

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE
PROSTAT BİYOPSİSİ ÖNCESİNDE POVIDON
İODİN VE B.T ENEMA KARIŞIMI İLE REKTAL
TEMİZLİĞİN İŞLEME BAĞLI ENFEKTİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Mücahit DOĞAN

ÜROLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemil AYDIN

ÇORUM – 2024

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE
PROSTAT BİYOPSİSİ ÖNCESİNDE POVIDON
İODİN VE B.T ENEMA KARIŞIMI İLE REKTAL
TEMİZLİĞİN İŞLEME BAĞLI ENFEKTİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Mücahit DOĞAN

ÜROLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemil AYDIN

ÇORUM – 2024

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Mücahit DOĞAN tarafından hazırlanan” Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi öncesinde Povidon İodin ve B.T enema karışımı ile rektal temizliğin işleme bağlı enfektif komplikasyonlara etkisi” adlı tez çalışması jürimiz tarafından oy birliği ile Üroloji Ana Bilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Murat BAYKAM

Üye : Doç. Dr. Musa EKİCİ

Üye : Doç. Dr. Cemil AYDIN

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN

Bu tez çalışması, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

I. TEŞEKKÜR

Çalışmamda bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni yüreklendiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım sayın danışmanım Doç. Dr. Cemil Aydın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma sürecim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan Hitit Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. M.Murat Baykam'a, Doç. Dr. Musa Ekici'ye, Dr. Öğr. Üyesi M.Serdar Çağlayan'a ve destekleri için tüm çalışma arkadaşlarıma, bugünlerimin mimarı olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime, gösterdiği sabır ve özveriden dolayı eşim Buse ve kızım Ece'ye son olarak çalışmam boyunca küçük büyük yardımı dokunan herkese teşekkür ederim.

Saygılarımla..

Dr. Mücahit DOĞAN

Çorum 2024

II. İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	ANATOMİ	3
2.1.1.	PROSTATIN LOBAR VE ZONAL ANATOMİSİ.....	5
2.1.2.	PROSTATIN VASKÜLER VE SİNİR SİSTEMİ	6
2.2.	PROSTAT BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ.....	8
2.3.	PROSTAT BEZİNİN FİZYOLOJİSİ.....	8
2.4.	PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ	9
2.4.1.	PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ'NİN KLİNİKTEKİ YERİ.....	10
2.5.	PROSTAT KANSERİ	12
2.5.1.	İNSİDANS VE MORTALİTE.....	12
2.5.2.	ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	13
2.5.3.	SEMPATOM VE BELİRTİLER.....	14
2.5.4.	PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	15
2.5.5.	PROSTAT KANSERİNDE GLEASON SKORLAMA SİSTEMİ	24
2.5.6.	PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME	25
2.5.7.	PROSTAT KANSERİ RİSK GRUPLARI.....	26
2.5.8.	PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	HASTA SEÇİMİ.....	31
3.2.	TEKNİK VE MATERYAL.....	31
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA.....	40
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7.	KAYNAKLAR	47
8.	EKLER.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

III. ÖZET

Amaç: Transrektal prostat biyopsi yapılacak hastalara işlem öncesi B.T enema + Povidon İodin karışımı ile yapılan rektal temizliğin işleme bağlı enfektif komplikasyonlara olan etkisini prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınan 40600303/604.02 numaralı kararı sonrası Eylül 2023 ve Mart 2024 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran, PSA yüksekliği veya PRM'de şüpheli lezyon varlığı nedeniyle ilk kez transrektal prostat biyopsi yapılması planlanan hastalar, rektal mukoza temizliği amacıyla rektal B.T enema + Povidon İodin karışımı veya sadece B.T enema kullanılarak oluşturulan 60'ar kişilik 2 gruba prospektif olarak randomize edildi. Tüm hastalara işlemden 1 gün önce antibiyotik profilaksisi başlandı ve işleme başlamadan hemen önce povidon iodin ile rektal mukoza temizliği uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara işlemden 1 saat önce rektal B.T enema uygulanırken çalışma grubundaki hastalara işlemden 1 saat önce B.T enema ile 10cc povidon iodin karıştırılarak rektal olarak uygulandı. İşlem sonrası hastalar hematüri, hematospermi, rektal kanama, ateş, akut üriner retansiyon, hospitalizasyon, sepsis durumu, idrar kültürü ve kan kültürleri açısından değerlendirilip karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Kontrol grubundaki 6 hastanın (%10) idrar kültürü pozitif iken çalışma grubundaki hastaların idrar kültürleri steril görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$). Ateşli üriner enfeksiyon nedeniyle kontrol grubunda 6 hasta (%10), çalışma grubunda 2 hasta (%3,3) hospitalize edildi. Hematüri, hematospermi, rektal kanama ve akut üriner retansiyon oranları arasında fark görülmedi.

Sonuçlar: Bu çalışmada B.T enema + Povidon iodin karışımı ile yapılan rektal temizlik ile transrektal biyopsi sonrası pozitif idrar kültürü oranında anlamlı düşüş görülmüştür. Ateşli üriner enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon ve sepsis durumunda sayısal olarak düşme eğilimi görülse de istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak geniş hasta sayılı çalışmalarda daha net veriler elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat biyopsi, B.T enema, Povidon iodin, Enfeksiyon

IV. ABSTRACT

Aim: We aimed to prospectively examine the effect of rectal cleaning with B.T enema + Povidone Iodine mixture on the infective complications related to the procedure in patients who will undergo transrectal prostate biopsy.

Materials and Methods: Patients who applied to the urology clinic between September 2023 and March 2024 after the decision numbered 40600303/604.02 taken by the Hitit University Clinical Research Ethics Committee and who were planned to undergo transrectal prostate biopsy for the first time due to PSA elevation or the presence of a suspicious lesion in DRE, They were prospectively randomized into 2 groups of 60 people each, using the rectal B.T enema and povidone iodine mixture or B.T enema. Antibiotic prophylaxis was started in all patients 1 day before the procedure, and rectal mucosa cleaning was performed with povidone-iodine just before the procedure. While B.T enema was applied rectally to the patients in the control group 1 hour before the procedure, B.T enema and 10cc of povidone iodine were mixed and applied rectally to the patients in the study group 1 hour before the procedure. After the procedure, the patients were evaluated and compared in terms of hematuria, hematospermia, rectal bleeding, fever, acute urinary retention, hospitalization, sepsis, urine culture and blood cultures.

Results: 120 patients were included in the study. While the urine culture of 6 patients (10%) in the control group was positive, the urine cultures of the patients in the study group were found to be sterile and were found to be statistically significant ($p = 0.046$). Due to febrile urinary infection, 6 patients (10%) in the control group and 2 patients (3.3%) in the study group were hospitalized. There was no difference in the rates of hematuria, hematospermia, rectal bleeding and acute urinary retention.

Conclusion: In this study, a significant decrease was observed in the rate of positive urine culture after transrectal biopsy in rectal cleaning with B.T enema + Povidone iodine mixture. Although there was a numerical decreasing trend in cases of hospitalization due

to febrile urinary infection and sepsis, no statistical difference was observed. More clear data can be obtained in studies with a larger number of patients.

Keywords: Prostate biopsy, B.T enema, Povidone iodine, Infection



V. KISALTMALAR

ACR	: Amerika Radyoloji Derneği
AFS	: Anterior Fibromuskuler Stroma
ASAP	: Atipik Small Asiner Proliferasyon
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BRCA1	: Breast Cancer 1
BRCA2	: Breast Cancer 2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CZ	: Central Zone
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DHT	: Dihidrotestosteron
DkMRG	: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DM	: Diabetes Mellitus
EAU	: European Association of Urology
E.Coli	: Escherichia Coli
E.Faecium	: Enterococcus Faecium
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği
EPK	: Eğitim Planlama Kurulu
fPSA	: Free Prostat Spesifik Antijen
Ga-68	: Galyum 68
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HGPIN	: High Grade Prostat İntraepitelyal Neoplazi
HIFU	: High Intensity Focus Ultrasound

HT	: Hipertansiyon
ISUP	: International Society of Urological Pathology
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kDa	: Kilodalton
KLK3	: Kallikrein Related Peptidase 3
K.Pneumonia	: Klebsiella Pneumonia
LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
MpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Gröntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Proton Spektroskopi
PCA3	: Prostate Cancer Antigen 3
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PHI	: Prostat Health Index
P.I	: Povidon İodin
PIRADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System
PKa	: Prostat Kanseri
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
PZ	: Periferik Zon
REDUCE	: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
S.Epidermidis	: Staphylococcus Epidermidis
TNM	: Tümör Nod Metastaz
tPSA	: Total Prostat Spesifik Antijen

TRUS : Transrektal Ultrasonografi

TRUS-bx : Transrektal Ultrasonografi Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi

TZ : Transizyonel Zon



VI. TABLO LİSTESİ

TABLO 2: PKA İÇİN İNSİDANS VE MORTALİTE ORANLARI.....	13
TABLO 3: YAŞA GÖRE PSA ARALIKLARI.....	16
TABLO 4: ISUP EVRELERİ	25
TABLO 5: D'AMICO RİSK SINIFLAMASI.....	27
TABLO 6: SIRS KRİTERLERİ	32
TABLO 7: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİLER	34
TABLO 8: DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN GRUPLAR ARASI DAĞILIMI	35
TABLO 9: KOMORBİDİTELERİN GRUPLAR ARASI DAĞILIMI	36
TABLO 10: KOMPLİKASYONLARA AİT VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	37
TABLO 11: GRUPLAR ARASI İDRAR VE KAN KÜLTÜRÜ VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	38
TABLO 12: GRUPLAR ARASI KOMPLİKASYONLARIN SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	38
TABLO 13: ANTİBİYOTİK KULLANIM SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	39

VII. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. PROSTAT BEZ ANATOMİK YERİ.....	4
ŞEKİL 2. PROSTAT BEZİ ANTERİOR VE POSTERİOR GÖRÜNÜM	5
ŞEKİL 3. PROSTAT BEZİ ZONAL ANATOMİ.....	6
ŞEKİL 4. PROSTATIN ARTERİYEL KANLANMASI	7
ŞEKİL 5: PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ MOLEKÜLER YAPISI	10
ŞEKİL 6: 1975-2012 YILLARINDA PKA İNSİDANSI.....	13
ŞEKİL 7: MPMRG'DE T2A KESİTLERDE PROSTAT GÖRÜNÜMÜ	21
ŞEKİL 8: PROSTATIN SAGİTTAL GÖRÜNTÜSÜ	21
ŞEKİL 9: PROSTATIN KORONAL GÖRÜNTÜSÜ	22
ŞEKİL 10: SEKTÖREL HARİTALAMA	23

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşlı nüfusun artmasıyla prostat kanseri insidansı da artmaktadır. Prostat kanseri (PKa) erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (1). 2018 yılında tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde altıncı sıradadır (1). Otopsi çalışmalarında 30 yaşın altındaki erkeklerde %5 prevalansa sahipken bu oran her 10 yılda 1,7 kat artarak 79 yaşın üstündekilerde prevalans %59'a ulaşmaktadır (2). Farklı etnik kökene sahip ve farklı coğrafi bölgelerde yaşayan erkekler arasında otopsi ile tespit edilen prostat kanseri sıklığında farklılık görülmektedir (Örneğin 71-80 yaşları arasındaki ABD'li beyaz erkeklerde %83 iken Japonya'da %41'dir) (3).

Prostat kanseri multifaktöriyel olup hem genetik hem çevresel faktörler rol oynamaktadır. Aile öyküsü riski arttıran en önemli faktörlerden biridir (Aynı ailede 3 veya daha fazla vaka, birbirini takip eden 3 nesilde PKa veya 55 yaşından önce PKa tanısı alan 2 veya daha fazla kişi olması) (4). ABD'de çoklu gen testi yapılan PKa hastalığı olan erkeklerin %15,6'sında patojenik varyantlar izlendi. En yaygın olarak BRCA2 (%4,5), CHEK2 (%2,2), ATM (%1,8) ve BRCA1 (%1,1) mutasyonları saptandı (5).

Prostat kanseri tanısı yüksek prostat spesifik antijen (PSA) ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) kanser şüphesi olan hastalara, ayrıca prostat Multiparametrik MRG'de şüpheli lezyonu (skor 3-5) olanlarda transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılması ile alınan parçaların histopatolojik değerlendirmesi ile konmaktadır (6). PSA, prostat kanseri tarama, tanı ve tedavinin takibi için kullanılmaktadır. PSA'nın kansere değil organa spesifik bir belirteç olmasından dolayı özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür (7).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) ilk kez 1957 yılında Wild ve Reid tarafından tanımlanmıştır. TRUS ucuz, kolay uygulanabilir olması ve biyopsiye rehberlik etmesi ile prostat hastalıklarında önemli bir rol oynamaktadır. TRUS kılavuzluğunda yapılan konvansiyonel prostat biyopsisi sistematik ve randomize olarak alınan 12 parça tru-cut örneklemeler ile uygulanmaktadır (8).

Biyopsi işlem sonrasında hematüri, hematospermi, rektal kanama, idrar yolu enfeksiyonu, ağrı, ateş, piyüri ve akut prostatit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. En sık hematospermi görülmektedir. Çalışmamızda bu yöntem ile alınan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi sonrası mortalite ve morbiditeye sebep olabilecek enfektif komplikasyonları azaltmayı ve klasik önlemler ile karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

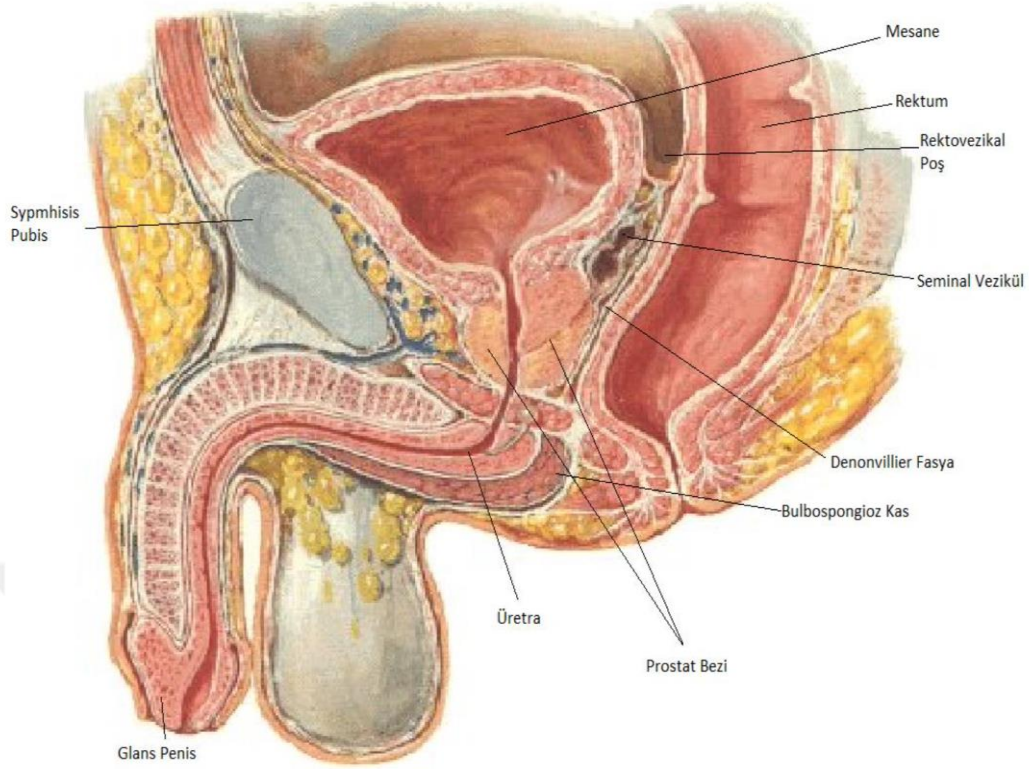
2.1. ANATOMİ

Prostat, mesane tabanından membranöz üretraya kadar uzanan posterior üretrayı çevreleyen, ovoid şekilli, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Normal prostat bezi 3 cm boyunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm derinliğinde olup yaklaşık 18-20 g ağırlığındadır. Prostat yapısındaki fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşmıştır. Prostat etrafındaki prostatik kapsül ortalama 0,5 mm kalınlığında olup kollajen, elastin ve düz kastan oluşmaktadır. Prostatın apeks kısmında kapsül bulunmamaktadır. Ayrıca mesaneyi prostattan ayıran bazal bölgede de gerçek bir kapsül yoktur (9).

Prostat ürogenital diyafram ile periton kavitesi arasında, simfizis pubisin inferior kenarının arkasında, rektal ampullanın ön kısmında bulunur. Superior kısımdan mesaneye, inferior kısımdan ise eksternal üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır (Şekil 1) (10).

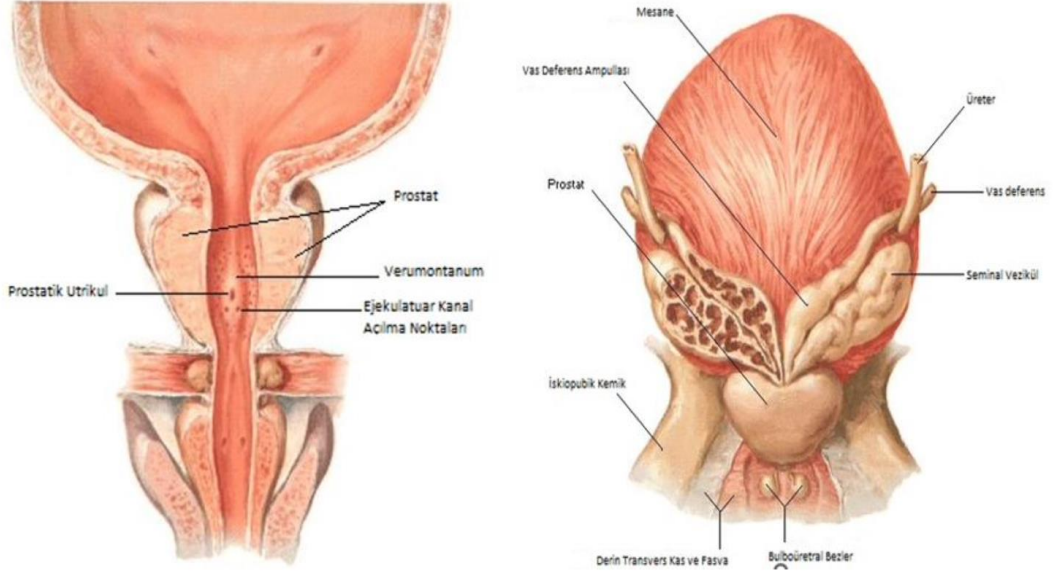
Prostat ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir. Prostatın tabanı mesane tabanına oturur, apeksi ise eksternal üretral sfinkterin üzerindedir. Levator ani kaslarının medial kenarları ve endopelvik fasya ile birleşmektedir. Anteriorda simfizis pubisin arkasında pubik kemiklere puboprostatik ligamentlerle bağlanmıştır. Prostatın anterior yüzü ile simfizis pubis arasındaki boşluğa Retzius boşluğu denir. Retzius boşluğu içerisinde; prostatik venöz pleksus (Santorini), yüzeyel dorsal ven ve yağ dokusu bulunmaktadır. Anterior kısım çoğunlukla fibromusküler doku içermektedir. Prostatın anterior ve lateral kısımları endopelvik fasyadan kaynaklanan bir fasya ile kaplıdır. İnferolateral yüzeyleri pelvik duvarların kasları ile bağlantılıdır. Bu kaslar prostattan ince bir bağ dokusu ile ayrılmaktadır. Üretra, prostatın anterior kenarından girer ve anterior ile orta bölgeden geçer. Prostatın arkasında, rektum ile arasında denonvillier fasyası vardır (11).

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun oblitere olması ile oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer görevi yapar (12).



Şekil 1. Prostat Bez Anatomik Yeri

Prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında seminal veziküller bir çift yapı olarak bulunur. Vaz deferensler bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarında birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir şekilde ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (Şekil 2) (13).



Şekil 2. Prostat Bezi Anterior ve Posterior Görünüm

2.1.1. Prostatın Lobar ve Zonal Anatomisi

Prostatın yaklaşık %30'u fibromusküler doku, %70'i ise glandüler elementlerden oluşur. Prostatın ilk anatomik sınıflaması 1912 yılında Lowsley tarafından yapılmıştır. Prostatın anterior, posterior, medyan ve iki adet lateral olmak üzere beş adet lobu bulunmaktadır. McNeal tarafından ise 1968 yılında günümüzde kabul görmüş olan zonal sınıflama tanımlanmıştır. Prostat glandüler elemanların üretradaki kanallarının lokalizasyonlarına, farklı patolojik lezyonlara yol açmalarına ve farklı embriyolojik orjinlerine göre 4 farklı zona ayrılmıştır (Şekil 3) (14).

2.1.1.1. Periferik Zon

Prostat bezinin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostat bezi glandüler yapısının %70'ini oluşturmaktadır. Periferik zon glandüler elementler içermektedir. Prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür. Prostat kanserleri en sık bu bölgeden kaynaklanmaktadır (15).

2.1.1.2. Santral zon

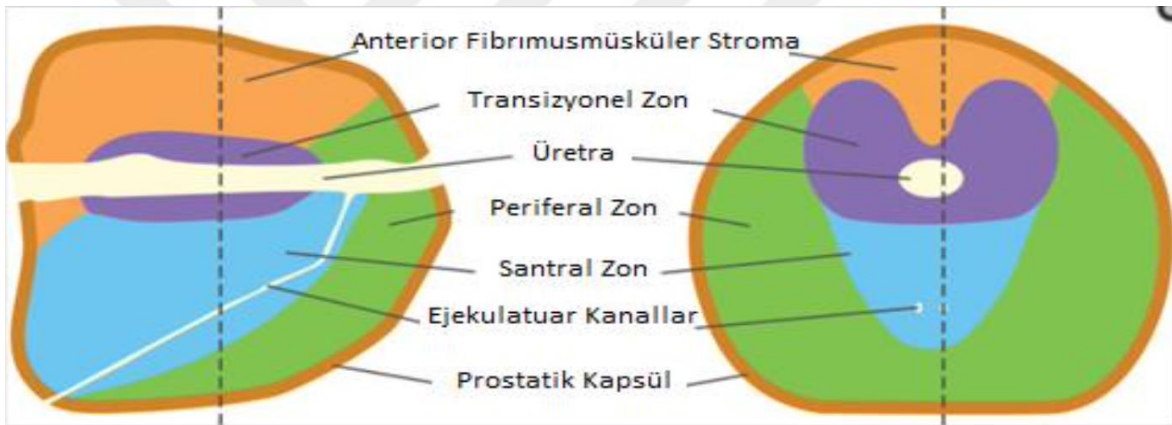
Ejakülatör kanalların açılma bölgesinin çevresinde bulunur. Prostat bezi glandüler yapısının %25'ini oluşturmaktadır. Koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeks kısmı ise prostatik utrikül düzeyindedir (16).

2.1.1.3. Anterior Fibromusküler Stroma

Prostat bezi ile preprostatik üretranın anteriorundaki periferik bölgeleri doldurmaktadır. Prostatın glandüler olmayan dokusunun büyük kısmını oluşturur. Kollajen, düz ve çizgili kas ile elastin içerir. Mesane, mesane boynu ve preprostatik sfinkterin düz kas ve çizgili kasları ile devamlılık gösterir (16).

2.1.1.4. Transizyonel Zon

Transizyonel zon, glandüler elementler içerir ve diğer glandüler kompartmanlardan fibromusküler bir bant ile ayrılır. Benign prostat hiperplazisi çoğunlukla bu zondan kaynaklanmaktadır. Prostat bezi glandüler yapısının %5'ini oluşturmaktadır (16).

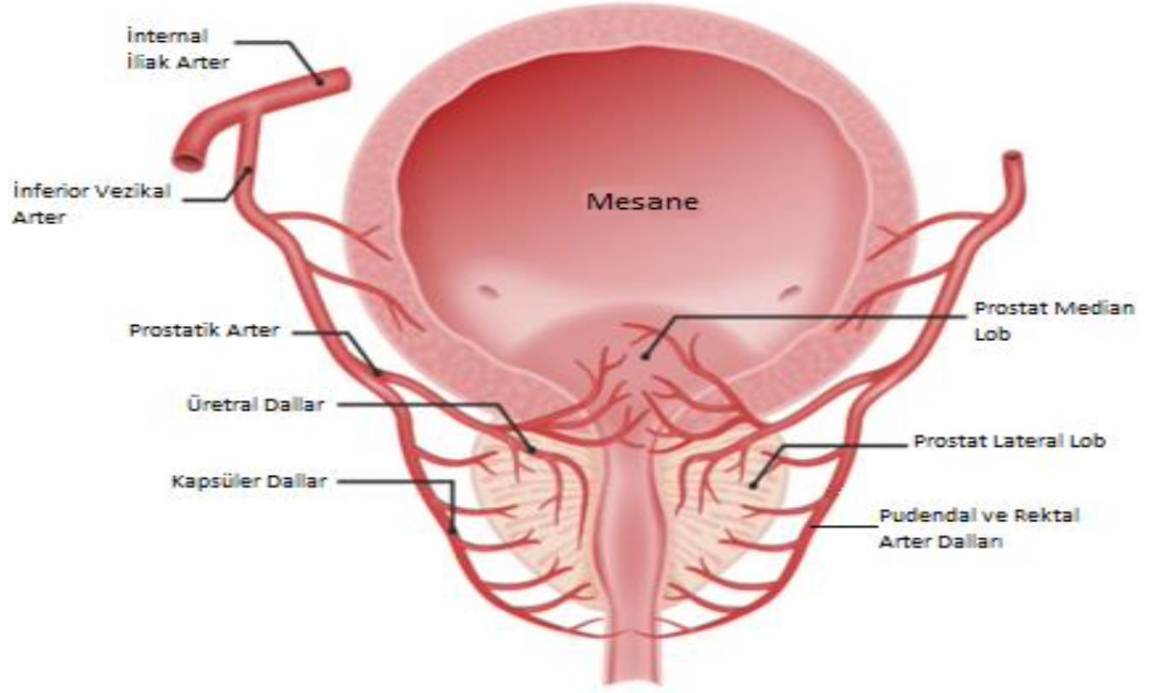


Şekil 3. Prostat Bezi Zonal Anatomi

2.1.2. Prostatın Vasküler ve Sinir Sistemi

Prostatın arteriyel beslenmesi internal iliak damarın dalı olan inferior vezikal arter ile olur. Ayrıca internal pudental arter ve arteria rektalis media da perfüzyona yardımcı olur. İnferior vezikal arterin dalı olan üretral arterler prostatovezikal bileşkeye posterolateralden girerler ve üretraya dik olarak seyrederek. Posteriorndan verdikleri geniş dallar prostatın transizyonel zonunu, periüretral glandları ve üretrayı beslerler. Prostat hiperplazisi açısından önem arz ederler. İnferior vezikal arterin prostatı besleyen diğer dalı ise kapsüler arterdir. Kapsüler arterler anterior prostatik kapsülü besleyen küçük

dallar verirler. İnferior vezikal arterin büyük kısmı, prostat posterolateralinde kavernöz sinirle beraber nörovasküler demet içerisinde seyreder ve pelvik diyaframda sonlanır (Şekil 4) (17,18).



Şekil 4. Prostatın Arteriyel Kanlanması

Prostatın venöz drenajı prostatik venöz pleksusa (Santorini Pleksusu) sonra da internal iliak vene olur. Prostatik pleksus inferior hipogastrik, prevertebral ve presakral pleksus ile bağlantılıdır. Prostatik pleksusun, vertebral pleksusla anastomoz yapması, Prostat kanserinin vertebral metastazlarını açıklar. Prostatik pleksus penisin derin dorsal veni ile anastomoz yaparak inferior vezikal venöz pleksusa ardından internal iliak venlere drene olmaktadır (18,19).

Prostatın lenfatik drenajı primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Nadiren lenfatik drenajın küçük bir kısmını presakral ve eksternal iliak nodlar sağlar (20).

Pelvik pleksustan gelen kavernöz sinirler prostatın sempatik ve parasempatik innervasyonunu sağlamaktadır. Parasempatik innervasyon pelvik splanchnik sinirlerden

(S2-S4), sempatik innervasyon ise inferior hipogastrik pleksustan orijin alır. Parasempatik sinirler glanduler dokularda sonlanarak sekresyonu uyarırlar, prostatın musküler tabakasına dağılır ve mesane kaslarında devamlılık gösterir. Sempatik lifler ise kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını innerve ederler (21). Seksüel aktivite sırasında, parasempatik stimülasyon prostatik asinilerdeki sekresyonu artırır. Sempatik stimulus preprostatik sfinkteri kapatır ve prostatik düz kasları kasarak sekresyonları prostatik üretra içerisine gönderirler. Somatik sinirler ise semenin üretradan atılmasını sağlamak için çizgili bulbospongioz kaslarda kontraksiyon yapmaktadır (ejakülasyon) (22).

2.2. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Prostat ve bulboüretral bezler ile seminal veziküllerin embriyojenik kökenleri farklıdır. Seminal veziküller, testosteron stimülasyonu ile mezonefrik kanaldan (Wolf) gelişir. Prostat, prostatik üretra ve bulboüretral bezler ise ürogenital sinüsten dihidrotestosteron (DHT) stimülasyonu ile gelişir. Prostat bezi gelişimi, 8-12. haftalarda insan koryonik gonadotropinin (HCG) uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron tarafından sağlanmaktadır. Testosteronun DHT dönüşümünü sağlayan 5α - redüktaz enzimi eksikliğinde prostat oluşumu gözlenmesine rağmen hacmi oldukça düşük olmaktadır. Stromal ve glanduler yapılardan oluşan prostatın epiteli endodermal kökenli, stromal elemanları ise mezenkimal kökenlidir. Verumontanum, üretral krestin posterior duvardan genişlemesi ve protrüzyonu ile oluşur. Prostatik utrikul verumontanumun tepesinde yarık şeklinde görünür. Prostatik utrikul, paramezonefrik kanal (Müllerian) kalıntısıdır (23).

2.3. Prostat Bezinin Fizyolojisi

Prostat bezi içerisinde sayıları 30-50 arasında değişen tübüloalveolar yapıda bezler bulunur. Bu bezler üretranın prostatik kısmına açılır (21). Prostat kapsülü yoğun miktarda düz kasa sahip olup fibroelastik bağ dokusu yapısındadır. Stromal doku ise elastik bağ dokusu ve düz kas yapısındadır. Glandların çevresini kuşatarak periferde kapsül ile devam eder. Ejakülasyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vaz deferens kontraksiyonlarıyla eş zamanlı kasılır ve böylece, prostat bezinin süt benzeri renkte, pH'sı alkali olan akışkan sıvısı semen hacmine katkıda bulunur. Prostat sıvısının içerisinde su, sitrat, amilaz, asit fosfataz, çinko, tamponlayıcı tuzlar, prostaglandinler, prostat spesifik

antijen (PSA), plazminojen, pıhtılaşma sağlayıcı enzimler ve fosfat iyonları bulunur. Pıhtılaşma işleminde kalsiyum iyonları rol alır (24).

Semenin hacimsel olarak %50-70'i seminal vezikül sıvısı, %20-30'u prostat salgısı ve %2-5'ini de bulboüretral bezlerden gelen sıvı oluşturur. Vajen içerisindeki asidik ortamda spermilerin canlı kalabilmeleri için prostat sıvısının hafif alkali olması fertilizasyon için önemlidir. Ejekülasyondan sonra semeni önce pıhtılaştırır, bu koitus sonrasında kadın üreme sisteminde tutunmasını sağlar. On ila yirmi beş dakika sonra likefaksiyon ile profibrinolizine dönüşerek pıhtılaşmayı eritir ve bu aşamada spermilerin hareketine izin vermiş olur. Prostat bezinden salınan PSA'nın da bu değişime katkısı vardır. PSA, prostat tarafından ejakülate yüksek konsantrasyonlarda salgılanan birkaç serin proteazdan biri olmakla birlikte temel fonksiyonu semen koagülasyonun düzenlenmesi ile ilgilidir. Sperm, içinde bulunduğu sıvının pH'sı 6-6,5 civarında olmadan optimal hareketlilik kazanmaz (25).

Prostat bezi glanduler ve stromal doku içerir. Glanduler elementin duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Epitelyal hücreler bazal, transizyonel, kolumnar sekretuar ve endokrin-parakrin hücreler içerir. Stromal hücreler ise düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden oluşmaktadır. Fibromusküler stromanın yoğunlaşması kapsülü oluşturur (20).

Serbest testosteron difüzyon ile prostatik hücrelere girerek 5 α -redüktaz tip 2 ile DHT'a dönüşür. DHT serbest testosterondan 2-10 kat daha aktiftir. DHT, prostatın olgunlaşmasında ve erkek dış genital organların oluşmasında önemli bir role sahiptir (26).

2.4. Prostat Spesifik Antijeni

PSA, semende bulunan ve sıvının pıhtılaşmasını sağlayan bir serin proteazdır. Bu enzim, kallikrein ailesinden KLK3 geni tarafından kodlanır. PSA, %93 peptit ve %7 glukoz içerir. Glikoprotein yapısına sahiptir ve 33 kDa ağırlığındadır (Şekil 5) (27).

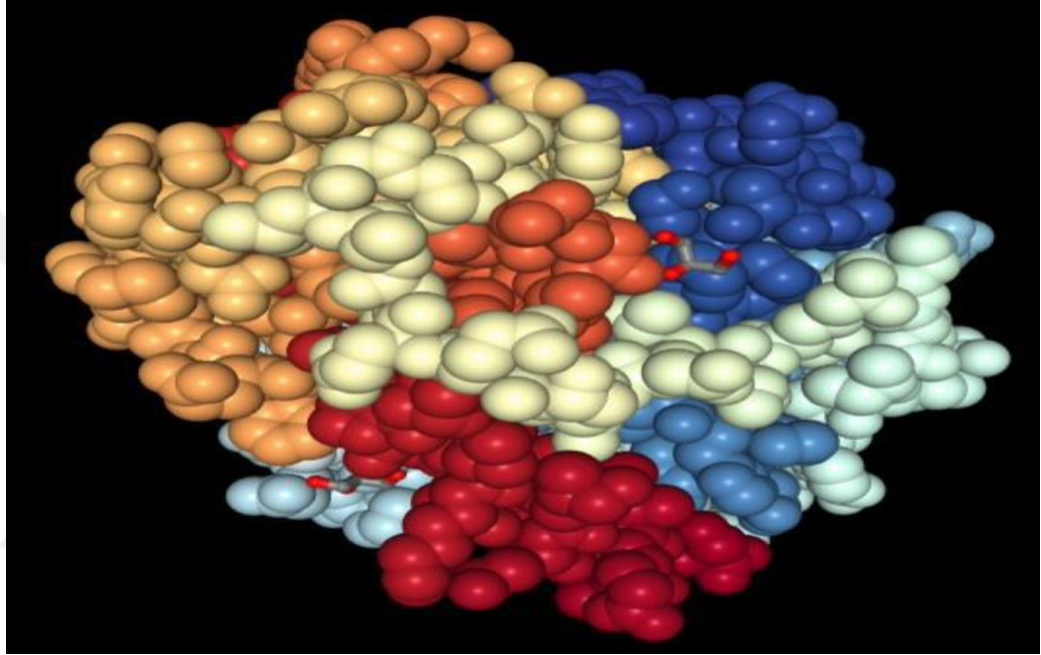
1980'de prostat kanserli hastaların serumunda PSA varlığı gösterildikten sonra prostat kanseri tanı ve takiplerinde belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (28). PSA organa spesifik olup kansere spesifik değildir (29).

Prostat spesifik antijenin tüm işlevlerini semen içinde yapar. Bununla birlikte, asıl klinik kullanımı, kanda ölçülebilen PSA varlığıdır. Serumda, PSA α 2-makroglobulin, α 1-

antikimotripsin ve α 1-proteaz inhibitörüne bağılı olabilir veya serbest halde de bulunabilir.

Prostat spesifik antijeninin kana geçişindeki ana etmen bazal membranın ve hücreler arası bağlantıların patolojik geçirgenliğı olarak değeriendirilmektedir (30).

Prostat spesifik antijeninin artışı, fizyolojik, patolojik ve iatrojenik sebeplere bağılı olabilir. Ayrıca, prostat kanseri hastalarında bile, kanser hücrelerinin PSA üretiminin artmaması bu teoriyi doğrular.



Şekil 5: Prostat Spesifik Antijeni Moleküler Yapısı

Günümüzde prostat spesifik antijen serumda serbest ve bağılı olarak ölçülebilmektedir ve bu bakımdan prostatta yeri doldurulamaz bir öneme sahiptir.

2.4.1. Prostat Spesifik Antijeni'nin Klinikteki Yeri

Prostat spesifik antijeni, en yaygın kullanım yeri benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri taramalarıdır. Metastatik ve metastatik olmayan prostat kanseri takibinde önemli bir testtir. PSA, kansere özgü olması için, PSA artış hızı, PSA dansitesi ve free PSA oranı gibi pek çok parametre geliştirilmeye çalışılmıştır.

PSA testinin toplum taramalarında kullanımı, çeşitli kılavuzlar arasında farklılık göstermesine rağmen, en son European Association of Urology (EAU) tarafından, en az 10-15 yıl yaşam beklentisi olan 50 yaşından büyük tüm erkeklerde prostat spesifik antijen

taraması yapılması önerilmektedir. Aile öyküsü olanlarda ve Afrikan-Amerikanlarda yaş sınırı 45 iken BRCA2 mutasyonu olanlarda 40 olarak belirlenmiştir (31-33).

PSA, kansere değil, prostat organına özgüdür ve bu nedenle bazı durumlarda serum seviyelerinde değişiklikler olabilir. Aşağıdaki durumlar, serum PSA seviyelerinde değişikliklere neden olabilir:

- İrk
- Yaş
- Prostat volümü
- Vücut kitle indeksi
- Rektal tuşe ve prostat masajı
- Prostatit
- Benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri
- Üretral kateterizasyon
- Sistoskopi veya transüretral prostat rezeksiyonu
- Testosteron replasman tedavisi
- Kabızlık
- Bisiklete binmek
- Ejakülasyon
- TRUS ve TRUS-Bx
- Akut idrar retansiyonu

Birçok çalışmada total PSA (tPSA) eşik değeri 4 ng/ml olarak kabul edilse de PSA için eşik değeri belirlemek zor olmakla beraber PSA eşik değeri 2.5 ng/ml olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte eşik değerin altındaki PSA seviyeleri PKa'yı dışlamaz. Her PSA seviyesinde PKa görülebilir (Tablo 1). Sadece tPSA, biyopsi yapılacak hasta seçiminde yeterli olmadığından birçok türevi geliştirilmiştir. Bunlardan biri yaşa göre PSA'dır ve kullanılması gerektiğini söyleyen çalışmalar vardır (34). Bu çalışmalara göre PSA aralıkları 40-49 yaşlarında 0-2,5 ng/ml, 50-59 yaşlarında 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaşlarında 0-4,5 ng/ml, 70 yaş üzerinde 0-6,5 ng/ml olarak belirlenmiştir (35,36).

Tablo 1: Düşük total PSA düzeylerine göre PKa riski

PSA düzeyi (ng/ml)	PKa riski (%)	İSUP grade ≥ 2 PKa riski (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

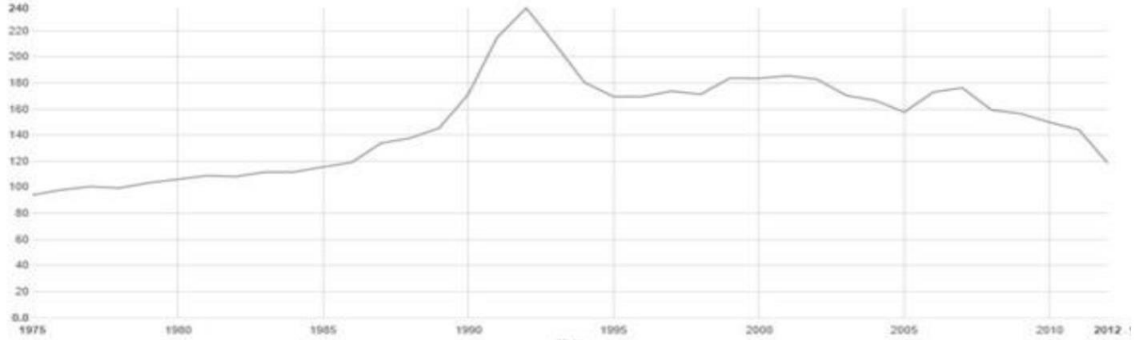
Diğer belirteçler: Ek serum testleri, PHI (Prostat Health Index) ve 4K skor testidir. PCA3 antijeni, ExoDX, 11 Michigan Prostat Score (MiPS) ve Select MDX idrarda bakılan testlerdir (37).

2.5. Prostat Kanseri

2.5.1. İnsidans ve Mortalite

Prostat kanseri erkeklerde, Amerika'da en sık, dünyada ve ülkemizde ikinci sıklıkta görülen bir kanserdir (38,39). Yaşla orantılı olarak sıklığı artmaktadır (40). Prostat kanseri insidansı, 1975'ten 1980'lerin sonuna kadar yılda yaklaşık %2 artış göstermiştir (41). Prostat spesifik antijen kullanımının yaygınlaşmasıyla prostat kanseri insidansı şekil 6'da gösterildiği gibi artmış veya azalmıştır (Şekil 6) (42).

ProstaTÜRK çalışmasında Türkiye'de prostat kanseri ortalaması %0,035 iken Sağlık Bakanlığı tarafından %0,037 olarak belirtilmiştir (43,44). Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumlu olarak ölümlerin ikinci sık sebebidir (42). Prostat kanseri insidansı farklı bölgelerde değişiklik gösterir ve en yüksek Kuzey Amerika'da, en düşük ise Asya'da görülür (45). Farklı coğrafya ve kültürlerde yaşayan aynı ırktan insanlar arasında da insidans farklılıkları görülür (46).



Şekil 6: 1975-2012 yıllarında PKa insidansı

Erkeklerde PKa görülme sıklığı ve mortalite oranlarının yaşla beraber arttığı bilinmekte ve tablo 2’de gösterilmektedir (Tablo 2) (42).

Tablo 2: PKa için insidans ve mortalite oranları

Yaş	İnsidans	Mortalite
<49	%0,3	<%0,1
50-59	%2,1	%0,1
60-69	%5,8	%0,3
> 70	%10	%3,1

Prostat kanseri PSA taraması ile erken tanı, ilerlemiş hastalık tedavisindeki gelişmeler, küratif tedavilerin etkinliğinin ve kullanımının artması ve diğer sebeplere bağlı ölüm oranlarındaki artış ile 1991 yılından itibaren prostat kanserine bağlı mortalitede belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir (47).

PSA taramasının yaygınlaşması ile son 30 yılda önceki yıllara göre prostat kanseri hastalarının tanı anındaki evreleri daha düşük olarak saptanmıştır (48).

2.5.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisine baktığımızda şu ana kadar kesin sebebi aydınlatılamamıştır. Belli risk faktörleri tanımlanmıştır. Kanıtlanmış risk faktörleri; yaş, etnik köken ve genetik geçiştir (4). En önemli risk faktörü yaştır (49).

Prostat kanserli hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında PKa insidansının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Hemminki ve ark. 55 yaşın altındaki erkek

popölasyonu ile yaptığı çalışmada PKa riski, babasında PKa olan erkeklerde 2,1 kat artarken, 3 erkek kardeşinde PKa olan erkeklerde 17,7 kat arttığı bildirilmiştir (4).

İrk, PKa için diğer önemli bir risk faktörüdür. En yüksek insidansı olan ırk Afrikan-Amerikanlardır, ayrıca siyah ırkta mortalite oranı daha yüksektir (50).

BRCA1 ve BRCA2 genlerinin, prostat kanseri riskini arttırdığı düşünölmektedir (51). BRCA1 geni erkeklerde prostat kanseri riskini 1,8-3,5 kat, BRCA2 geni ise 4,6-8,6 kat arttırmaktadır (52). Prostat kanseri BRCA genleri ile ilişkili ise daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir (53).

Prostat kanseri gelişimini etkileyebilecek veya kanserden koruyabilecek çeşitli moleküller ve davranış tarzları ile araştırmalar yapılmıştır (54). Obezite, metabolik sendrom, sigara kanser gelişimini etkileyebilirken vitamin D ve düzenli ejakölasyon koruyucu olabilir (54-58). Ancak şu anda bilinen etkili bir önleyici diyet veya farmakolojik tedavi yoktur.

Androjenler, prostat kanseri gelişimi ile ilgili önemli bir konudur. Prostat kanseri insidansında, 5-alfa redüktaz inhibitörü ile testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünün engellendiği Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) ve Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) alışmalarında %25-30 oranında azalma gözlemlenmiştir (59).

Ancak, Endojen Hormon ve Prostat Kanseri İşbirliği Grubunun (Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group); 18 farklı araştırmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında prostat kanseri ile serbest testosteron, serum testosteron, dihidroepiandrostenedion, DHT, östrodiol, serbest östrodiol ve androstanediol glukuronid molekülleri arasında bir ilişki olmadığı görölmüştür (60). Bu bulgular doğrultusunda prostat kanseri için serum seks hormonlarının bir risk etkeni olarak kullanılamayacağını anlaşılmıştır (60).

2.5.3. Semptom ve Belirtiler

Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygınlaşmasıyla birlikte prostat kanseri semptom göstermeyen lokalize evrede iken tanı alabilmektedir (47).

PKa tanısı; çoğunlukla idrar akışında zayıflama, noktöri gibi alt ürener sistem semptomları veya diğer genitoüriner semptomlarla başvuran 50 yaşının üstündeki erkek

hastalara PSA, PRM veya MpMRG'de şüphe duyulması üzerine yapılan prostat biyopsisi ile konulur. Ancak alt üriner sistem semptomlarının şiddeti ile PKa olasılığı veya tanı anındaki evresi arasında bir ilişki yoktur (61).

Prostat kanseri lokal ileri veya metastatik evrede tutulan organa göre semptomlar gelişebilir. Prostat kanserinin metastazı en sık lenf nodlarına olurken, 2. sıklıkta vertebra, kosta, pelvik kemik, femur ve omuz gibi kemiklere gerçekleşir. Bundan dolayı, metastatik prostat kanseri olan hastalarda sırt ve kalça ağrıları görülebilir ve ileri evre metastazlarda patolojik kırıklar olabilir (62). Lokal invazyon sonucu trigon ve üreter orifislerinin etkilenmesi, hidronefroza ve yan ağrısına yol açabilir. Korpus kavernozumların etkilenmesi, priapizm gibi durumlara yol açabilir. Prostatın çevresindeki nörovasküler ağın etkilenmesi, erektil disfonksiyona neden olabilir. Rektuma invazyon, rektal kanama ve kabızlık gibi semptomları ortaya çıkarabilir. Metastatik kemik lezyonları, kemik iliği tutulumu anemiye neden olabilir ve kemik yıkımı hiperkalsemiye neden olabilir (63).

2.5.4. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri

2.5.4.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene, prostat kanseri taramasında kullanılan en önemli yöntemdir. Parmakla rektal muayenede prostatın sert kıvamda olması, düzensiz sınırlı olması, fikse olması ve nodül ele gelmesi PKa düşündürülen bulgulardır. Ancak PRM'nin normal olması PKa'ni tamamen dışlamaz. PSA seviyesi ≤ 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli bir PRM, %5-30 pozitif prediktif değere sahiptir. PSA düzeyinden bağımsız olarak hastaların yaklaşık %18'i anormal PRM bulgularına göre tanı alırlar (64). Prostat kanserinin en sık geliştiği periferik zonun, PRM ile tespit edilebilmesi için hacmi en az 0,2 ml olması gerekir (65).

2.5.4.2. PSA ve Türevleri

PSA, prostat kanseri tanısı, tedavi planlaması, aktif izlemde ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır. PSA sadece prostat kanserine değil, organa özgü bir belirteçtir. PSA, prostat hastalıklarının çoğunda artma eğilimindedir.

Prostat kanserinin PSA'nın 0.5 ng/ml'nin altındaki düzeylerinde dahi tespit edilebileceği Prostate Cancer Prevention Trial çalışması ile gösterilmiştir (36). Bu

nedenle sadece PSA, biyopsi yapılacak hasta seçiminde yeterli olmadığından daha kesin bir şekilde prostat kanserinin belirlenebileceği yeni kriterler geliştirilmiştir.

Yaşa özgü PSA: Yaşlandıkça artan prostat dokusu her yıl PSA değerlerinde 0.1-0.5 ng/ml artışa neden olmaktadır (66). Yaşa göre belirlenen PSA değerleri gençlerde PSA'nın hassasiyetini arttırmaya, yaşlı hastalarda ise klinik önemli olmayan kanserlerin tanısından kaçınmaya yardımcı olmuştur. Bu değerler tablo 3'te gösterilmiştir (Tablo 3) (35).

Tablo 3: Yaşa göre PSA aralıkları

Yaş	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Serbest/total PSA: plazmadaki serbest PSA düzeyinin total PSA düzeyine bölünmesi ile elde edilen değerdir. Çalışmalarda PKa olgularında serbest PSA değeri daha düşük bulunmuştur. PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında (gri zon) olan hastaların serbest/total PSA oranları karşılaştırıldığında bu oran %10'dan küçük olan hastalarda %56 oranında PKa görülürken %25'ten yüksek olan hastalarda ise %8 oranında PKa görülmüştür (67).

PSA velositesi: PSA'nın yıllık artış hızıdır (ng/ml/yıl). PSA velositesinin 0,75 ng/ml/yıl düzeyinde bir artışın gri zon hastalarında PKa tanısına katkısı olabileceği gösterilmiş olmakla beraber tek başına PSA'dan üstün değildir (68).

PSA dansitesi: PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile bulunan değerdir. Gri zonda bulunan hastalarda PKa öngörme konusunda yardım edebilir (69). PSA dansitesi ile kanser olasılığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Gri zonda olan ve PRM bulguları normal olan erkeklerde 0,15 ve üzeri PSA dansitesi var ise prostat biyopsisi önerilmektedir (70).

2.5.4.3. Prostat Biyopsisi

İlk prostat biyopsisi 1930 yılında transperineal olarak yapılmış daha sonra 1937 yılında transrektal olarak parmak yardımıyla uygulanmaya başlanmıştır (71). 1989 yılında Hodge ve ark. TRUS rehberliğinde prostat biyopsisini tanımlamıştır. Bu biyopsi protokolü 6 kadrandan oluşuyordu, ancak sonraki çalışmalarla birlikte 12 kadranlı standart transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi protokolü oluşturulmuştur (72).

Prostat biyopsisi transrektal veya transperineal yoldan yapılabilir. Transrektal prostat biyopside enfektif komplikasyonlar daha fazla görülmesine rağmen genellikle güvenli olduğu kabul edilir ve ayaktan tedavi ortamında yapılır (73). Transperineal biyopside üriner retansiyon gibi non-enfektif komplikasyonların fazlalığı, ağırlı bir işlem olması ve özel cihazlar gerektirmesi gibi uygulama zorlukları mevcuttur (74). Transperineal prostat biyopsisi sayıca az merkezde uygulanabilmektedir. Günümüzde hala en çok tercih edilen yöntem transrektal prostat biyopsisidir.

Hastaya işlem hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatılmalıdır. Düşük doz aspirinin kesilmeden de biyopsi uygulanabilir (75). Varfarin, klopidoğrel gibi antikoagülanların işlemden 7-10 gün önce, apiksaban, dabigatran gibi yeni oral antikoagülanların işlemden 2-5 gün önce kesilmesi gerekmektedir (76). İşlem öncesi periprostatik lokal anestezi yapılması güçlü bir analjezi sağlamaktadır.

Aktif üriner sistem enfeksiyonu, düzeltilmemiş koagülopati ve immün yetmezlik gibi durumlarda prostat biyopsisi yapılmamalıdır. Biyopsi öncesinde idrar kültürü alınarak var olan enfeksiyonun tedavi edilmesi ve idrarın steril hale getirilmesi gerekmektedir. Biyopsinin en önemli komplikasyonu üriner enfeksiyondur ve bunu önlemek için antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (77). Transrektal yolla yapılan prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisi tüm hastalara kılavuzlarca önerilmektedir (77).

Florokinolonlar yıllarca antibiyotik profilaksisi olarak kullanılmış ancak son yıllarda florokinolon direncinde artış meydana gelmiştir. Bu nedenle European Medicines Agency (EMA) tarafından florokinolonların prostat biyopsisi dahil perioperatif antibiyotik profilaksisi endikasyonu iptal edilmiştir (78). Biyopsi öncesi ve sonrası çeşitli antibiyotik profilaksi rejimlerinin kullanılmasına rağmen belirli bir rejim standart haline gelmemiştir. Florokinolonların profilaksi olarak önerilmediği ülkelerde sefalosporinler

veya aminoglikozidler kullanılabilir (77). Transrektal ultrason kılavuzluğunda biyopsi (TRUS-bx) öncesi barsak temizliği hakkında standart bir fikir birliği olmamasına rağmen, genellikle üroloji kliniklerinde rektal enema tercih edilmektedir. Antimikrobiyal profilaksiye ek olarak biyopsiden önce rektal povidon iodin kullanılması enfektif komplikasyonları önemli ölçüde azaltmaktadır (79).

Prostat biyopsisi güvenli bir işlem olmasına karşın çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Hastane yatışlarına neden olan en sık komplikasyonu üriner sistem enfeksiyonudur (80). Prostat biyopsisi sonrası gelişen üriner enfeksiyonlar bazen sepsis veya septik şok gibi ciddi tablolara yol açabilmektedir. Florokinolonların yaygın kullanımı nedeniyle artmış dirençli bakteriler biyopsi sonrası gelişen ciddi üriner sistem enfeksiyonlarının sorumlusu olarak görülmektedir (81). Her ne kadar biyopsi sonrası ciddi enfektif komplikasyonlar görülebilsede yapılan çalışmalarda TRUS biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların görülme oranının %1'den az olduğu raporlanmıştır (82).

2.5.4.4. Prostat Kanserinin Radyolojik ve Sintigrafik Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi: Prostat kanserinde kullanım alanları sınırlıdır, metastaz düşünülen hastalarda primer ve metastatik kemik patolojileri ayırımında yararlı olabilmektedir. Direkt grafide herhangi bir lezyon görülmeyen ve metastaz tanısı konmuş hastalara kemik sintigrafisi yapmak gerekmektedir (21).

Transrektal USG: TRUS'da lezyonlar hipoekoik, izoekoik veya hiperekoik görünebildiği için prostat kanserini saptamada güvenilir değildir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri ise %72'dir (83). Günümüzde daha çok biyopsiye rehberlik etmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Ga-68 PSMA PET Sintigrafisi: Ga-68 PSMA PET Sintigrafisi, prostat kanserine bağlı metastazların tespitinde diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır. Lenf nodu metastazlarının tespitinde de bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye göre daha etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (84). Başka bir çalışmada PSMA PET'in lenf nodlarındaki patolojik radyofarmasötik tutulumu %100 duyarlılıkla tespit ettiği belirtilmiştir (85). EAU kılavuzuna göre PSMA PET sintigrafisi N-evrelemede MRG, kontrastlı BT veya kolin PET/BT'ye göre daha hassastır ancak yine de küçük lenf nodlarını gözden kaçırabilir. Prostat kanserinin uzak metastazı veya pelvik

lenf nodu tutulumunun tespitinde PSMA PET sintigrafisinin (%92) doğruluğu, geleneksel yöntemlerden (BT, kemik sintigrafisi) (%65) %27 daha yüksektir (86).

Kemik sintigrafisi: Kemik sintigrafisi benign ve malign hastalıklara bağlı iskeletteki aktif kemik değişimini değerlendiren oldukça hassas bir görüntüleme tekniğidir. Bir meta-analize göre %79 duyarlılığı ve %82 özgüllüğü vardır (87). Kemik sintigrafisinin tanısal etkinliği PSA seviyesinden, klinik evreden ve ISUP derecesinden önemli ölçüde etkilenir (88,89).

2.5.4.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1980’den beri yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle prostat kanseri görüntülemesinde kullanılmaktadır. Prostat MRG ilk yıllarında T1 (T1A) ağırlıklı ve T2 (T2A) ağırlıklı sekansları ile prostat kanserli hastalarda evrelemede, lokal yayılım ve lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde kullanılmaktaydı (90).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpMRG), T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar ile birlikte Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DkMRG), Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Manyetik Rezonans Proton Spektroskopisi (MRS) gibi farklı tetkiklerin kombine edilmesi ile sağlanan bir görüntüleme yöntemidir (90). MpMRG, prostat kanserinin tanısında, lokalizasyonunu belirlemede ve evrelemede önemli bir rol oynamaktadır.

2.5.4.6. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MpMRG, farklı manyetik rezonans sekanslarının bir araya getirilmesidir. Bunların içinde anatomik T2A sekansı, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans proton spektroskopisi yer alır (91). T2A görüntüleme ile birlikte en az iki fonksiyonel tetkikin varlığı ve bu incelemeye Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme denir (92).

Prostat MpMRG değerlendirme ve raporlanmasına standart bir yaklaşım getirmek için Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) kılavuzunu yayınlamıştır. PIRADS versiyon-1’in metaanaliz sonucunda duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 olduğu görülmüştür (93). 2015 yılında Amerika Radyoloji Derneği (ACR)’nin de katılımıyla ikinci versiyonu, 2019 yılında ise en güncel hali PIRADS v2.1 yayınlanmıştır. Bu skorum sisteminin amacı

klirik anlamlı prostat kanserinde görülen anormallikleri tanımak ve standardize etmektir. Klinik anlamlı prostat kanserinde henüz fikir birliği yoktur, genel kabul ISUP-2 ve üstüdür (94). PIRADS sisteminde 5 skor vardır ve skor arttıkça klinik anlamlı prostat kanseri oranı artmaktadır (95).

MpMRG için uygun görüntü kalitesi alabilmek için 3 tesla ana manyetik gücüne sahip MRG cihazlarının kullanımı ve endorektal bobin kullanımı PIRADS Version 2 kılavuzunda önerilmektedir. Daha önce TRUS-bx yapılmış hastaların MRG çekimleri için 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir (96).

MpMRG öncesi hasta hazırlığı için bağırsak hareketleri nedeniyle oluşabilecek görüntü bozukluğunu azaltmak için spazmolitik ilaçlar kullanılması, endorektal bobin kullanımı, kullanılamıyorsa çekim öncesi rektal lavman uygulanması, seminal veziküllerin değerlendirilmesi için en az 3 gün önce ejakülasyondan kaçınılması bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir ancak bu konuda net bir fikir birliği yoktur (96).

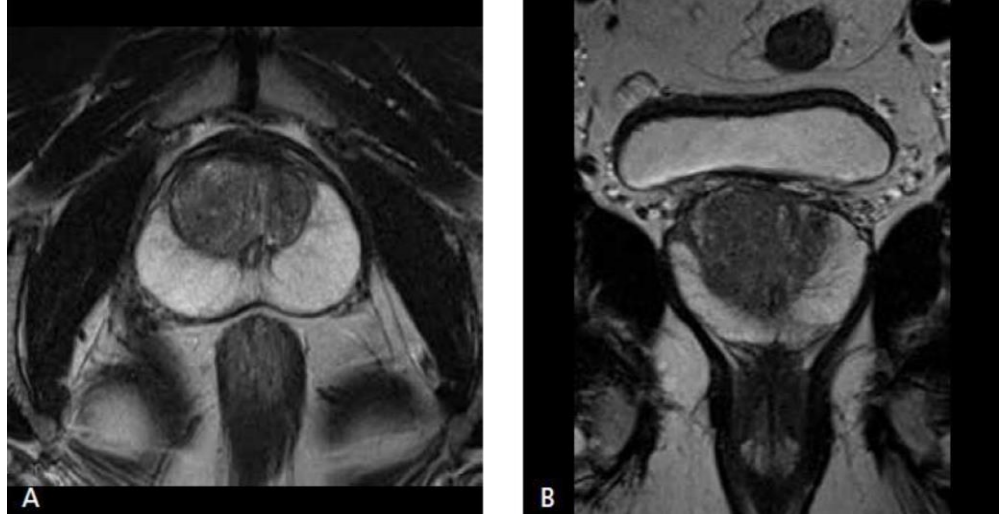
2.5.4.6.1. MpMRG için Prostatın Fonksiyonel Anatomisi

Prostatın manyetik rezonans görüntüleme raporlaması bazal bölge, orta bölge ve üst bölge (apex) olmak üzere iki eksen ve üç parçaya ayrılır.

Prostat zonları dört ana bölgeden oluşmaktadır.

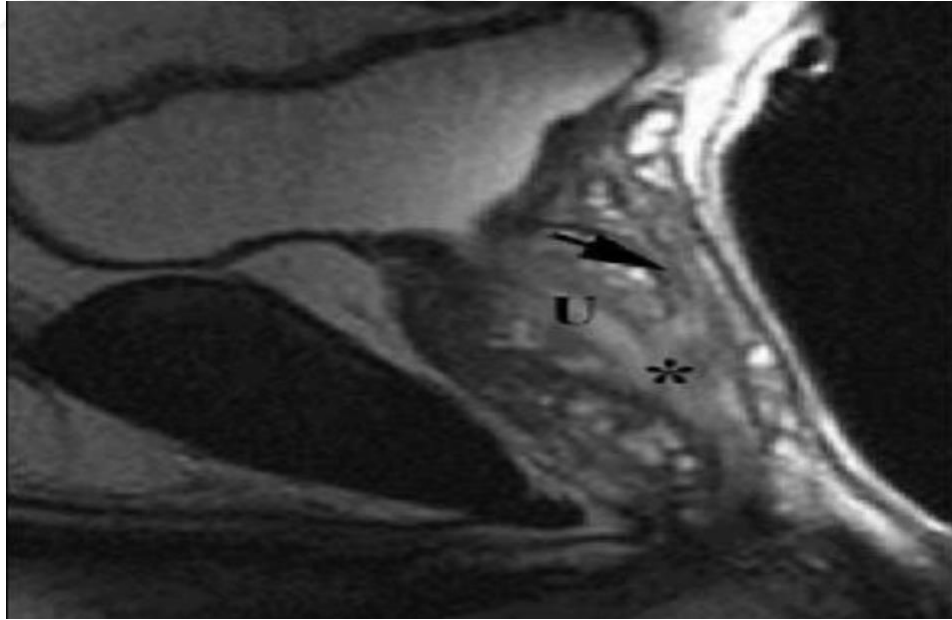
- AFS, prostatın bir bölgesidir ve gland yapısı içermez.
- TZ, verumontanum proksimalinde üretrayı çepeçevre saran ve glandüler dokunun %5'ini içeren bir zondur.
- CZ, ejakülatör kanalların çevresinde bulunur ve toplam glandüler dokunun %25'ini içerir.
- PZ, toplam glandüler dokunun %70'ini içeren prostatın en büyük bölgesidir.

Şekil 7'deki MRG görüntülerinde, aksiyel (A) ve koronal (B) T2 ağırlıklı görüntülemelerde periferel zon yüksek sinyal intensitesi gösterirken, transizyonel zon BPH nodülleri içermektedir (Şekil 7).



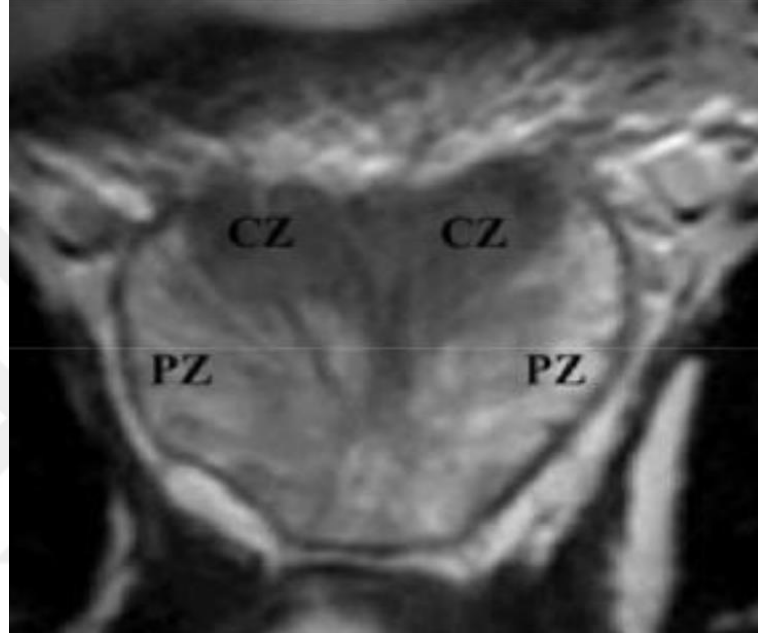
Şekil 7: MpMRG'de T2A Kesitlerde Prostat Görünümü

Prostatın sagittal görüntüsünde; ejakülatör kanal (ok), üretra (U), prostatik üretranın orta bölümüne açıldığı ve ejakülatör kanalların birleştiği seviye olan verumontanum (*) gösterilmiştir (Şekil 8).



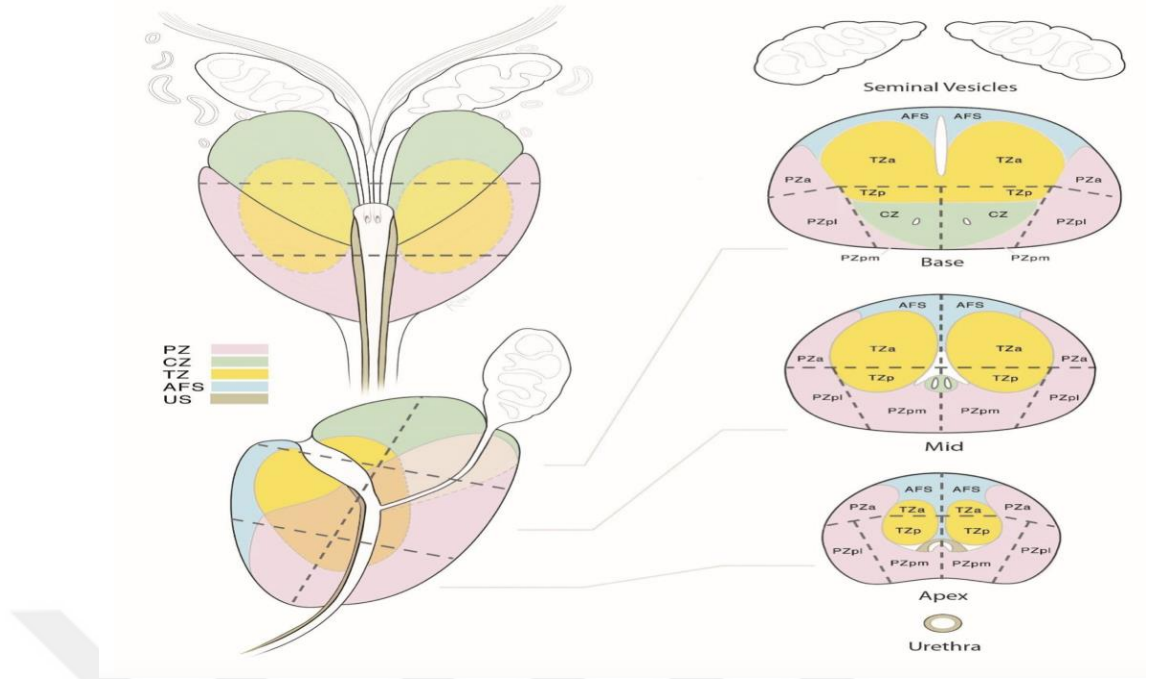
Şekil 8: Prostatın Sagittal Görüntüsü

Şekil 9'daki prostatın koronal görüntüsünde, CZ ve PZ net bir şekilde görülebilmektedir. CZ'nin ters huni şeklinde olması ve tabanının prostatın tabanı ile aynı yönde olması dikkat çekmektedir. Homojen hipointens sinyal CZ'nin glandüler dokudan ziyade stromadan daha zengin olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak yaş ilerledikçe transizyonel zonda BPH'ye bağlı genişlemeler ve santral bölgenin yer değiştirmesi nedeniyle görüntülemeye zorluklar yaşanabilmektedir.



Şekil 9: Prostatın koronal görüntüsü

Prostat bezi 38 seminal veziküller 2 ve eksternal üretral sfinkter 1 olmak üzere toplam 41 sektörlük bir haritalama sistemi kullanılarak, PI-RADSv2.1 prostatik lezyonların lokalizasyonlarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Sistem Şekil 10'da görüldüğü gibi detaylı bir sektör haritası sunmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10: Sektörel Haritalama (PIRADS v2.1' den alınmıştır)

Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 2 (PIRADSv2.1) için Yorum

MpMRG temel amacı klinik olarak anlamlı kanser ile uyumlu anormallikleri tanımlamak ve yerlerini tespit etmektir. Lezyonun prostat içerisindeki lokalizasyonuna ve çevre dokuya bağlı olarak, 5 mm'den küçük boyutlarda, orta ile yüksek dereceli kanserleri saptayabilir (96).

Klinik olarak anlamlı prostat kanserleri, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilen özelliklerin bir kombinasyonunu sağlayan kanserlerdir. Bu özellikler şunlardır: histopatolojik Gleason skoru ≥ 7 (3+4 veya daha yüksek), volüm ≥ 0.5 cc ve ekstraprostatik yayılım varlığı (96).

PIRADS v2.1 değerlendirilmesinde, klinik olarak anlamlı prostat kanseri ile uyumlu lezyon, multiparametrik manyetik rezonans görüntülemede T2A, DAG (DAG) ve DkMRG (DkMRG) bulguları birleştirilerek 5 puan üzerinden skore yapılır (96).

✓ PIRADS 1 (P1): Çok düşük (klinik anlamlı kanser ihtimali neredeyse yok)

✓ PIRADS 2 (P2): Düşük (klinik anlamlı kanser ihtimali düşük)

- ✓ PIRADS 3 (P3): Orta (şüpheli klinik anlamlı kanser)
- ✓ PIRADS 4 (P4): Yüksek (muhtemel klinik anlamlı kanser)
- ✓ PIRADS 5 (P5): Çok yüksek (çok yüksek ihtimalle klinik anlamlı kanser)

2.5.5. Prostat Kanserinde Gleason Skorlama Sistemi

Gleason skorlama sistemi, Dr. Donald Floyd Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır. Günümüze kadar çeşitli modifikasyonlara uğramıştır ve prostat kanserinde en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinde biri olmuştur (97). Gleason skorlama sistemi, glandüler morfolojiye göre yapıldığı için, hücre bazlı sitolojik değerlendirmelerden ayrılır.

International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005, Gleason skorlama sisteminde çeşitli güncellemeler yapılarak geliştirilmiştir ve günümüzde kullanılan sistemi oluşturmuştur (98). ISUP sisteminde, en sık görülen Gleason paterni birinci sırada, ikinci sıklıkta olan patern ise ikinci sırada yazılmaktadır. Örneklerde tek patern var ise hem birinci hem ikinci patern olarak yazılır. Eğer 3 farklı patern mevcut ise, en sık görülen patern birinci sırada rapor edilir ve ikinci sırada en yüksek patern yazılır. Eğer paternlerden biri %5'in altında bir oranda ise, tersiyer patern olarak kaydedilir (98).

Gleason sistemi raporlarda skor 1 ve 2'yi kullanmaz, sadece Gleason skor 3 ve üzeri paternler rapor edilir. Gleason skoru primer ve sekonder paternlerin skorlarının toplamı ile elde edilir ve kanser prognozunu belirlemede önemlidir. Primer ve sekonder paternleri 3+4 ve 4+3 olan hastaların Gleason skorları aynı olsada prognostik açıdan farklıdır (99). International Society of Urological Pathology sayısal farklılıklardan kaynaklanan risk gruplarındaki karışıklığı çözmek için ISUP evrelemesini oluşturmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: ISUP Evreleri

Gleason skorları	ISUP evresi
Gleason skor 2-6	ISUP 1
Gleason skor 3+4	ISUP 2
Gleason skor 4+3	ISUP 3
Gleason skor 8	ISUP 4
Gleason skor 9-10	ISUP 5

2.5.6. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanseri, klinik evreleme ve patolojik evreleme olmak üzere farklı yöntemlerle değerlendirilmektedir. Klinik evreleme, prostat kanseri teşhisi için yapılan tetkikler ve muayene bulguları ile yapılırken patolojik evreleme genellikle prostatektomi sonrasında gerçekleştirilen prostat, seminal veziküller ve lenf nodlarının histopatolojik incelemesi ile yapılan TNM evrelemesidir. TNM evreleme sisteminin en son 2017’de güncellemesi yapılan son hali;

T- Primer Tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümörün kanıtı yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

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

T1b Rezekte edilen dokunun %5’inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

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

T2 Palpe edilebilir ve prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya azını kapsayan tümör

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

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstrakapsüler yayılım (unilateral ya da bilateral)

T3b Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş

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

N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M-Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)

M1b Kemik(lere)

M1c Diğer alan(lar)

2.5.7. Prostat Kanseri Risk Grupları

Prostat kanserinde birçok faktör göz önünde bulundurularak risk gruplamaları oluşturulmuştur ve bu gruplamalar progresyonu belirleme amacıyla kullanılabilir. En çok kullanımı D'Amico risk sınıflamasıdır. (Tablo 5).

Tablo 5: D'Amico risk sınıflaması

DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	
PSA<10 ng/ml Gleason<7 T1-2a	PSA 10-20 ng/ml Gleason=7 T2b	PSA>20 ng/ml Gleason>7 T2c	Herhangi bir PSA değeri veya Gleason skoru T3-4 ya da N+
LOKALİZE			LOKAL İLERİ

2.5.8. Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanseri her hasta için farklı prognostik özelliklere sahip olduğu için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve risk gruplamaları yapılarak tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Klinik olarak önemsiz kanserlerde gereksiz tedavilerden kaçınılmalı, klinik olarak anlamlı kanserlerde ise tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır.

Prostat kanseri tedavisinde, hastalığın farklı prognozlarına bağlı olarak bekleyerek takip, aktif izleme, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoterapi, Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU), androjen baskılama tedavisi, kemoterapi ve bu tedavilerin kombinasyonu gibi birçok tedavi ve takip yöntemi kullanılmaktadır (100).

Bekle-gör tedavisi, prostat kanseri nedeniyle oluşan semptomların tedavisine yönelik bir tedavi protokolüdür. Özellikle ileri yaşlı hastalarda veya komorbiditeleri nedeniyle tedavi alamayacak olan hastalarda uygulanır. Mümkün oldukça beklemek ve gerektiğinde palyatif tedavi ile müdahale amaçlanmıştır. Bu tedavi protokolü, hastalığın doğal seyrinin hastanın beklenen yaşam süresinden uzun olduğu durumlarda tercih edilir (101).

Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri (PSA<10 ng/ml, Gleason<7, T1-2a) tespit edilmiş, 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan hastanın kanserini tedavi etmeden yakın izlem altında tutarak küratif tedavi şansını korumasını sağlar. Bu protokolün amacı, kanser tedavisinin yol açabileceği komplikasyonlar ve yaşam kalitesindeki bozukluklardan hastayı korumak ve tedavi şansını kaybetmemesini sağlamaktır (102).

Aktif izlem kriterleri; ISUP skor 1, T1c/T2a, total PSA<10 ng/ml, 2 kor ve altında tutulum, biyopside alınan korun %50'den az tutulmasıdır (103). Hastalar 3-6 ayda bir PSA ve PRM kontrolü, gerekliliğinde MRG ve yılda bir prostat biyopsisi ile takip edilir (17).

Günümüzde prostat kanserinde HIFU, brakiterapi ve kriyoterapi gibi fokal tedaviler kullanılmaktadır. Tedavilerin yeni olması nedeniyle uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. European Association of Urology (EAU) kılavuzları, fokal tedavilerin küratif tedavilerin yerine geçmeyeceğini sadece klinik çalışmalarda önerilmesini ifade etmektedir (104).

HIFU, ultrason dalgalarını prostat içindeki tümöre odaklar, 65 derecenin üzerinde ısı üreterek hedeflenen alanda pıhtılaşma nekrozu oluşturarak lezyonu yok eder. Büyük prostatlarda tam ablasyonun sağlanmasındaki ve prostatın anterior bölgesindeki lezyonlara hedeflenmesindeki zorluklar dezavantajlarıdır (17).

Brakiterapi ise transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda direk prostat içine ve bazen çevre dokuya da yerleştirilen radyoaktif çekirdek veya iğneler ile tümöre yüksek doz radyasyon verilmesine dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu sayede tümöre yüksek doz radyasyon verilirken mesane ve rektumun korunması sağlanmaktadır (17).

Kriyoablasyon, prostat dokusunun dondurulması ile yapılan tedavi yöntemidir. Minimal invanziv olması, radyasyona maruz kalınmaması, tedavinin tekrarlanabilir olması ve potensi korumanın mümkün olması bu yöntemin avantajları olarak söylenebilir. Radyofrekans ablasyon ise prostat dokusunu 38 derecenin üstüne kadar ısıtarak non-selektif veya daha az ısıtarak selektif doku yıkımı yapılan tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemlerinin etkinlik ve komplikasyonlara ilgili uzun dönem sonuçları belli değildir (17).

Radikal prostatektomi, prostatın seminal veziküller ile birlikte çıkarılması ve sonrasında vezikoüretral anastomoz yapılan cerrahi bir operasyondur (105). Açık, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir. İlk olarak 1904'te Young tarafından açık perineal yapılmış ancak bu yöntemde lenfadenektomi yapılamamıştır (106). Aktif izlem ile radikal prostatektomi karşılaştırıldığında prostat kanserine bağlı ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (107). Bu nedenle klinik önemsiz kanserli hastaların tedavisinde aktif izlem seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyoterapi lokalize hastalıkta radikal prostatektomiye alternatif bir küratif tedavi seçeneğidir. Radyoterapi, gama radyasyon ışınlarının direk olarak prostat ve çevre dokulara verilmesi ile yapılır. 3D-CRT ve daha gelişmiş formu olan İMRT (Image Modulated Radyoterapi) ile mesane ve rektumdaki radyasyon hasarı en aza indirilmekte ve prostatın ulaşılması zor bölgelerine yeteri kadar dozda radyasyon verilebilmektedir. Düşük riskli hastada (cT1-2a, Gleason ≤ 6 , PSA <10), 70-72 Gy, orta riskli hastada (cT2b, Gleason 7, PSA 10-20 arası) 75-76 Gy, yüksek riskli hastada (cT2c, Gleason >7 , PSA >20) ise 80 Gy ve üzeri dozda radyasyon verilmektedir (17).

Androjen deprivasyon tedavisi metastatik prostat kanserinde hastalığı kontrol altında tutmak amacıyla kullanılır (108). Bu amaçla Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonistleri/antagonistleri, cerrahi kastrasyon ve östrojenler kullanılmıştır. Cerrahi kastrasyon halen tercih edilen bir yöntemdir. Testosteronu kastre seviyeye indirmesi açısından diğer yöntemlerden daha hızlıdır ancak aralıklı tedaviye olanak sağlamaz (108). Östrojenler bir zamanlar kullanılmış olsa da yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır (109).

Maksimal androjen blokajı, hem testislerden salınan testosteron miktarını azaltmayı hem de sürrenal bezlerden dolaşıma verilen androjenleri reseptör düzeyinde baskılamayı hedefleyen bir androjen deprivasyon tedavisi yöntemidir (110).

Prostat kanseri progresyonun devam etmesi nedeniyle bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelir bu aşamadan sonraki tedavi seçeneklerinde biri kemoterapidir. Dosetaksel ve cabazitaksel gibi kemoterapi kombinasyonları ile sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (111). Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu inhibe ederek tümör hücrelerinin mitozunu engeller (112). Ayrıca mitokondri bağımlı yolda apoptoza neden olan NF-kB'yi aktive eder (113). Cabazitaksel mikrotübüllere bağlanarak mitozu engeller. Aynı zamanda mikrotübül ilişkili motor protein dynein'e bağlanarak androjen reseptörlerini inhibe eder (114).

Abirateron asetat, CYP17'yi (17a-hidrolaz ve 17-20-liyaz) inhibe ederek testosteronun adrenal bezde ve kanser hücrelerinin içinde sentezini baskılayarak hücre içi testosteron seviyesini azaltır. İlaça bağlı hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır (115).

Apalutamid, darolutamid ve enzalutamid androjen reseptörüne (AR) geleneksel non-steroidal antiandrojenlere göre daha yüksek afiniteyle bağlanan yeni non-steroidal antiandrojenlerdir. Geleneksel non-steroidal antiandrojenler, AR'lerinin hücre nükleusuna taşınmasına izin verirken yeni antiandrojenler AR'nin nükleusa transferini de engelleyerek etki göstermektedir (116-118).

Otolog aktif hücreli immünoterapi olan Sipuleucel-T, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde sağkalıma faydası olduğu gösterilmiş. Faz 3 çalışmasında plaseboya göre %22 oranında ölüm riskinde azalma olduğu gösterilmiş (119).

İpatasertib bir AKT inhibitörüdür. AKT hücre içi sinyal yolağında rol alan serin/treonin protein kinazdır. Hücrelerin büyümesi ve hayatta kalması için sinyal göndermede rol oynar. Özellikle PTEN kaybı olan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde abirateron asetat ile kombine edildiği faz 2 çalışmasında tek başına abirateron asetat'a üstün antitümör aktivite gösterdiği görülmüştür (120).

PARP (Poli ADP-Riboz Polimeraz-1) inhibitörleri (olaparib, talazoparib) PARP enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. BRCA mutasyonu olan kanser hücrelerini seçici olarak hedeflemeyi amaçlayarak geliştirilmiştir (121).

Prostat kanserinin tedavisinde hasta bazlı yaklaşım benimsenerek, yaşam beklentisi, yaş, komorbiditeler, hastanın beklentileri, tedavi olanakları ve hekim tecrübeleri göz önünde bulundurularak planlama yapılmalıdır. Prostat kanserinde radyoloji, üroloji, radyasyon onkolojisi, patoloji, nükleer tıp ve medikal onkoloji gibi birçok branşın bulunduğu bir ortak akılla tedavi planlaması en doğru tercih olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı, işlem öncesi povidon iodin (PI) ve B.T enema karışımı ile yapılan rektal temizliğin, işleme bağlı enfektif komplikasyonlara etkisinin olup olmayacağını araştırmaktır. Transrektal prostat biyopsisi için üroloji kliniğine başvuran hastalar B.T enema ve B.T enema + Povidon iodin (P.I) karışımı grubu olarak randomize edilmiştir. B.T enema + Povidon iodin(P.I) karışımı grubundaki hastalara işlem öncesi B.T enema ve P.I karışımı ile rektal temizlik yapılarak biyopsi işlemi gerçekleştirilirken diğer gruba sadece B.T enema ile rektal temizlik yapılarak transrektal prostat iğne biyopsisi uygulandı. Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınan 13.09.2023 tarihi ve 2023-90 sayılı kararla çalışmamız onaylanmıştır. Çalışmanın hastane bünyesinde gerçekleştirilebilmesi için Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Ar-Ge EPK Birimi'nden 40600303/604.02 numaralı kararı ile yazılı izin alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

15 yıldan fazla yaşam beklentisi olan PSA yüksekliği ($PSA > 2.5$ ng/dl) (26) ile birlikte veya olmaksızın parmakla rektal muayenede anormalliği olması (122) nedeniyle prostat biyopsisi yapılması planlanan oryante ve koopere olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, aktif üriner enfeksiyonu olmayan, kanama diyatezi normal olan hastalar çalışmaya alındı ve hastaların tümüne işlem bir ürolog tarafından yapıldı. İşlem öncesinde tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar, povidon iodine karşı bilinen alerji, devam eden immunosupresif tedavi, son 10 gün içinde idrar yolu enfeksiyonu tedavisi alan hastalar, son 3 ay içinde prostat biyopsisi yapılan hastalar, daimî sondalı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Teknik ve Materyal

Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edildi ve randomizasyon sonucunda 60 hastaya B.T enema + P.I karışımı ile rektal temizlik yapılarak, 60 hastaya ise B.T enema ile rektal temizlik yapılarak biyopsi işlemi uygulandı. Çalışma grubunda B.T enema 135 ml ve P.I

10 ml miktarlarda karıştırılarak karışım elde edildi. İşlem yapılan hastaların hepsine işlemiden hemen önce rektal povidon iodin uygulandı (123). Her iki grupta profilaktik olarak işlemiden 1 gün önce antibiyotik başlandı (77) ve 1 hafta boyunca devam edildi.

Prostat biyopsi işlemi öncesinde prostat boyutu transrektal ultrasonografi ile ölçüldü ve prostat volümü prolate ellipsoid formülü ($\text{Volüm}=0,52 \times \text{uzunluk} \times \text{yükseklik} \times \text{genişlik}$) ile hesaplandı. Her 2 grupta standart olarak 2 noktadan periprostatik lokal anestezi (10 cc prilokain hidroklorür) yapıldı. Sonrasında hastalara yandan ateşlemeli 18 gauge biyopsi probu yardımıyla önce prostat bazisinden, ardından mid glanddan ve son olarak apekten sol ve sağ loblardan 2 şer adet olmak üzere toplam 12 kor biyopsi alındı (124).

Biyopsi sonrası hastalar ile ilk 1 hafta günlük telefon görüşmesi yapıldı. Ateş, hematüri, hematospermi, rektal kanama ve diğer semptomlar sorgulandı. Hastalar 14. gün poliklinik kontrolüne çağırıldı, enfektif ve enfektif olmayan komplikasyonlar açısından sorgulandı ve patoloji sonuçları kaydedildi. 30. gün tekrar telefon görüşmesi gerçekleştirildi ve herhangi bir semptomu olmayanlar takipten çıkarıldı.

1992 yılında yapılan konsensus toplantısında (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Commission) tanımlanan kriterler sepsis tanımı olarak kabul edildi. Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) oluşturmaması olarak tanımlanmıştır (Tablo 6) (125). Sepsis gelişen hastaların takiplerine yoğun bakımda devam edilmiştir.

Tablo 6: SIRS Kriterleri

1.Vücut sıcaklığının >38 veya <36 °C olması
2.Kalp atımı $>90/\text{dk}$
3.Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya arteriyel karbon dioksit basıncının <32 mmHg olması
4.Lökosit sayısı $> 12,000/\text{mm}^3$ veya $<4,000$ mm^3 ya da band formunun $>10\%$ olması

SIRS tanısı için en az 2 kriterin olması gerekmektedir.

İşlem sonrası takiplerinde ateşi 37,8 °C' nin üzerinde ve prostatizm semptomları olan hastalar febril üriner enfeksiyon kabul edilerek hospitalize edildi ve bu hastalar Enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edilerek antibiyotik tedavisi planlandı. Hospitalize edilen tüm hastalara tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, idrar kültürü, kan kültürü, C-reaktif protein (CRP) ve procalcitonin bakıldı. Hastaların DM, HT, KAH gibi komorbiditeleri sorgulandı ve kullandığı antiagregan/antikoagülan ilaçların bilgisi alındı. Yaş, boy ve kilo bilgileri öğrenildi ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Biyopsi öncesi total PSA ve serbest PSA değerleri kaydedildi. Hastaların patoloji sonuçları kaydedildi. ASAP ve 3 odaktan fazla HGPN saptanan hastalara re-biyopsi planlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren nice değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları Independent samples t test ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen nicel değişkenlerde grup karşılaştırmaları Mann Whitney u testi ile incelenmiştir. Nitel değişkenlerde gruplara göre frekans dağılımları farklılıkları Chi Square testi ve Fisher exact testi ile incelenmiştir. İstatistik parametreleri Medyan(min-maks), Aritmetik ortalama±Standart sapma, sayı (n) ve oran (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 programından yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Eylül 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında kliniğimizde TRUS prostat biyopsisi yapılan 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun yaş ortalaması 66,6 ($\pm 7,20$) olarak bulundu. (Tablo 7).

Tablo 7: Sosyodemografik ve klinik bilgiler

Grup	B.T enema, n (%)	60,00(50,00)
	B.T enema+Povidon iodin, n (%)	60,00(50,00)
Yaş,Mean $\pm$ SD		66,60 $\pm$ 7,20
Boy,Mean $\pm$ SD		172,40 $\pm$ 5,40
Kilo,Median(Min-Max)		80, (45,0-110,0)
VKİ, Median(Min-Max)		27,0(14,7-37,2)

Gruplardaki hastaların boy (171,9 ve 172,8 p=0,333), kilo (80,0 ve 80,0 p=0,766) ve vücut kitle indeksleri (27,7 ve 26,5 p=0,598) arasında anlamlı fark bulunmadı. Ortalama total PSA ve free PSA, B.T enema kullanılan grupta sırasıyla 6,9 / 1,3 olarak, B.T enema+Povidon iodin(P.I) kullanılan grupta ise 6,6 / 1,4 olarak bulundu. Her iki grupta tPSA (p=0,823) ve fPSA (p=0,523) değerleri arasında fark izlenmedi. İşlem öncesi transrektal ultrason ile ölçülen prostat hacimleri B.T enema grubunda 60,0 cc, B.T enema+P.I grubunda 62,5 cc olarak bulundu, istatistiksel fark izlenmedi (p=0,310) (Tablo 8).

Tablo 8: Demografik ve klinik verilerin gruplar arası dağılımı

	B.T enema	B.T enema+Povidon iodin	P
Yaş, Mean±SD	66,60±6,80	66,70±7,60	0,950
Boy, Mean±SD	171,90±5,60	172,80±5,30	0,333
Kilo, Median(Min-Max)	80,0(55,0-108,0)	80,0(45,0-110,0)	0,766
VKİ, Median(Min-Max)	27,7(19,5-37,2)	26,5(14,7-35,2)	0,598
PSA, Median(Min-Max)	6,9(2,6-49,2)	6,6(0,5-100,0)	0,823
f-PSA, Median(Min-Max)	1, 3(0,2-5,0)	1,4(0,1-50,0)	0,523
Prostat Hacmi(cc), Median(Min-Max)	60,0(25,0-180,0)	62,5(20,0-175,0)	0,310

Independent samples t test; Mann Whitney u test, a:0.05; * gruplar arasındaki farklılık anlamlı

Komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında HT, B.T enema grubunda 22 hastada (%36,7) B.T enema+P.I grubunda 15 hastada (%25) (p=0,166), DM, B.T enema grubunda 20 hastada (%33,3) B.T enema+P.I grubunda 12 hastada (%20) (p=0,099), KAH ise B.T enema grubunda 16 hastada (%26,7) B.T enema+P.I grubunda ise 9 hastada (%15) (p=0,116) olduğu izlendi. B.T enema grubunda 13 hasta (%21,7) antikoagülan/antiagregan ilaç kullanırken çalışma grubunda 10 hasta (%16,7) kullanıyordu(p=0,487). Gruplar arasında komorbiditeler arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Komorbiditelerin gruplar arası dağılımı

		Grup				
		B.T enema		B.T enema+P.I		
		N	%	N	%	
HT	Yok	38	63,3%	45	75,0%	0,166
	Var	22	36,7%	15	25,0%	
DM	Yok	40	66,7%	48	80,0%	0,099
	Var	20	33,3%	12	20,0%	
KAH	Yok	44	73,3%	51	85,0%	0,116
	Var	16	26,7%	9	15,0%	
Antikoagülan	Yok	47	78,3%	50	83,3%	0,487
	Var	13	21,7%	10	16,7%	
Antikoagülan ilaç	Asetilsalisilik Asit	11	18,3%	7	11,7%	0,702
	Asetilsalisilik Asit+Klopidogrel	1	1,7%	1	1,7%	
	Klopidogrel	0	0,0%	1	1,7%	
	Rivaroksaban	1	1,7%	0	0,0%	
	Warfarin	0	0,0%	1	1,7%	
	yok	47	78,3%	50	83,3%	

Chi Sqaure test; Exact test; a:0.05;* gruplar arasındaki dağılımsal farklılık anlamlı

Çalışmamızın amacı olan işlem sonrası görülen enfektif komplikasyonlar B.T enema grubunda 6 hastada (%10), B.T enema+P.I grubunda ise 2 hastada (%3,3) izlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu sonucun anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,272). Ateşli üriner enfeksiyon nedeniyle hospitalize edilen bu hastaların şikayetleri B.T enema grubunda ortalama 3,5 gün, B.T enema+P.I grubunda ise 3 gün devam ettiği izlendi (p=0,857). B.T enema grubundaki hospitalize edilen 6 hastanın 2'sinde (%3,3) sepsis geliştiği için yoğun bakım ihtiyacı olurken B.T enema+P.I grubundaki hiçbir hastada sepsis gelişmedi ve yoğun bakım ihtiyacı olmadı (p=0,496) (Tablo 10).

Tablo 10: Komplikasyonlara ait verilerin karşılaştırılması

		Grup				
		B.T enema		B.T enema+P.I		
		N	%	N	%	P
Ateş	yok	54	90,0%	58	96,7%	0,272
	var	6	10,0%	2	3,3%	
Hematospermi	yok	35	58,3%	34	56,7%	0,853
	var	25	41,7%	26	43,3%	
Hematüri	yok	44	73,3%	39	65,0%	0,323
	var	16	26,7%	21	35,0%	
Dizüri	yok	42	70,0%	50	83,3%	0,853
	var	18	30,0%	10	16,7%	
Rektal kanama	yok	48	80,0%	55	91,7%	0,083
	var	12	20,0%	5	8,3%	
Akut üriner retansiyon	yok	59	98,3,0%	59	98,3%	0,067
	var	1	1,7%	1	1,7%	
Ateşli üriner enfeksiyon(Hospitalizasyon)	yok	54	90,0%	58	96,7%	0,272
	var	6	10,0%	2	3,3%	
Sepsis ve Yoğun Bakım ihtiyacı	yok	58	96,7%	60	100,0%	0,496
	var	2	3,3%	0	0,0%	

Chi Sqaure test; Exact test, a:0.05; * gruplar arasındaki dağılımsal farklılık anlamlı

Enfektif komplikasyon nedeniyle hospitalize edilen tüm hastalardan idrar kültürü (idrar kx) ve kan kültürü (kan kx) alındı. Hospitalize edilen hastaların alınan idrar kültürlerine bakıldığında B.T enema grubundaki 6 hastada (%10) pozitif olduğu görüldü. İdrar kültürü pozitif olan 5 hastada (%8,3) Escherichia Coli (E.Coli), 1 hastada (%1,7) ise Enterococcus Faecium (E.Faecium) tespit edildi. B.T enema+P.I grubundaki hospitalize edilen 2 hastanın idrar kültürlerinin steril olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046). Kan kültürlerine bakıldığında B.T enema grubunda 2 hastada (%3,3) E.Coli tespit edilirken 4 hastada (%6,7) sterilildi. B.T

enema+P.I grubundaki 2 hastanın da kan kültürleri sterildi ve istatistiksel farklılık yoktu(p=0,320) (Tablo 11).

Tablo 11: Gruplar arası idrar ve kan kültürü verilerinin karşılaştırılması

		B.T enema (N=60)		B.T enema+P.I (N=60)		P
		n	%	n	%	
İdrar kx	E.Coli	5	8,3	0	0,0	0,046*
	Enterococcus Faecium	1	1,7	0	0,0	
	Steril	0	0	2	3,3	
Kan kx	E.Coli	2	3,3	0	0,0	0,320
	Steril	4	6,7	2	3,3	

Ortalama hastanede kalış süreleri B.T enema grubunda 8 gün iken B.T enema+P.I grubunda 7,5 gündü (p=0,643). Sepsis nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yoğun bakımda ortalama kalış süresi 2,5 gün olarak izlendi (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplar arası komplikasyonların sürelerinin karşılaştırılması

	Grup						
	B.T enema			B.T enema+P.I			
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
Ateşi var olanlarda Ateş Süresi (Gün) (n=8)	3,5	2,0	5,0	3,0	2,0	4,0	0,857
Hematüri var olanlarda Hematüri Süresi(gün) (n=37)	2,0	1,0	4,0	1,0	1,0	4,0	0,175
Hematospermi var olanlarda Hematospermi Süresi (Gün) (n=52)	5,0	0,0	7,0	5,0	3,0	8,0	0,866
Dizuri var olanlarda Dizüri Süresi (Gün) (n=28)	2,5	1,0	7,0	3,0	2,0	7,0	0,524
Rektal kanama var olanlarda Rektal Kanama Süresi (Gün) (n=17)	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	0,646
Hospilizasyon var olanlarda Hospitalizasyon (Gün) 3 (gün) (n=8)	8,0	5,0	11,0	7,5	5,0	10,0	0,643
Yoğun bakım var olanlarda Yoğun Bakım (Gün) (n=2)	2,5	2,0	3,0	.	.	.	-

Hospitalize edilen hastaların antibiyoterapisinde genellikle geniş spektrumlu penisilin, karbapenem grubu ilaçlar veya kombinasyonları tercih edildi. Ortalama antibiyoterapi süresi B.T enema ve B.T enema+P.I grubunda sırasıyla 8,0 (5,0-11,0) ve 7,5 (5,0-10,0) gün olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,643$) (Tablo 13).

Tablo 13: Antibiyotik kullanım sürelerinin karşılaştırılması

	B.T enema	B.T enema+P.I	p
Antibiyotik Süresi,Median(Min-Max) (n=8)	8,0(5,0-11,0)	7,5(5,0-10,0)	0,643

Mann Whitney u test; $\alpha:0.05$; * gruplar arasındaki farklılık anlamlı

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (1). Avrupa’da en sık tanı alan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır (126). Prostat kanserinin son yıllarda toplumdaki farkındalığının artması ve tarama yöntemleri olan PRM, PSA ve MpMRG’ nin yaygınlaşması ile prostat biyopsisi yapılan hasta sayısı giderek artmaktadır. Prostat biyopsisi transrektal ve transperineal yolla uygulanabilmektedir. Transrektal yolda enfektif komplikasyonlar daha fazla görülürken transperineal biyopside üriner retansiyon gibi non-enfektif komplikasyonların fazlalığı, ağırlı bir işlem olması ve özel cihazlar gerektirmesi gibi uygulama zorlukları mevcuttur. Transrektal prostat biyopsisi uygulamadaki kolaylığı nedeniyle enfektif komplikasyonlara rağmen hala en çok tercih edilen yöntemdir (73).

Avrupa ve Amerika’da yılda 2 milyondan fazla prostat biyopsisi yapılmaktadır (127). Biyopsi uygulamasının yaygınlaşmasıyla biyopsi öncesi hazırlık ve işleme bağlı komplikasyonların yönetimi daha önemli hale gelmektedir. Transrektal prostat biyopsi öncesi özellikle enfektif komplikasyonları engellemek için antibiyotik profilaksisi ve P.I ile rektal mukoza temizliği standart uygulamalardır (128). İşlem öncesi yapılan uygulamalar enfektif komplikasyonları belirgin oranda azaltmasına rağmen bu tür komplikasyonlar görülmeye devam etmektedir.

Çalışmamıza Eylül 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında transrektal prostat biyopsi (TRUS-bx) yapılan 120 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 66,6 ($\pm 7,20$), VKİ 27,0(14,7-37,2) idi. Transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat volümü ortalama 61,25cc (20-180cc) olduğu görüldü. Komorbiditeleri incelendiğinde 37 hastada (%30,8) hipertansiyon, 32 hastada (%26,6) diyabetes mellitus, 25 hastada (%20,8) koroner arter hastalığı olduğu görüldü. 23 hasta (%19,1) antikoagülan/antiagregan ilaçlar kullanıyordu. Demografik veriler incelendiğinde literatür ile uyumlu olduğu görüldü (129,130).

Transrektal prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonlar dışında hematüri, hematospermi, rektal kanama ve akut üriner retansiyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Çalışmamızda hematospermi, B.T enema uygulanan grupta 25 hastada (%41,7), B.T enema+P.I uygulanan grupta ise 26 hastada (%43,3) izlendi ($p=0,853$). Hematüri, B.T enema grubunda 16 hastada (%26,7), B.T enema+P.I grubunda 21 hastada (%35) görüldü ($p=0,323$). Rektal kanama B.T enema grubunda 12 hastada (%20), B.T enema+P.I grubunda 5 hastada (%8,3) vardı ($p=0,083$). Akut üriner retansiyon ise her iki grupta 1'er hastada (%1,7) gelişti ($p=0,067$). Gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu.

Borghesi ve arkadaşlarının (127) yaptığı 7000 bin kayıttan incelendiği bir metaanaliz sonucuna göre hematospermi prostat biyopsisinden sonra %1,1 ile %92,6 oranında en değişken şekilde rapor edilen komplikasyondur. Şimşir ve ark. (131) yaptığı Türkiye merkezli, 2618 hastaya yapılan transrektal prostat biyopsi sonrası hematospermi %5 ile %45 arasında değişen oranda izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hematospermi, B.T enema uygulanan grupta 25 hastada (%41,7), B.T enema+P.I uygulanan grupta ise 26 hastada (%43,3) izlendi ($p=0,853$) ve her iki grupta ortalama 5 gün sürdüğü görülmüş. Gruplar arasında istatistiksel veriler incelendiğinde, işlem sonrası hematospermi görülme oranına B.T enema veya B.T enema+povidon iodin kullanımı arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Wegelin ve ark. (132) yaptığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmada transrektal kognitif biyopsi sonrası %74,4 oranında hematüri görülmüş. Hematüri gelişen 125 hastanın 3'ünde (%1,3) kataterizasyon ihtiyacı olmuş ve hospitalize edilmiş. Şimşir ve ark. (131) yaptığı çalışmada ise %13 ile %58 arasında değişen oranlarda hematüri izlenmiş. Loeb ve ark. (133) TRUS-bx sonrası %10-84 oranlarında hematüri geliştiğini ve prospektif çalışmalarda yüksek oranlarda görülürken retrospektif anket çalışmalarında daha düşük oranda görüldüğü raporlanmıştır. Pinkhasov ve ark. (134) 1000 vakadan elde edilen deneyiminde 4 hastada (%0,4) kataterizasyon gerektiren hematüri izlenmiştir. Çalışmamızda her iki gruptaki 120 hastanın 37'sinde (%30,8) hematüri izlenmiştir. B.T enema grubunda 16 hastada (%26,7) hematüri görülürken, B.T enema+P.I grubunda 21 hastada (%35) hematüri izlenmiştir. Her iki grup arasında bu anlamda istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ($p=0,323$). Hematüri gelişen vakaların tamamı kataterizasyon ihtiyacı

olmayan, ortalama 1-2 günde kendiliğinden düzelen, minör kanamaları olan hastalardı. Özetle TRUS-bx sonrası minör hematüri sıklıkla görülürken, hospitalizasyon gerektiren majör hematüri vakaların %1'inden azında meydana gelmektedir (133).

Rektal kanamalar TRUS-bx sonrası sıklıkla görülen ancak çoğunlukla hafif, kendini sınırlayan geçici kanamalardır. Genellikle alınan biyopsi kor sayısından ve antikoagülan kullanımından etkilenmektedir. Eineluoto ve ark. (135) yaptığı çalışmada sistematik TRUS-bx sonrası %32 oranda rektal kanama bildirilmiş. Xue ve ark. (136) transrektal ve transperineal biyopsinin karşılaştırıldığı bir metaanalize göre transrektal biyopsi sonrası rektal kanama %10,2 oranında görülmüş. Lee ve ark. (137) yaptığı çalışmada ise TRUS-bx sonrası %1,3 ve %37 arasında değişen oranda rektal kanama görülmüş ve ortalama 2 gün sürmüştür. Prostat biyopsi komplikasyonlarının değerlendirildiği 4818 kayıtlı inceleyen bir derlemede ise rektal kanamanın %1,3 ile %45 oranları arasında gelişebildiği görülmüş (133). Çalışmamızda rektal kanama, B.T enema grubunda 12 hastada (%20), B.T enema+P.I karışımı grubunda ise 5 hastada (%8,3) görüldü. Her iki grupta da rektal kanama ortalama 1 gün sürdü. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p=0,083$) ve bulgularımız literatür ile uyumluydu.

TRUS-bx sonrası idrar retansiyonu riski %0,2 ile %1,7 arasında değişir ve genellikle cerrahi müdahale gerektirmez (133). Adrian Sosenko ve ark. (138) 8000 hastanın incelendiği bir çalışmada idrar retansiyon riski %0,9 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda her iki grupta 1'er hastada (%1,7) akut üriner retansiyon görüldü. Her iki hastada retansiyona sekonder geçici akut böbrek hasarı meydana geldi ve üretral kataterizasyon ile düzeldi, ek cerrahi müdahaleye gerek olmadı. Gruplar arasında akut üriner retansiyon görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,067$). Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

TRUS kılavuzluğunda yapılan transrektal prostat biyopsisinde rektum florasından üriner sisteme biyopsi iğnesi aracılığıyla ekilme sonucu bakteriüri gelişebilmektedir. Bu bulaş sonucu enfektif komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Enfektif komplikasyonlar, asemptomatik bakteriüriden sepsise kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. P.I ile rektal mukoza temizliği ve antibiyotik profilaksisinin, enfektif komplikasyonları ve hospitalizasyonu azalttığı bilinmektedir (77,139). Transrektal prostat biyopsisinden kaynaklanan enfeksiyöz komplikasyonlar son yıllarda

%0,1 ile %7 arasında, sepsis oranları ise %0,3 ile %3,1 arasında değişen oranlarda artış göstermiştir (135). Çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmaya göre, prostat biyopsisi sonrası üriner sistem enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon %0-6,4 aralığında bir oranda izlenmiştir (132). Füzyon ve sistematik transrektal biyopsinin karşılaştırıldığı 262 hasta ile yapılan çalışmada füzyon biyopsi yapılan grupta %2 oranda yüksek ateş izlenirken sistematik biyopsi yapılan grupta bu oranın %5 olduğu görülmüştür (140). Povidon iodin ile yapılan rektal temizliğin enfektif komplikasyonlara etkisinin incelendiği 100 hastalık prospektif bir çalışmada P.I ve antibiyotik profilaksisi ile yapılan TRUS prostat biyopsisinde %8 oranında enfektif komplikasyon geliştiği görülmüş ve TRUS prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonların %3 ile %11, sepsis ise %0,1 ile %5 oranında görülebildiği belirtilmiştir (139). Pedraza ve ark. (129) yaptığı TRUS-bx öncesi klorheksidin ve povidon iodin ile yapılan rektal mukoza temizliğinin güvenlik profilinin değerlendirildiği 428 vakalık prospektif çalışmada P.I grubunda %16,7 idrar yolu enfeksiyonu izlenirken klorheksidin grubunda %5,3 olduğu görülmüş ($p=0,77$). Aynı çalışmada sepsis, povidon iodin grubunda %6,6 görülürken klorheksidin grubunda %0,5 oranında izlenmiştir ($p=0,18$). Klorheksidin ve povidon iodin ile yapılan rektal temizliğin enfektif komplikasyon ve sepsis oranlarını azaltmasına rağmen sepsisi tamamen engelleyemediği görülmektedir.

Prostate Testing For Cancer and Treatment (ProtecT) çalışması kapsamında yapılan prospektif kohort çalışmasında (Prostate Biopsy Effects: ProBE) biyopsi sonrası hastalarda %17,5 oranında yüksek ateş saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda B.T enema grubunda 6 hastada (%10) febril üriner enfeksiyon izlenirken 2 hastada (%3,3) sepsis gelişti. B.T enema+P.I grubunda ise 2 hastada (%3,3) febril üriner enfeksiyon meydana geldi (0,272). Bu grupta hiçbir hastada sepsis gelişmedi (0,496). Sepsis gelişmesi konusunda B.T enema ve povidon iodin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş görüldü. Hastalarımızda septik şok veya komplikasyonlara bağlı mortalite izlenmedi.

Hiffa ve ark. (142) 1250 vaka ile yaptığı alkol ile iğne yıkama protokülünde hastalar, sepsis gelişmesi açısından değerlendirilmiş, iğne yıkama yapılmayan grupta %1,4 oranında sepsis gelişirken iğne yıkama yapılan gruptaki hastaların hiçbirinde sepsis gelişmediği izlenmiştir.

TRUS biyopsi sonrası enfektif komplikasyonları azaltmaya yönelik stratejileri inceleyen randomize kontrollü çalışmaları karşılaştıran bir metaanalize göre işlem öncesi lavman uygulanan ve uygulanmayan hastalarda karşılaştırılabilir sayıda enfektif komplikasyon geliştiği, antimikrobiyal lubrikan kullanılan hastalarda ise rektumdaki bakteri sayısını azaltmasına rağmen enfektif komplikasyonları azaltmadığı belirtilmiş (128). Perineal dezenfeksiyonun ise faydasının olmadığı görülmüş (143).

Amerika ve Kanada’da 1993-2010 yılları arasında TRUS-bx sonrası enfektif komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan hasta sayılarının giderek arttığı tespit edilmiş. Bu artışın başlıca nedeninin florokinolon, ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol direncinin yüksek olduğu Escherichia Coli olduğu görülmüş (133). Prostat biyopsisini takiben ortaya çıkan bakteriyeminin, diğer tetikleyici nedenlere kıyasla yoğun bakım ihtiyacı gerektirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (133).

Pinkhasov ve ark. (134) 1000 ardışık vaka serisinde 12 hastada (%1,2) idrar kültürü pozitif izlenmiş, bunlardan 11 hastada E. Coli (%91,6) 1 hastada ise S. Epidermidis (%8,4) saptanmıştır. Bu 12 hasta febril üriner sistem enfeksiyonu veya sepsis nedeniyle ortalama 5 gün hospitalize edilirken, 2 hastanın ise sepsis nedeniyle 2 gün yoğun bakımda takibinin yapıldığı bildirilmiştir. Prostat biyopsisi sonrası sepsis gelişimini inceleyen prospektif bir çalışmada hastalara biyopsi öncesi antibiyotik profilaksisi ve enema uygulanmasını takiben 8,10 veya 12 kor biyopsi alınmış ve toplamda %3,06 oranında, 12 kor alınan hastalarda ise %4,21 oranında sepsis geliştiği görülmüş. Bu hastaların idrar kültürleri incelendiğinde %74,2’sinde E.Coli, %14,5 ‘inde K.Pneumonia’nın etken olduğu tespit edilmiştir (131). Bizim verilerimizi incelediğimizde B.T enema grubunda hospitalize edilen 6 hastanın (%10) idrar kültürü, 2 hastanın (%3,3) kan kültürü pozitif bulunmuştur. İdrar kültürü pozitif olan 5 hastada E. Coli(%83,3), 1 hastada ise E. Faecium(%16,7) tespit edildi. Sepsis gelişen 2 hastada ise etken E.Coli (%100) idi ve bu hastaların kan kültürlerinde de E.Coli(%100) olduğu görüldü. B.T enema + P.I grubunda ise 2 hasta (%3,3) febril üriner enfeksiyon nedeniyle hospitalize edildi ve 2 hastanın da idrar ve kan kültüründe bakteri tespit edilmedi. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,046).

Literatürde TRUS-bx sonrası febril üriner enfeksiyonlar ve sepsis durumlarından en sık sorumlu etken olarak E.Coli görülmektedir. Çalışmamızda B.T enema ve Povidon

İodin karışımı ile rektal temizlik yapılan ve sadece B.T enema yapılan hastalar arasında febril üriner enfeksiyon ve sepsis açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın izlenmemesini sınırlı sayıdaki hasta sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte B.T enema + P.I karışımı ile yapılan rektal temizlikte B.T enema grubuna göre E.Coli bulaşının azaltıldığı istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Aynı zamanda B.T enema ve P.I karışımı kullanılan hastaların hiçbirinde sepsis gelişmemiştir. TRUS-bx sonrası enfektif komplikasyonları değerlendirmek amacıyla B.T enema + P.I karışımı ile yapılan rektal temizlik ile sadece B.T enema ile rektal temizlik yapılan grupları içeren geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Son yıllarda artan prostat biyopsi sayısı ile biyopsiye bağlı gelişen komplikasyonların yönetimi önem kazanmaktadır. Özellikle morbidite ve mortaliteye neden olabilen enfektif komplikasyonları önlemeye yönelik stratejiler gelişmeye devam etmektedir. Çalışmamızda transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi öncesi B.T enema + P.I karışımı ile yapılan rektal temizliğin enfektif komplikasyonları sayısal olarak azaltmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmemiştir. Ancak biyopsi sonrası enfektif komplikasyon gelişen hastaların idrar kültüründe görülen E.Coli'nin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. İlerleyen zamanlarda daha geniş hasta sayılarını içeren çalışmalarla daha net veriler elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):38-52.
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008 Feb;15(1):3866-71.
4. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143-148.
5. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019 Mar;79(4):333-339.
6. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Evans M, Fiorentino F et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol*. 2021 Mar 1;7(3):395-402.
7. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990 Apr;143(4):747-52.
8. Watanabe, Hiroki. "History of Transrectal Ultrasound (TRUS)." *Ultrasound in Medicine and Biology* 43 (2017): S207.
9. Sun Q. Identifying FoxA1 interacting partners: Insight into androgen regulated prostatic genes: Vanderbilt University; 2010.
10. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014:728539.
11. Staubesand J. Sobotta insan anatomisi atlası. 3. Baskı, 2.cilt Münih:Urban&Schwarzenberg, 1990: 216.
12. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PC RA,

- Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell Üroloji, Sekizinci baskı, Günes Kitabevi, vol 1, pp 42-79, 2004.
13. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Günes Kitapevleri 2007; 1-19.
 14. MCNEAL, John E. Regional morphology and pathology of the prostate. American journal of clinical pathology, 1968, 49.3: 347-357.
 15. Chung, B.I., G. Sommer, and J.D. Brooks, Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi, in Campbell-Walsh Üroloji 2014, Güneş Tıp Kitabevi. p. 33-70.
 16. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. Radiol Clin North Am. 2018 Mar;56(2):197-209.
 17. Yaman Ö, Kadioğlu A, Taşçı Aİ. Güncel Üroloji. 2 ed, 2018.
 18. Arıncı, K. and A. Elhan, Anatomi. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006: p. 54- 7.
 19. Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. Clinical Genitourinary Cