanların %5'inde, biyopsilerle ispatlanmış karsinom olduğu saptanmıştır. TRUS, palpe edilemeyen tümörleri ortaya çıkarmaktaysa da PSA ve PRM' si normal olgularda, prostat kanserinin erken tanısında endike değildir.

TRUS ile elde edilen prostat görüntüleri, prostat glandının mikroskopik anatomisi ile ilişkilidir. Ekojeniteyi belirleyen, glandda var olan epitelyal doku ile glandüler doku oranıdır. Santral zon ve periferik zonun benzer mikroskopik anatomisi nedeniyle birbirinden net olarak ayırt edilebilmesi her zaman mümkün

olmamaktadır. Bu nedenle santral ve periferik zonlar genelde, glandın posterior kısmında üniform bir eko paternine neden olurlar. Transizyonel zonlar ise, mikst eko paterni göstermekte olup proksimal üretrayı çevreleyen preprostatik sfinkter, hipoekoik olarak görülür.

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları:

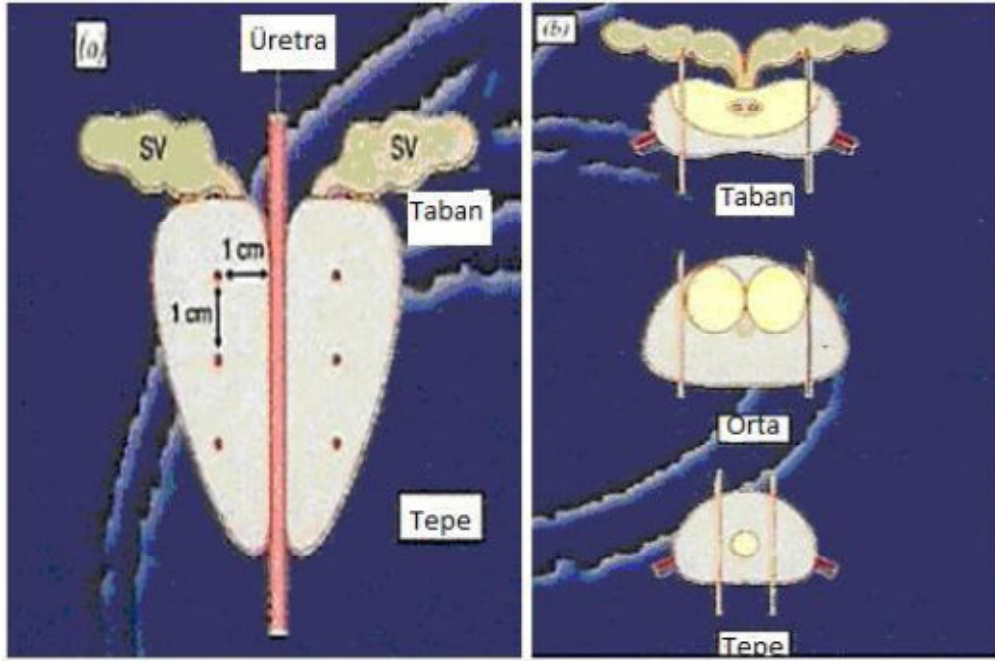
1. PRM'de nodül, endürasyon, sertlik,
2. Yüksek serum PSA seviyesi ve/veya PSA dansitesi,
3. TRUS'da kanser şüpheli lezyon,
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,
5. Transüretral prostatektomi materyalinde insidental prostat kanseri tanısı alan vakaların rezidüel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

Rebiyopsi endikasyonları:

1. İlk biyopside HGPIN veya atipi,
2. İlk biyopsi negatif ancak;
Anormal DRE bulgusu,
PSA > 10 ng/ml,
PSA 4-10 ng/ml (PSA parametreleri).

Cerrahi, radyolojik ve laboratuvar tekniklerinin gösterdiği gelişmelere paralel olarak tüm dünyada prostat biyopsi uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Bir zamanlar prostat kanserinin çoğu palpe edilebilir ve bunlardan parmak kılavuzluğunda kolaylıkla biyopsi alınabilirken, PSA'nın kanser tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artması, prostattan daha sistemli bir şekilde örnek alınmasını gerekli kılmıştır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, benimsenen bir standart haline gelmiştir. TRUS, yüksek kanser riski taşıyan hipoekoik lezyonların görüntülenmesine imkan sağlayacağı gibi transrektal prostat biyopsisinin sistematik yapılabilmesi için ideal bir doku görüntülenmesine olanak tanır (56).

İlk kez Hodge, Stamey ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği; parmakla yönlendirilen prostat biyopsisi, sadece hipoekoik lezyonlardan TRUS kılavuzluğunda biyopsi ve rastgele dört kadran TRUS kılavuzluğunda biyopsi gibi eski yaklaşımlardan daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır. Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı ilk standart, parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasıdır (57). (Şekil-5)



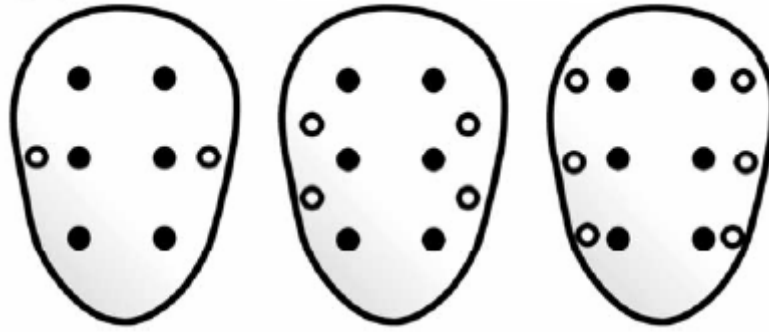
Şekil 5. Geleneksel altılı teknik (57)

TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda %20-30 ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir. Keetch ve arkadaşları, PSA düzeyleri 4-20 ng/ml arasındaki erkeklerde, prostat kanseri bulunma olasılığının yaklaşık %25 olduğunu bildirmiştir. Biyopsi sonucu negatif gelen aynı grup hastalara ikinci altılı biyopsi uygulandığında %20'sinde kanser saptanmıştır (58).

PSA düzeyleri 10 ng/ml'den fazla olan hastalarda, yalancı negatif altılı prostat biyopsisi insidansı % 20 ile % 40 arasındadır ve birçok etmenden etkilenmektedir. Biyopsi periferik zon tümörlerini kaçırırsa, periferik zondan yeterli örnek alınmazsa ya da izole bir transizyonel zon tümörü kaçırılırsa bu hatalar oluşabilir. Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını

ve tahmini hacmi 50 ml'nin üstünde olan prostatlarda ek çekirdek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (59). Altılı parasagittal biyopsi ile prostattan alınan örneğin yeterli olamayabileceğinin gözlenmesi üzerine, laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk kez, periferik zondan alınan örnek miktarını arttırmak amacıyla biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı öneren, Stamey ve arkadaşları olmuştur (60).

Klasik 6 kadran yöntemiyle karşılaştırıldığında kanser tespit oranlarında artış saptanmakla birlikte daha sonra yapılan patoloji korelasyonlu çalışmalarda apikoposterior ve orta hat periferik zon kanserlerinin atlandığı anlaşılmış ve değişik araştırmacılar tarafından 8 ve 10 kadranlı örnekleme teknikleri geliştirilmiştir (61) (Şekil 6).



Şekil 6. Çok kadranlı biyopsi şemaları (61)

Şu an için birçok merkezde PSA 4 ng/ml üstündeki hastalarda 8–12 kor arasında değişen sayılarda yapılan prostat biyopsiler altılı biyopsinin yerini almıştır.

Hasta Hazırlığı

TRUS eşliğinde biyopsi yapılacak her hasta yapılacak işlemin riskleri ve faydaları açısından bilgilendirilmeli ve hasta onam formu alınmalıdır. Tüm hastalar implant, kalp kapak hastalığı, protez, alerji ve akut prostatit semptomları açısından sorgulanmalıdır. Antikoagülan ilaçlardan asetil salisilik için genel yaklaşım hastanın aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar kullanımının uygun zaman periyodunda bırakılması yönündedir ancak bu ilaçların kullanımı biyopsi için kesin kontrendikasyon kabul edilmemelidir.

Hasta Pozisyonu

Hastalar genelde diz ve kalçalar 90 derece bükülü olacak şekilde sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılır. Masanın yanına monte edilmiş bir kol dayanağı ve dizler arasına yerleştirilen bir yastık hastanın pozisyonunu bozmadan durmasına yardımcı olur.

2.3.5. TRUS prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisi

Biyopsi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği literatürde yapılmış prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu konuda fikirbirliği olmasına rağmen hangi antibiyotiğin, hangi dozlarda ve ne kadar süreyle uygulanacağı konusunda belirgin netlik yoktur. Kullanılan antibiyotiklerden bağımsız olarak enfeksiyon oranı ileri derecede düşük (% 1'den az), sepsis veya bakteriyemi gelişme riski ise % 0,1-% 0,5 arasında değişmektedir (62). Antibiyotik profilaksisi uygulanmadığı zaman TRİB sonrasında bakteriyemi % 16-76, üriner enfeksiyon % 32 ve febril atak oranı % 33 oranında rapor edilmektedir (63). Genel olarak komplike olmayan hastalarda en sık kullanılan protokol biyopsi işleminden 1 saat önce ve 2-3 gün sonrasına kadar oral fluorokinolon kullanımınıdır (64). Bununla birlikte bazı çalışmalar göstermiştir ki, transrektal prostat biyopsisi sonrasında hastalarda florokinolon direnci gelişmektedir (65-66). Çünkü florokinolonlar geniş spektruma sahiptirler. Bundan dolayı kinolon grubu ilaçların fazla miktarda kullanılması, bu ilaçlara karşı direnç gelişimini arttırmaktadır. TRİB sonrasında akut prostatit gelişen hastalarda yapılan idrar kültüründe antibiyogram sonuçları incelendiğinde, genellikle kinolon türü antibiyotiklere karşı direnç mevcuttur ve bu hastalar hastaneye yatırılarak gözlem altında, parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmektedirler.

2.3.6. TRUS prostat biyopsisi sonrası enfeksiyon gelişimi

TRUS eşliğinde biyopsi sonrası görülen çoğu enfeksiyöz tablolar semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ve hafif ateşli klinik tabloyla sınırlıdır ve çoğunlukla oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi ile düzelir. Son yıllarda rutin antibiyotik kullanımı sonrası yapılan çalışmalarda ateşli üriner sistem enfeksiyonu,

bakteriyemi veya akut prostatit ve intravenöz tedavi gerektiren hastanede kalış hastaların sadece % 2'sinde saptanmıştır (67).

Prostat biyopsisinin en önemli komplikasyonu bakteriel sepsistir ve acil müdahale gerektirir. Sepsise bağlı nadir de olsa ölüm olguları bildirilmiştir (11).

Akut Prostatitler: Prostat biyopsisi komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilen akut prostatitler prostat bezinin jeneralize bir enfeksiyonudur ve alt üriner traktus ve jeneralize sepsis bulgularıyla karakterizedir. E. Coli'nin alt üriner traktusta kolonize olması mannoz duyarlı fimbria olarakta bilinen Tip 1 fimbriyası ile kolaylaşmaktadır. Reseptörü üroepitelyal üromukoidde sıklıkla bulunur. İnsanda sistit yanında prostatit oluşmasında da bu birlikteliğin sıklıkla var olduğu gösterilmiştir (68).

Akut bakteriyel prostatit irritatif ve obstrüktif işeme semptomlarına, akut gelişen ağrının eşlik ettiği ve ateşli sistemik hastalık bulgularının da tabloya eklendiği bulgularla karakterizedir. Hastalar tipik olarak çok sayıda idrara çıkma, acil işeme hissi ve işerken yanmadan şikâyetçidirler. Kesik kesik idrar yapma, kalibrasyonda azalma, ıkınarak idrar yapma ve hatta akut üriner retansiyonun dâhil olduğu obstrüktif işeme şikâyetleri sık gözlenir. Hastalar perineal ya da suprapubik ağrıdan yakınır ve bu tabloya eksternal genitalyadaki ağrı ya da rahatsızlık şikâyeti eşlik edebilir. Ek olarak; ateş, terleme, halsizlik, bulantı, kusma ve hatta hipotansiyonun eşlik ettiği septisemi bulguları, anlamlı sistemik semptomlar olarak sıklıkla hastalık tablosuna eşlik eder (10).

Fizik muayene prostatitli bir hastanın değerlendirilmesinde önemli bir basamaktır fakat genellikle prostatitli bir hastanın kesin tanısının konmasında yetersizdir. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı parmakla rektal muayeneyi güçleştirebilir. Prostatın kendisi genelde sıcak, yumuşak kıvamlı ve aşırı hassastır. Prostatik sıvının elde edilmesi çoğu zaman gereksizdir. PRM, şiddetli ağrı olması ve bakteriyemi riski sebebiyle kontrendikedir (10). Alt üriner traktusun laboratuvar değerlendirilmesinde idrar kültürü yapılması gerekmektedir.

Tedavide sıklıkla florokinolonlar kullanılmaktadır ve özellikle E. Coli ve diğer enterobakterlerin sebep olduğu prostatitlerde terapötik sonuçlarda iyileşme sağlamakta ancak P. Aeroginoza ya da Enterokok prostatitinde bu etki oluşmamaktadır (10). Ancak daha önce bahsettiğimiz gibi bazı çalışmalar göstermiştir ki, transrektal prostat biyopsisi sonrasında hastalarda florokinolon direnci gelişmektedir (11,67). Son yıllarda prostat biyopsisi sonrası florokinolon dirençli E.coli nedeniyle oluşan akut prostatit olgularının artması, alternatif antibiyotik profilaksi seçeneklerinin araştırılmasına gereksinin doğurmuştur.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar'ın Genel Özellikleri:

Bin dokuz yüz yetmişli yılların sonu ve 1980'li yılların başında 3. Kuşak sefalosporinler kullanıma girdiğinde, gram negatif enterik çomaklar içinde bu antibiyotikleri hidrolize edebilecek plazmid bağlantılı herhangi bir beta-laktamaz enzimi yoktu. İlk olarak 1983 yılında Almanya'da bir Klebsiella pneumoniae suşunda seftazidim ve sefotaksimi belirgin değerlerde hidrolize eden ilk GSBL enzimi tanımlandı. Bu tarihlerden sonra birçok ülkeden genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimlerini bildiren çalışmalar sıralandı. GSBL enzimleri yaklaşık 10 yıllık bir süre içinde tüm dünya için ciddi bir sağlık sorunu haline geldi (69). Bulunuşundan günümüze kadar GSBL'lerin sayısında ve çeşidinde hızlı bir artış dikkati çekmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, orijinal enzimlerin aksine geniş spektrumlu sefalosporinleri, aztreonamı ve diğer tüm penisilinleri hidrolize ederler. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz fenotipleri, ülkeler, şehirler ve hatta hastaneler arasında dahi farklılık gösterebilmektedir. GSBL enzimleri hakkında duyulan başlıca kaygılardan biri, ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada görülme sıklığındaki hızlı bir artıştır. Klebsiella pneumoniae suşlarının hastanın derisinde olabildiğinden daha uzun süre yaşayabilmesi, GSBL enzimlerinin Klebsiella'larda neden fazla gözlemlendiğinin önde gelen nedenidir. Plazmidlerle aktarım, direncin hızlı yayılımında başlıca öneme sahiptir (70).

GSBL sentezleyen K.pneumoniae ve E.coli suşları birçok antibiyotiğe dirençli olduklarından bunlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. GSBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların diğer infeksiyonlara göre hastanın hastanede yatış süresini uzattığı, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara neden

olduğu ve morbidite oranlarının yükselmesine neden olduğu saptanmıştır (71). Karbapenemler, GSBL üreten bakterilere karşı kullanılabilir en etkili antibiyotik olma özelliklerini hala devam ettirmektedir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, kliniğimizde Aralık 2011-Nisan 2013 tarihleri arasında yüksek PSA ve/veya normal dışı parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde iğne biyopsisi yapılan ve işlem öncesi seftibuten ile antibiyotik profilaksisi uygulanmış 245 hasta alındı. Seftibuten dışı antibiyotikle profilaksi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prostat biyopsi endikasyonları sırasıyla, anormal parmakla rektal muayene bulguları olanlar ve/veya PSA değeri 2.5 ng/ml'den yüksek hastalar ve önceki biyopsi patoloji incelenmesinde HGPIN veya ASAP varlığı olarak belirlenmişti.

Antikoagülan tedavi alan hastaların tedavileri, ilgili kliniklerle konsülte edilerek biyopsi işleminden 7 gün önce kesilmişti.

TRİB sonrası enfektif komplikasyon gelişme riskini arttıracak; dirençli mikroorganizmaya bağlı üriner enfeksiyonu olanlar, üretral katateri olan, kalp kapak protezi bulunan, rektal stenozu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Biyopsi İşlemi

Tüm hastalar; biyopsi öncesinde, yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve hastaların aydınlatılmış onam formları alındı.

Antibiyotik profilaksisi olarak biyopsiden 12 saat ve 2 saat önce birer doz peroral Seftibuten 400 mg tablet ve günde bir kez almak üzere tedavinin 5 güne tamamlanması şeklinde uygulandı. Ayrıca hastalara hemen işlem öncesi tek doz gentamisin 160 mg flakon intramuskuler uygulandı.

İşlem öncesi hiçbir hastaya barsak temizliği yapılmadı. Biyopsi işleminden önce lokal anestezi amacıyla rektal lidokainli topikal jel uygulandı.

Biyopsi işleminde Siemens Sonoline G20 ultrasonografi cihazı, rektal prob olarak da Siemens EC9-4 (4-9 MHz) transvajinal prob kullanıldı.

Hasta sol yan pozisyonda diz ve kalça fleksiyonuyla yatırıldı. Biyopsi dahil tüm işlemler hastanın bu pozisyonu korunarak yapıldı.

Biyopsi öncesi prostat transvers, sagittal aksiyal planlarda incelendi; prob seminal veziküller seviyesine kadar ilerletilerek seminal veziküller büyüklük, simetri ve diğer özelliklerine göre değerlendirildi. Daha sonra prob yavaşça dışarı çekilirken zonal anatomi ve dokunun ultrasonografik özellikleri prostatın tabanından tepesine kadar incelendi. Ayrıca prostat bezinin boyut ve hacmi ölçülerek kaydedildi.

Biyopsi için; 18 gauge, 25 cm uzunlukta biyopsi iğnesi, biyopsi ataşmanı ve uygun biyopsi tabancası kullanıldı. Bazı biyopsiler 10 kor (klasik altılı + 4 odak periferel), bazı biyopsiler 12 kor (klasik altılı + 6 odak periferel) olarak alındı.

Farklı odaklardan alınan her bir biyopsi materyali, içinde fiksatif olarak %10'luk formalin bulunan ayrı şişelerde korunarak en kısa zamanda patolojik incelemeye gönderildi ve haritalama için alınan her bir biyopsinin lokalizasyonu belirtildi. Materyallerin histopatolojik incelenmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Hastalar biyopsi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar hakkında detaylıca bilgilendirildi ve hastalara öneri kağıdı verildi.

Hastalar patoloji sonucunu almak üzere geldiklerinde komplikasyonlar açısından ayrıca sorgulandı. Prostat biyopsisine sekonder olarak akut prostatit tanısı alan hastalar şu şekilde tanımlandı:

- _ Üşüme-titremlik ile birlikte olan veya olmayan, >38 ateş olması
- _ Belirgin derecede alt üriner sistem semptomlarının olması

_ Prostat dışında başka enfeksiyon odağının olmaması

Yukarıdaki üç kriteri taşıyan hastalar akut prostatit olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel incelemeler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan ölçüm değişkenleri ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değerkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Ölçüm değerkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değerkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değerkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değer 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kasım 2011 ile Nisan 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan ve profilaktik antibiyotik olarak 'seftibuten' tedavisi alan toplam 245 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

TRİB yapılan toplam 245 hastanın yaşları 46-85, serum PSA değerleri 2,49-3048 ng/ml arasında değişmekteydi. Hastaların genel ve histopatolojik inceleme sonuçlarına göre yaş, serum PSA dağılım değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre yaş ve serum PSA'larının ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca verileri

Histopatolojik İnceleme	Yaş (yıl)		PSA (ng/ml)	
	Ortalama \pm SS	Ortanca	Ortalama \pm SS	Ortanca
BPH	63,5 \pm 7,8	63	9,6 \pm 6,9	7,3
ASAP	69,2 \pm 7,7	69	101,4 \pm 415,2	12,9
Malign	65,0 \pm 7,2	66	10,7 \pm 8,3	8,4
Genel	65,2 \pm 8,0	65	33,7 \pm 214	8,5

Parmakla rektal muayene sonrasında 76 (%31.0) hastada patolojik bulgular (prostatta düzensizlik, sertlik, nodül) tespit edildi. PRM ile yaş ve PSA düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 3 'de incelenmiştir.

Tablo 3: Hastaların PRM bulguları ile yaş ve serum PSA düzeyleri arasındaki ilişki

Rektal muayene	n	Yaş Ortalaması	PSA Ortalaması
----------------	---	----------------	----------------

Benign	169	64,4	10,07
Malign	76	67,1	86,44

Patoloji sonucu; 36 (%14,7) hastada adenokarsinom, 145 (%59,2) hastada benign prostat hiperplazisi ve kronik prostatit, 64 (%26,1) hastada ASAP olarak rapor edildi. Hastaların PRM ile histopatolojik inceleme sonuçlarına göre karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların PRM bulguları ile histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması

Rektal Muayene	Histopatolojik İnceleme			Toplam n(%)
	BPH ve Kronik Prostatit n(%)	ASAP n(%)	Malign n(%)	
Benign	116 (47,3)	26 (10,6)	27 (11,0)	169 (69,0)
Malign	29 (11,8)	38 (15,5)	9 (3,7)	76 (31,0)

162 hastaya 10 kadran TRİB uygulanırken 83 hastaya 12 kadran TRİB uygulandı. 10 kadran biyopsi alınan hastaların yaş ortalaması 65,5 iken PSA ortalamaları 44,7 idi. 12 kadran biyopsi alınanlarda ise yaş ortalaması 64,7 iken PSA ortalamaları 12,3'tü. Kor sayısı ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,103$, ki-kare testi). 10 ve 12 kadran biyopsi alınan hastaların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre dağılımı Tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların TRİB kadran sayılarına göre histopatolojik inceleme sonuçları.

Kadran Sayısı	Histopatolojik İnceleme			Toplam
	BPH ve Kronik Prostatit	ASAP	Malign	

10 kadran	94 (%38,4)	39 (%15,9)	29 (%11,8)	162 (%66,1)
12 kadran	51 (%20,85)	25 (%10,2)	7 (%2,9)	83 (%33,9)

Yaş gruplarında histopatolojik inceleme sonuçları incelendiğinde; 40-49 yaş arasında yapılan 4 biyopside biyopsi pozitiflik oranı %0, 50-59 yaş arasında 56 hastada %12,5, 60-69 yaş arasında 110 hastada %17,3, 70 yaş üzerinde 75 hastada ise %13,3 bulundu. (Tablo 6)

Tablo 6: Yaş gruplarında histopatolojik inceleme sonuçları.

Yaş Grupları (Yıl)	n	Histopatolojik İnceleme		
		BPH ve Kronik Prostatit n(%)	ASAP n(%)	Malign n(%)
40-49	4	3 (75)	1 (25)	0 (0)
50-59	56	44 (78,6)	5 (8,9)	7 (12,5)
60-69	110	63 (57,3)	28 (25,5)	19 (17,3)
>70	75	35 (46,6)	30 (40)	10 (13,3)
TOPLAM	245	145 (59,2)	64 (26,1)	36 (14,7)

Hastaların serum PSA düzeyi dağılımları ve histopatolojik inceleme sonuçları incelendiğinde; serum PSA düzeyi 4 ng/ml altında olan 10 biyopsinin sadece 2'inde (%20,0) pozitif biyopsi elde edilirken, PSA düzeyi 4–10 ng/ml olan 142 biyopside bu oran %16,2, PSA düzeyi 10–20 ng/ml olan 58 biyopside ise %12,1 olarak bulunmuştur. PSA düzeyi > 20 ng/ml olan biyopsi grubunda ise biyopsi pozitiflik oranı %11,4 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların serum PSA düzeyi dağılımı ve histopatolojik inceleme sonuçları.

PSA (ng/ml)	n	Histopatolojik inceleme sonuçları		
		BPH ve Kronik Prostatit n(%)	ASAP n(%)	Malign n(%)

<2,5	1	1 (100)	0	0
2,5-4	9	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)
4-10	142	96 (67,6)	23 (16,2)	23 (16,2)
10-20	58	32 (55,2)	19 (32,8)	7 (12,1)
>20	35	11 (31,4)	20 (57,1)	4 (11,4)
TOPLAM	245	145 (59,2)	64 (26,1)	36 (14,7)

Prostat kanseri tespit edilen hastalarda serum PSA düzeyinin artmasıyla birlikte biyopsi gleason skorları da artmakta bu artış özellikle serum PSA düzeyi 10 ng/ml'yi aştığında daha da belirginleşmektedir (Tablo 8).

Tablo 8: Prostat adenokarsinomu tespit edilen hastalarda biyopsi Gleason skoru-serum PSA düzeyi ilişkisi.

Biyopsi Gleason skoru	n	PSA düzeyi (ng/ml)			
		2.5 - 4	4-10	10-20	>20
2-6	37	1	20	13	3
7	21	1	2	4	14
8-10	6	0	1	2	3
TOPLAM	64	2	23	19	20

179 hasta işlem öncesi PSA düşürmek amaçlı herhangi bir antibiyotik kullanmazken; kinolon grubu antibiyotiklerden 1 hafta kullanan 6 (%2,4), 2 hafta kullanan 27 (%11), 3 hafta kullanan 26 (%10,6), 4 hafta kullanan 7 (%2,9) kişiydi. PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında PSA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,99) (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 9: PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ile PSA düzeyin arasındaki ilişki.

PSA Düşürmek Amaçlı	n	PSA Düzeyi		
		Ortalama	Minimum	Maksimum

Antibiyotik Kullanımı				
Evet	66	13,01	2,49	66,0
Hayır	179	41,41	2,89	3048
TOPLAM	245	33,7	2,49	3048

Tablo 10: PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ile PSA aralıkları arasındaki ilişki.

PSA Düşürmek Amaçlı Antibiyotik Kullanımı	n	PSA Aralıkları				
		<2,5	2,5-4	4-10	10-20	>20
Evet	66	1	0	34	22	9
Hayır	179	0	9	108	36	26
TOPLAM	245	1	9	142	58	35

PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanan 66 hastada biyopsi pozitiflik oranı % 9,1 iken antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda % 16,8'di. Hastaların PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ve histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 11'de incelenmiştir.

Tablo 11: Hastaların PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı ve histopatolojik inceleme sonuçlarının incelenmesi

PSA Düşürmek Amaçlı Antibiyotik Kullanımı	n	Histopatolojik inceleme sonuçları		
		BPH ve Kronik Prostatit n(%)	ASAP n(%)	Malign n(%)
Evet	66	42 (63,6)	18 (27,3)	6 (9,1)

Hayır	179	103 (57,5)	46 (25,7)	30 (16,8)
TOPLAM	245	145 (59,2)	64 (26,1)	36 (14,7)

Biyopsi yapılan toplam 245 hastanın 2 tanesinde (%0,8) akut prostatit geliştiği gözlemlendi. Akut prostatit gelişen iki hastanın da ilk biyopsiydi ve hastalardan birinin kan ve idrar kültüründe üreme olmazken diğerinin hem kan hem de idrar kültüründe GSBL pozitif Escherichia Coli üredi. Kan ve idrar kültüründe üreme olan hasta PSA düşürmek amaçlı 2 hafta kinolon grubu (Levofloksasin) kullanmışken diğer hasta antibiyotik kullanmamıştı. Kan ve idrar kültüründe üreme olan hastanın antibiyotik duyarlılık testinde imipenem ve ertapenem duyarlılığı gözlenirken; seftriakson, levofloksasin ve siprofloksasin'e karşı direnç söz konusuydu (Tablo 14). İdrar ve kan kültüründe üreme olmayan hastaya enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışılarak yatışından itibaren (biyopsi sonrası 48 saat içinde) Ertapenem 1 gr flk iv tedavi 7 gün süreyle verildi. Kontrol idrar kültüründe üreme olmayan hasta Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne danışılarak taburcu edildi. Diğer hastaya başlanan ampirik seftriakson 2X1000 mg iv tedavisi 3. gününde, yatışının ilk gününde alınmış olan idrar kültüründe GSBL pozitif Escherichia Coli üremesi ve seftriaksona direnç olması üzerine Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne danışılarak ertapenem 1 gr iv tedavisine geçildi. 9 gün daha ertapenem alan hasta kontrol idrar kültüründe üreme olmaması üzerine Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne danışılarak taburcu edildi. Akut prostatit geçiren iki hastanın sonuçları Tablo 12'de incelenmiştir.

Tablo 12: Akut prostatit geçiren iki hastanın değerlendirilmesi.

	HASTA 1	HASTA 2
PSA Düşürmek Amaçlı Antibiyotik Kullanımı	Yok	2 Hafta
İdrar Kültüründe Üreme	Yok	GSBL(+) E. coli
Kan Kültüründe Üreme	Yok	GSBL(+) E. coli
Tedavi	7 Gün Ertapenem	3 Gün Seftriakson Sonrasında 9 Gün Ertapenem

Akut prostatit gelişen her iki hastanın histopatolojik incelemesinde Prostatik Adenokarsinom Gleason 3+3 saptandı. Hastaların yaş, PSA, Patoloji sonuçları, PRM bulguları ve kor sayısı Tablo 13'te incelenmiştir.

Tablo 13: Hastaların yaş, PSA, patoloji sonuçları, PRM bulguları ve kor sayısı

	HASTA 1	HASTA 2
Yaş	65	68
PSA	13, 8	11, 1
PRM	Benign	Benign
Patoloji	Prostatik Adenokarsinom Gleason 3+3	Prostatik Adenokarsinom Gleason 3+3
Kor Sayısı	10	10

Tablo 14: İdrar ve kan kültüründe GSBL pozitif E. Coli üremesi olan hastanın antibiyogramı

Antibiyotik	İdrar Kültürü	Kan Kültürü
Amikasin	Duyarlı	Duyarlı
Amoksisilin-klavulanat	Duyarlı	Duyarlı
Ampisilin	Dirençli	Dirençli
Sefoksitin	Duyarlı	Duyarlı
Sefepim	Dirençli	Dirençli
Seftriakson	Dirençli	Dirençli
Sefuroksim	Dirençli	Dirençli
Sefalotin	Dirençli	-
Siprofloksasin	Dirençli	Dirençli
Fosfomisin	Duyarlı	-
Gentamisin	Dirençli	Dirençli
İmipenem	Duyarlı	Duyarlı
Levofloksasin	Dirençli	Dirençli
Nitrofurantoin	Duyarlı	-
Piperasilin	Dirençli	Dirençli
Tobramisin	Duyarlı	Duyarlı
Trimetoprim- sulfometoksazol	Dirençli	Dirençli
Piperasilin-tazobaktam	Duyarlı	Duyarlı
Ertapenem	Duyarlı	Duyarlı

5. TARTIŞMA

Prostatın iyi huylu hastalıkları ve prostat kanseri, orta yaş ve üzeri erkekleri etkileyen hastalıklardır. Prostat kanseri için en temel tanı yöntemleri; PRM ve serum total PSA değerinin ölçülmesidir. Ancak PRM, serum total PSA ölçümü tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmadığından günümüzde prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır.

TRİB; TRUS ve PRM'de anormal prostat bulgularının olması ve/veya PSA yüksekliklerinde ilk başvuru tanı aracıdır ve üroloji pratiğinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Kliniğimizde de bu amaçla prostat kanseri şüphesi taşıyan hastalarda TRUS eşliğinde transrektal prostat iğne biyopsisi standart tanı yöntemi olarak yerini almıştır.

Prostat hastalıkları, genelde yaşlı erkekleri etkilemektedir. Çalışmamızda, prostat kanseri saptanan hastalarda yaş ortalaması 65,0 yıl, histopatolojik incelemede benign rapor edilen hasta grubunda ise yaş ortalaması 63,5 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımız değerlendirildiği zaman her iki gruptaki hastaların ortalama yaş değerleri literatür verileri ile uyumlu çıkmıştır.

PSA, prostata özgüdür ancak prostat kanserine özgü değildir. Bu nedenle serum total PSA değerinin yüksek olduğu hastalarda biyopsi kararını vermekte zaman zaman zorlanılmaktadır. Çalışmamıza göre biyopsi pozitif grupta PSA ortalaması 10,7 ng/ml, biyopsi negatif grupta ise 9,6 ng/ml olarak bulunmuştur. Prostat kanseri dışındaki değişik nedenler (kronik ve akut prostatit, yüksek prostat

hacmi, seksüel ve fiziksel aktivite, prostat'ın iyi huylu büyümesi, TRUS + prostat biyopsisi, ejakülasyon, akut idrar retansiyonu, prostat masajı, prostatik mikroenfarktleri) serum total PSA değerini arttırabilir (73,74). Bizim çalışmamızda da prostatın iyi huylu hastalığı olan hastalarda; yüksek prostat hacmi, artmış rezidüel idrar miktarı, prostatik inflamasyon ve prostatik mikroenfarkt gibi nedenler serum total PSA değerinde artışa yol açmış olabilir.

Yüksek serum total PSA değeri ile başvuran hastalara prostat biyopsisi yapıldığı zaman genellikle prostatın iyi huylu hastalığı lehine patoloji sonuçları ile karşılaşılmaktadır.

Ancak serum total PSA değeri yüksek olan hastalarda kanser saptama oranlarımızın düşük olması bizi biyopsi yapmayı düşünmekten vazgeçirmemelidir. Bu hasta grubunda aksi ispatlanıncaya kadar prostat kanseri riski olduğu her zaman akılda tutulmalıdır.

Prostat kanseri dışında PSA yüksekliğine neden olan en sık etkenlerden birisi kronik prostatik inflamasyondur. Semptomatik hastalarda gözlenen PSA yüksekliği uygun antibiyoterapi sonrasında gerileyebilmektedir. Florokinolonlar prostat dokusuna iyi penetre olmaları nedeniyle bu aşamada sık kullanılan antibiyotik grubudur. Simardi ve ark. prostat kanseri ve prostatit şüphesi bulunmayan fakat PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi planlanan 51 hastayı inceledikleri çalışmalarında prostatik dokuda enflamasyon arttıkça serum PSA değerinin arttığını saptamışlardır (75). Serretta ve ark. PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan asemptomatik 99 hastaya işlem öncesinde günde iki defa siprofloksasin 500 mg tedavisi vermişlerdir. PSA değerinin üç haftalık antibiyotik tedavisi sonrasında hastaların %59,6'sında düşüş gösterdiği saptanmıştır (76). Karazanashvili ve ark. 2001 yılında PSA yüksekliği dışında prostat kanseri ve kronik prostatit varlığını düşündürecek bulgu ve yakınmaları olmayan 61 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada 15 gün, günde iki kez ofloksasin 400 mg tb verilmesi sonrasında hastaların %80'inde PSA düşüşü saptamışlardır (77). Kliniğimizde 2008 yılında Bozdoğan ve ark. tez çalışmasında hastalara 3 hafta süre ile günde tek doz oral levofloksasin (500 mg) tedavisi verilmiş. Tedavi sonrası prostat spesifik antijen düzeyleri ölçülmüş ve tedaviye rağmen prostat spesifik antijen yüksekliği olan hastalara prostat biyopsisi

uygulanmış. Tedavi sonrası hastaların 39'unda prostat spesifik antijen değerlerinde yükselme izlenirken, 235'inde düşüş gözlenmiş. Düşüş izlenen gruptaki prostat kanserli hastalarda prostat spesifik antijen düzeyi %11,97 azalırken, bu oran benign patoloji saptanan grupta %18,42'miş ($p=0,01$). Sonuç olarak çalışmada saptanan düşüş oranlarının prostat kanseri ve benign patolojili hastalar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiş (78).

Çalışmamızda prostat biyopsisi öncesi PSA düşürmek amaçlı kronik prostatit öntanısı düşünülerek antibiyotik kullanımı olan hasta sayısı 66, antibiyotik kullanımı olmayan hasta sayısı 179'tu. PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımı olan grupta PSA ortalaması 13,0'ken antibiyotik kullanmayan grupta PSA ortalaması 41,4'tü. PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında PSA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,99$, Mann-Whitney U Testi). PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanan 66 hastada biyopsi pozitiflik oranı %9,1 iken antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda %16,8'di.

Son dönemde yapılan çoğu çalışmada prostat biyopsisini takiben florokinolon dirençli akut prostatit gelişiminin arttığı belirtilmiştir (74,79,80). Bu da PSA düşürmek amaçlı antibiyotik kullanımının ne kadar gerekli olduğu konusunda ürologları kararsızlığa sürüklemektedir.

TRİB'ne bağlı komplikasyonlar arasında ilk sırayı kanama almaktadır. Kanama en sık hematüri, hematospermi ve rektal kanama şeklinde görülür ve genellikle kendiliğinden sonlanır. Biyopsi sonrası enfeksiyon oranının belirlenmesi, standart bir tanım kullanılmaması nedeniyle güçtür. Prostat biyopsisi sonrasında gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar asemptomatik bakteriüri, üriner enfeksiyon, ateş, bakteriyemi, sepsis, prostatit, epididimit olarak olarak sayılabilir. Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde hiçbir hastada septisemi ve major rektal/üretral kanama izlenmemiştir.

Üroloji pratiğinde prostat biyopsisi ile birlikte antibiyotik uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır ancak profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği, süresi ve kullanılacak antibiyotik çeşidi ile ilgili literatür oldukça çelişkilidir. Profilakside kullanılacak antibiyotiklere karar verilirken bölgesel flora ve

bakterilerin direnç özellikleri ve bunlarda zaman içinde görülen değişiklikler dikkate alınmalıdır. 2011 yılına kadar kliniğimizde tercih ettiğimiz ve prostat biyopsilerinde profilaktik olarak en çok kullanılan antibiyotikler kinolon grubu antibiyotiklerdi. Ancak PSA düşürmek amaçlı uzun süreli flurokinolon grubu antibiyotik kullanımının artması dirençli mikroorganizmaların neden olduğu sepsislere yol açabilmektedir ve bu durumda kullanacağımız flurokinolon grubu ilaçların profilaktik etkinlikleri konusunda bizi değişiklik yapmaya sürüklemiştir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnci %8.3 ile %38 arasında değişen oranlarda gözlenmiştir (81).

Akduman ve arkadaşlarının kliniğimizde prostat biyopsisi uygulanmış 558 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hastalar, PSA düşürmek amaçlı 3 hafta Levofloksasin 500 mg kullanmış 205 hasta ve herhangi bir antibiyotik almamış 353 hasta olarak iki gruba ayrıldı. Biyopsi sonrası uzun süreli antibiyotik almış grupta %5,4 sepsis geliştiği bildirilmişken antibiyotik almamış grupta bu oran %1,7’ydi ve her iki grupta, sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,0297$) (74). Bu çalışmada 2008 yılından önce prostat biyopsisi yapılan hastalarda biyopsi profilaksisi günde tek doz olmak üzere biyopsiden bir gün önce başlayacak şekilde ve sonrasında 5 gün boyunca devam eden levofloksasin 500 mg olarak belirlenmişti. 2008 yılında klinik, biyopsi protokolünün modifiye edilmesi ile birlikte ek olarak tek doz gentamisin 160 mg intramuskuler tedavisi yukarıda belirtilen levofloksasin tedavisine eklenmiştir.

Bu çalışmanın verileri ışığında kliniğimizde biyopsi protokolünü 2011 yılında tekrar modifiye ettik. Bu tarihten itibaren prostat biyopsisi öncesi hastalara profilaktik olarak biyopsiden 12 saat ve 2 saat önce birer doz ve biyopsiden sonra 5 gün daha günde tek doz seftibuten 400 mg tablet peroral verilmesi ve işlem öncesi tek doz 160 mg gentamisin intramuskuler uygulanması kararlaştırıldı. Profilaktik olarak verdiğimiz seftibuten profilaksisinin seçimi ve doz ayarlamasında hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin de görüşü alındı. Bu protokol kliniğimizde halen uygulanmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız 2011 yılından beri uyguladığımız bu protokolün retrospektif olarak değerlendirmesini yapmaktır.

Biyopsi öncesi antibiyotik profilaksisinde tek doz gentamisinin antibiyotik protokolüne eklenmesi halen tartışmalı konulardan birisidir. Ancak son yıllarda

yapılan çalışmalarda tek doz aminoglikozid eklenen protokollerde akut prostatit oranları genel olarak daha düşük bulunmuştur (65). Aminoglikozidler ucuz ve ayaktan tedavi şartlarında im/iv uygulanabilen antibiyotik grubudur. 2 cc gibi düşük hacimde olan gentamisin flakonları infüzyon ihtiyacı duyulmaksızın pratik bir şekilde hastaya enjekte edilebilmektedir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı hematoma bu nedenle çok nadir gözükmemektedir (82). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada gentamisin enjeksiyonuna bağlı lokal veya sistemik hiçbir yan etki gelişmemiştir. Gentamisin özellikle pseudomonas gibi gram negatif basillere olan etkinliği 3. kuşak sefalosporinlerle kombine kullanımını daha cazip hale getirmiştir. Prostat biyopsisine bağlı gelişen enfeksiyöz komplikasyonların sıklıkla gram negatif basillerden kaynaklandığı düşünülürse 3. kuşak sefalosporinlerle birlikte tek doz gentamisin kullanımının hastaya ve hekime çok fazla yük getirmeyeceğini söyleyebiliriz.

Mosharafa AA. ve ark. yaptığı bir çalışmada prostat biyopsisi uygulanan 107 hastadan profilaktik olarak flurokinolon kullanan 41 hastanın %17,1'inde akut prostatit gelişirken, flurokinolon kullanmayan 66 hastanın %4,5'inde akut prostatit gelişmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (P=0,042). Akut prostatit gelişen hastalarda %85,7 flurokinolon dirençli Gram negatif bakteri üremesi olmuş (79). Kültür pozitifliği izlenen sekiz spesimenden altısında izole edilen mikroorganizma bizim çalışmamızda olduğu gibi E.coli'ydi. Dolayısıyla biyopsi sonrası gelişen enfeksiyonlarda E.coli'nin sıklıkla karşımıza çıkabileceğini söyleyebiliriz. Mosharafa AA. ve ark. çalışmasında biyopsi öncesi enema uygulanmasının prostatit gelişme oranlarına istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin olarak düşürdüğü savunulmuş. Ancak bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirisine işlem öncesi enema uygulanmamıştır. Buna rağmen bizim çalışmamızdaki hastalarda gözlenen prostatit oranı Mosharafa AA. ve ark. yaptığı çalışmadaki prostatit oranlarına göre belirgin olarak daha düşüktü. Bu nedenle prebiyopsi enema uygulamasını enfeksiyon oranlarını düşüreceğini kesin olarak söylemek mümkün değildir.

Minamida S ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada prostat biyopsisi uygulanan 100 hastaya profilaktik olarak flurokinolon (500 mg levofloksasin günlük,

3 gün süreyle) verilmiş. Hastaların % 13'ünün biyopsiden 1 ay önce alınmış gaita kültüründe florokinolon dirençli E. coli üremesi olmuş ve bu hastaların %31'inde akut prostatit gelişmiş (80). Gaita kültüründe flurokinolon dirençli E.coli üremeyen hastaların hiçbirinde biyopsi sonrası akut prostatit gelişmedi. Bu çalışmada florokinolon dirençli E.coli prevelansı toplumda yaklaşık olarak %13 olarak öngörülmüştür. Dolayısıyla dünyada olduğu gibi ülkemizde de flurokinolon direnci hızla artmaktadır. Bu çalışmaların dışında biyopsi öncesi profilaktik antibiyotik seçiminde flurokinolonların her zaman ön planda tutulmaması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık süre içinde prostat biyopsisi yapılan 1541 erkeğin tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş (83). Bu çalışmada biyopsi sonrası akut bakteriyel prostatit gelişme oranı %1.36 olarak rapor edilmiştir. Çalışmada da yine prostatit hastalarında en sık izole edilen mikroorganizma E.coli olarak belirtilmiştir (%71,4). Prostatit gelişen 21 hastanın 5'inde (%23,8) flurokinolon dirençli suşlar izole edilmiştir. Bu çalışmada hastalara biyopsiye başlamadan hemen önce sefalosporin grubu antibiyotik olan Flomoxef 500 mg tek doz iv ve takip eden 3 gün boyunca sefalosporin grubu Cefcapene 3x100 mg oral tablet olarak verilmiş. Bu çalışmada dikkat çeken nokta profilaktik antibiyotik olarak sefalosporin grubu antibiyotiklerin seçilmesi idi. Çalışmamızda da yine bir sefalosporin grubu antibiyotik olan seftibuten in klinik etkinliği araştırıldı ve Bang ve ark. akut prostatit oranlarına (%1,36) benzer şekilde bir oran gözlemlendi (%0,8). Sonuç olarak Bang ve ark. flurokinolonların prostat dokusunda yüksek biyoyararlanıma sahip olması nedeniyle halen dünyada biyopsi öncesi en çok tercih edilen antibiyotiklerden biri olduğunu ancak biyopsi sonrası flurokinolon dirençli enfeksiyonların artarak devam ettiğini belirtmişlerdir. Diğer bazı çalışmalarda da bu konu vurgulanmıştır. Otrock ve ark. yaptıkları çalışmada biyopsi sonrası hastaneye başvurup idrar yolu enfeksiyonu tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısının florokinolon dirençli E.coli ile enfekte olduklarını gözlemişlerdir (84). Kliniğimizde, Akduman ve ark. yaptığı çalışmada prostat biyopsisi sonrası sepsis gelişen ve idrar kültürlerinde E.coli üreyen hastaların antibiyogramlarında hepsisinin kinolona dirençli olduğu izlenmiştir (74). Biz de ülkemizde flurokinolon dirençli üriner

enfeksiyonların son yıllarda arttığını düşünmekteyiz. Bunun için prostat biyopsisi öncesi profilaktik olarak kinolonların tercih edilmesini önermemekteyiz.

Bazı çalışmalarda aminoglikozid veya sefalosporinlerin biyopsi öncesi profilaktik olarak kullanılması ile elde edilen veriler, kinolon grubu antibotik alan hastaların verileriyle karşılaştırılmıştır (85-88). Önceki paragrafta belirtilen çalışmaların aksine, bu çalışmalarda sefalosporinlerin veya aminoglikozidlerin kinolonlara üstün olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmalarda dikkatimizi çeken bir nokta verilen aminoglikozid veya sefalosporin dozlarının düşük dozlarda olmasıydı. Bizim düşüncemiz yeterli dozlarda verilecek aminoglikozid + sefalosporin grubu antibiyotik kombinasyonu biyopsi sonrası akut prostatit gelişimini belirgin derecede azaltabileceğidir. Nitekim çalışmamızda 160 mg gentamisin tek doz i.m. ve Seftibuten kombinasyonu ile oldukça düşük seviyelerde (% 0,8) akut prostatit oranları ile karşılaştık.

Prostat biyopsisinde profilaktik olarak seftibutenin klinik kullanımını araştıran literatürdeki tek çalışma Hosokawa Y ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (89). Bu çalışmada prostat biyopsisi uygulanan 60 hasta iki gruba ayrılmıştır. İlk 30 hastaya Seftibuten 200 mg oral (günde iki kez) işlem günü başlamak üzere 3 gün süreyle verilmiştir. Sonraki 30 hastaya sadece işlem günü olmak üzere 200 mg Seftibuten oral (günde iki kez) verilmiş ve iki grubun klinik cevapları karşılaştırılmıştır. İlk gruptaki hastaların hiçbirinde biyopsi sonrası ateş gelişmezken ikinci gruptaki 2 hastada işlem sonrası (% 6,7) 38 dereceyi geçen ateş gelişmiştir. Bu çalışmada bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Gerek grup içindeki hasta sayılarının (30 hasta) azlığı gerekse ilk grupta hiç postbiyopsi ateş gelişmemesi nedeniyle istatistiksel analizin yeterli güvenirlilikte olamayacağı, dolayısıyla istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılığın çıkmaması sonucuna temkinle yaklaşmalıyız. Bu görüşün daha geniş serili prospektif ve randomize çalışmalarla araştırılması gerekmektedir. Aşağıdaki tabloda çeşitli çalışmalarda biyopsi öncesi verilen antibiyotiklerin akut prostatit gelişimi ile ilişkisini gösteren oranlar verilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Prostat biyopsisi öncesi başlanan çeşitli profilaktik rejimlerle, işlem sonrası akut prostatit gelişim oranlarını gösteren kronolojik tablo.

Referans No	Hasta Sayısı	Antibiyotik Uygulaması	Akut Prostatit Yüzdesi
85	55	Siprofloksasin , 500 mg, biyopsiden 12 saat önce + biyopsiden 12 saat sonra	%7
		Gentamisin , 1.5mg/kg, IV, biyopsiden 2 saat önce + 80 mg , IV, 8 saat biyopsiden sonra	%37
90	117	Netilmisin , 1.5 mg/kg, IV + metronidazol , 500 mg, biyopsiden 60 dk. önce	%17
		Trimetoprim , 320 mg + sulfametoksazol , 1600 mg, biyopsiden 60 dk. önce	%2
86	142	Siprofloksasin , 500 mg, 1 gün önce tek doz, 5 gün devam edecek	%3
		Levofloksasin , 500 mg, biyopsiden 60 dk. önce	%4
91	347	Norfloksasin , 400 mg, tek doz, biyopsiden hemen sonra	%6.5
		Norfloksasin , 400 mg, 60 dk biyopsiden önce ve 2 gün devam edecek	%1.4
92	537	Siprofloksasin , 500 mg, tek doz,. biyopsiden 30-120 dk önce	%3
		Plasebo	%8
93	29	Lomefloksasin , 400 mg, 2 saat biyopsiden önce	%0
		Sefazolin , 1 g, IV, 2 saat biyopsiden önce	%7.6
94	110	Sefuroksim , 1.5 g, IV, 20 dk. biyopsiden önce	%5.3
		Piperasilin/tazobaktam , 4.5 g, IV, biyopsiden 20 dk. önce	%7.2
95	111	Trimetoprim , 160 mg + sulfametoksazol , 800 mg, tek doz 60 dk. biyopsiden önce	%6.6
		Ofloksasin , 400 mg, tek doz, biyopsiden 60 dk. önce	%4.7
		Plasebo	%8
		Siprofloksasin , 500 mg + tinidazol 600 mg , tek doz	

96	231	Siprofloksasin , 500 mg + tinidazol 600 mg, biyopsiden sonra 3 gün devam edecek	%2 %3
80	100	Levofloksasin , 500 mg günde tek doz biyopsiden iki saat önce başlamak üzere 3 gün devam edecek	%4
65	457	Levofloksasin , 200 mg biyopsiden 12 saat önce başlamak üzere günde iki kez ve 4 gün süre ile + işlemden 30 dk önce İsepamisin 200 mg i.v.	%1.3
97	1339	Siprofloksasin , 500 mg biyopsiden 24 saat önce başlamak üzere günde iki kez ve 5 gün süre ile	%2.1

Geniş serili uluslararası çok merkezli prospektif bir çalışmada prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonların prevalansı incelenmiştir. Tüm dünyada 84 merkezin katıldığı ve 702 hastanın incelendiği bu çalışmada biyopsi öncesi hastaların %92,5'inde profilaktik olarak flurokinolon kullanılmıştır. Ateşli semptomatik idrar yolu enfeksiyonu gelişen hasta oranı %3,5 olarak rapor edilmiştir. Mikroorganizmanın kültürlerde izole edildiği 10 vakadan 6'sında flurokinolon direnci saptanmıştır. Yazarlar biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların tüm dünyada azımsanmayacak oranda görüldüğünü vurgulamışlardır. Biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlar açısından fekal flurokinolon dirençli bakteri varlığı en önemli risk faktörü olarak görülmüştür (98). Dolayısıyla biyopsi sonrası enfektif komplikasyonları azaltmak için ana olarak iki yol gözükmemektedir. Öncelikli olarak biyopsi öncesi, biyopsi yapılacak kişide fekal flurokinolon dirençli bakteri varlığının araştırılarak fekal flurokinolon dirençli bakteri saptanan vakalara kinolon dışındaki antibiyotikler tercih edilebilir. İkinci olarak, tüm dünyada artan kinolon direnci (bazı ülkelerde %30) göz önüne alınarak biyopsi yapılacak tüm hastalara flurokinolon dışındaki antibiyotikler kullanılabilir. Bu anlamda düşük direnç oranlarıyla sefalosporinler iyi bir seçenek gibi gözükmemektedir. Fekal flurokinolon dirençli bakteri araştırılması, maliyeti de göz önüne alındığında her biyopsi öncesi rutin uygulanabilecek pratik bir yöntem olarak gözükmemektedir.

Akut prostatit hızlı bir şekilde ürosepsise neden olması dolayısıyla erken tanı ve tedaviyi gerekli kılar. Lange D ve ark. biyopsi sonrası ürosepsis gelişen 24 hastayı inceledikleri çalışmada ürosepsise en sık neden olan mikroorganizma olarak E.coli (%67) izole edilmiştir. 4749 biyopsinin retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada ürosepsis oranı %0,5 olarak bildirilmiştir. Ürosepsis gelişen hastaların %91,6'sına

biyopsi öncesi profilaktik olarak siprofloksasin uygulandığı hasta kayıtlarından anlaşılmıştır. Yazarlar sonuç kısmında; ürosepsis oranlarının düşük olması (%0,5) nedeniyle siprofloksasinin halen etkili bir profilaktik ajan olarak kullanılabileceğini, ancak ürosepsis gelişen hastaların neredeyse tamamında (%92) siprofloksasin direnci gelişmesi ve kullanılan prebiyopsi profilaktik ajanın siprofloksasin olması nedeniyle bu antibiyotiğe temkinle yaklaşılması gerektiğini belirtmişlerdir (99). Bizim düşüncemiz Lange ve ark. savunduğu gibi özellikle yüksek kinolon direncinin bulunduğu coğrafi bölgelerde profilaktik ajan olarak kinolonların tercih edilmemesi gerekliliği yönündedir. Ürosepsisin mortal olabilen ciddi bir hastalık olduğu göz önüne alındığında profilaktik antibiyotik seçiminin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

6. SONUÇ

Prostat kanseri erken tanı konulabilen ve erken tanı aldığı zaman tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Parmakla rektal inceleme, PSA ölçümü, transrektal ultrasonografi ile prostat biyopsisi en önemli tanı araçlarıdır. PSA tek başına en etkin tarama aracıdır. PRM ve TRUS, PSA kadar etkin olmamakla birlikte, PSA'ya yardımcı tanı araçlarıdır ve üçünün birlikte kullanımı ile kanser yakalama oranları artmaktadır. Prostat kanseri teşhisi için TRUS eşliğinde TRİB yapılması altın standart olarak kabul edilmektedir.

TRİB, yukarıda da belirtildiği gibi güvenli kabul edilen ve genellikle ayaktan uygulanan bir işlem olmasına rağmen, göz ardı edilemeyecek sıklıkta travmatik ve enfektif komplikasyon potansiyeli taşımaktadır.

Transrektal prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisinin enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bilinmektedir. Bugüne kadar hem oral hem de intravenöz çeşitli profilaktik antibiyotik rejimleri araştırılmış ve antibiyotik kullanımı ve kullanılacak ajanın seçimi ile ilgili klavuzlarda görüş birliği sağlanamamıştır. Biz bu klinik çalışmada, seftibuten ve gentamisin antibiyotik profilaksilerinin akut prostatit gelişimini önlemedeki etkinliğini inceledik ve farklı antibiyotik rejimlerinin klinik etkinlikleri ile literatüre dayalı olarak karşılaştırdık. Biyopsi yapılan toplam 245 hastanın 2 tanesinde (% 0,8) akut prostatit geliştiği gözlemlendi. Güncel literatür ile karşılaştırıldığında bu oran düşük bulunmuştur. Kinolonların profilaktik olarak kullanıldığı rejimlerde akut prostatit gelişme oranları literatürde ortalama %3 olarak rapor edilmiştir. Bu oran göz önüne alındığında sefalosporin grubu bir antibiyotik olan Seftibuten ve Gentamisin kombinasyonunun postbiyopsi enfektif

komplasyonları azaltabileceği düşünölmektedir. Bu konuda daha geniş serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Thompson I, Thrashr JB, Aus G, Burnett AL, Canby Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007 Jun;177(6):2106-21312.
2. Hodge KK, McNeal JE and Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpable abnormal prostate. J Urol. 1989; 142:66.
3. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000 Jan;163(1):163-6; discussion 166-7.
4. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. J Urol 2003; 169:12-19.
5. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: TanaghoEA, Mc Aninch JW, Eds. Smith's General Urology. 16th Ed., New York: Lange Medical Books, 2004; 18-30.
6. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990 Aug;17(3):487-493.
7. Gray H. Reproductive System. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Feguson MWJ. Gray's Anatomy. 34th ed. London: Pearson Professional Ltd. 1995:1858-1861.
8. Snell RS. The pelvis:Part II-The pelvic cavity. Snell RS. Clinical Anatomy. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2004: 378-382.
9. Carroll PR, Grossfeld GD. Anatomy. Rogers RS, Carroll PR, Tanagho E. Prostate Cancer. 1st ed. Canada: BC Decker Inc. 2002: 82- 91.

10. Brooks J.D. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi. İçinden: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Campbell Üroloji, Sekizinci Türkçe Baskı, 2005, 1.cilt, p:63- 65.
11. Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji, On Yedinci Türkçe Baskı,2009 pp:11-13.
12. Özen H, Akdoğan B. Radikal retropubik prostatektomi. Üroonkolojik Açık Cerrahi Atlası. Ed. Mungan NA. Birinci Basım,Üroonkoloji Derneği, 2011;19:143-53.
13. Mc Neal ZE. Zonal Anatomy of the Prostate. 1969; 2:35.
14. James D, Brooks MD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al) Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2002;Cilt 1:41.
15. Dauge MC, Delmas V, Potier M. The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description. Morphologie. 1999 Mar;83(260):5-14.
16. Dixon JS, Gosling JA. Macro-anatomy of the prostate. In Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia. Oxford: Isis Medical Media Ltd 1996:3-10.
17. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). Histology for Pathologists. Second ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997:997-1018.
18. Joseph C, Presti CJ. Neoplasms of the prostate gland. Smith's General Urology (Tanagho EA, ed). Onaltıncı baskı. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc 2004:367.
19. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, et al. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. J Urol 1997 Nov;158(5):1886-1890.
20. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. Campbell's Urology. Philadelphia , Saunders, 2007; 38-77.
21. Vaalasti A, Hernoven A. Inervation of the ventral prostate of the rat. Am J Anat 1979; 154:231-244.

22. Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. *J Ped Surg* 1997; 32(4):536-541.
23. Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy (Hinman FJ, ed). İkinci baskı. Philadelphia, W. B. Saunders 1998:411.
24. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier Inc 2004:1361-1411.
25. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988 Aug;12(8):619-633.
26. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Report of the Prostate Cancer Working Group. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119(12):1122-1126.
27. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966 Mar;50(3):125-128.
28. Che M, Grignon D. Pathology of prostate cancer, *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21(3-4):381-395.
29. American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
30. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90:162-173.
31. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları. *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2-9.
32. Carter BS, Bova S, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
33. Pentyala SN, Lee J, Hsieh K et al. Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Medical Oncology.* 2000; 17:85-105.
34. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4.* 8th ed. Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 2002; 3003-24.

35. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347-355.
36. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
37. Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R, et al. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. *Br. Med. J (Clin Res Ed)* 1985;290(6466):417-420.
38. Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6; 100(3):170-83.
39. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Sep;21(9):1531-41.
40. Feightner JW. The early detection and treatment of prostate cancer: The perspective of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *J Urol.* 1994; 152:1682.
41. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG et al: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part 1. Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology.* 1995; 46: 773.
42. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-1290.
43. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's Urology.* (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3055.
44. Hernandez J, Thompson IM. Prostate specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer.* 2004; 101: 894-904.

45. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, et al. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*. 2000; 55: 791.
46. Alan W. Partin , Ronald Rodriguez. Prostat ve vezikula seminalisin molekuler biyolojisi, endokrinolojisi ve fizyolojisi. İcinden: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Campbell Üroloji, Sekizinci Turkce Baskı, 2005 2.cilt, p: 1279-1280.
47. Prostate Specific Antigen (PSA) Best Practice Policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Huntingt)*. 2000; 14(2): 267-280.
48. Reissingl A, Pointner J, Horninger W et al. Comparison of different prostate specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology*. 1995; 46: 662-5.
49. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate Specific Antigen Density: Means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992; 147: 815.
50. Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. N.Amer*. 1993; 20 653.
51. Catalona WJ, Richie JP et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 2031-2036.
52. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994; 43: 601.
53. Carter, H. B., Pearson, J. D. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 333.
54. Catalona WJ. Et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279:1542.
55. Filella X, Truan D, Alcover J, et al. Complexed prostate specific antigen for the detection of prostate cancer. *Anticancer Res*. 2004; 24: 4181.

56. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. 2002; 3025-3037.
57. Hodge KK, McNeal JE and Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpable abnormal prostate. J Urol. 1989; 142:66.
58. Keetch DW, Catalona WJ et al. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994; 151(6): 1571-1574.
59. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. The influence of prostate size on cancer detection. Urology. 1995; 46:831-36.
60. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology. 1995; 45:2-12.
61. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology 2006; 61: 142-153.
62. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002; 60:826-830.
63. Canton R, Oliver A, Coque TM, Varella MC, Perez DJC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacter isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. J Clin Microbiol 2002;40:1237-43.
64. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol 1998; 160(6 Pt 1):2115-2120.
65. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, et al. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. J Infect Chemother. 2008; 14:40-43.

66. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol*. 2008; 179:952-55.
67. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteruria after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 164:76-80.
68. Correll et al., 1996. Correll I, Agace W, Klemm P, et al: Type-1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:9827-32.
69. Canton R, Oliver A, Coque TM, Varella MC, Perez DJC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacter isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. *J Clin Microbiol* 2002;40:1237-43.
70. Livermore DM, Williams JD. Mode of action and mechanism of bacterial resistance, In: Lorian M (ed.). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. New York. Williams and Wilkins, 1996:502-78.
71. Mayer KS, Urban C, Eagen JA. Nosocomial outbreak of klebsiella infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-58.
72. Patterson JE. Antibiotic utilization, is there an effect on antimicrobial resistance. *Chest* 2001;119:426-30.
73. Aşçı R, Yıldız S, Yılmaz AF et al. Benign prostat hiperplazili olgularda prostat spesifik antijen. *Üroloji Bülteni*, 1992; 3: 73-76.
74. Akduman B, Akduman D et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Ambulatory and Office Urology*, Volume 78, Issue 2, August 2011, Pages 250–255.
75. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology*. Dec;64(6):1098-101,2004.
76. Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or

- postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):148-52. Epub 2007 Jul 17.
77. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) 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 results of digital rectal examination. *Eur Urol.* May;39(5):538-43,2001.
78. Bozdoğan G, Erol B. PSA Yüksekliği Olan Hastalarda Levofloksasin Tedavisi Sonrası Oluşan PSA Değişiminin Prostat Kanseri Tanısındaki Prediktif Değeri. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak* 2008.
79. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising Incidence of Acute Prostatitis Following Prostate Biopsy: Fluoroquinolone Resistance and Exposure Is a Significant Risk Factor. *Urology*, 2011 Sep;78(3):511-4.
80. Minamida S et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* before and incidence of acute bacterial prostatitis after prostate biopsy. *Urology*, 2011 Dec;78(6):1235-9.
81. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-8.
82. Ho HS, Ng LG, Tan YH, Yeo M, Cheng CW. Intramuscular gentamicin improves the efficacy of ciprofloxacin as an antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Mar;38(3):212-6.
83. Bang JH, Choe HS, Lee DS, Lee SJ, Cho YH. Microbiological characteristics of acute prostatitis after transrectal prostate biopsy. *Korean J Urol.* 2013 Feb;54(2):117-22. doi: 10.4111/kju.2013.54.2.117. Epub 2013 Feb 18.
84. Otrrock ZK, Oghlakian GO, Salamoun MM, Haddad M, Bizri AR. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:873-7.

85. Roach MB, Figueroa TE, McBride D, et al: Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38:84-87.
86. Brewster SF, Mac Gowan AP, Gingell JC: Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized trial of cefuroxime versus piperacillin/tazobactam, *Br J Urol*, 1996; 77:618-19.
87. Bosquet Sanz M, Gimeno Argente V, Arlandis Guzman S, Bonillo Garcia MA, Trassierra Villa M, Jimenez Cruz JF. Comparative study between tobramycin and tobramycin plus ciprofloxacin in transrectal prostate biopsy prophylaxis. *Actas Urol Esp* 2006;30: 866-70.
88. Cam K, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. *Int J Urol* 2008;15:997-1001.
89. Hosokawa Y, Kishino T, Ono T, Oyama N, Momose H. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate. *Journal of Nara Medical Association* Vol.56 No.1 p.31-36.
90. Fong IW, Struthers N, Honey RJ, Simbul M, Boisseau DA: A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole versus netilmycin- metronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J Urol*. 1991; 146:794-97.
91. Norberg M, Holmberg L, Häggman M, Magnusson A: Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol*. 1996; 6: 457-61.
92. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998; 52:552-58.
93. Ornellas AA, Koifman N, Wisnesky A: Infection prophylaxis in patients submitted to transrectal prostatic biopsy. Clinical trial of efficacy of lomefloxacin versus cefazolin. *J Bras Urol*. 1998; 24:237-40.
94. Polascik TJ, Oesterling JE et al. Prostate specific antigen: a decade of discovery -what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999; 162:293-306.

95. İsen K, Küpeli B, Sınık Z, et al: Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: A prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol*, 1999; 31:491-95.
96. Aron M, Rajeev T.P. and Gupta N.P. : Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU International* 2000; 85:682-85.
97. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, Sarikaya S. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology*. 2009 Jul;74(1):119-23. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.067. Epub 2009 May 22.
98. Wagenlehner FM et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):521-7. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.003. Epub 2012 Jun 12.
99. Lange D, Zappavigna C, Hamidizadeh R, Goldenberg SL, Paterson RF, Chew BH. Bacterial sepsis after prostate biopsy--a new perspective. *Urology*. 2009 Dec;74(6):1200-5. doi: 10.1016/j.urology.2009.07.1222. Epub 2009 Oct.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/04/2014
TOPLANTI NO : 2014/08

KARARLAR :

- 3- 24/04/2013 tarih ve 2013/10 sayılı Etik Kurul Toplantısında B.E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hüsnü TOKGÖZ tarafından yürütülmesi uygun bulunan 2013-60-24/04 protokol numaralı "Prostat Biyopsisi Uygulanan Hastalarda Uygulanmış Antibiyotik Profilaksisinin Akut Prostatit Gelişimini Önlemedeki Etkinliğinin Retrospektif İncelenmesi" konulu çalışmanın adı geçen öğretim üyesinin görevinden ayrılması nedeniyle B.E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN'a devredilmesinin Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günür ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı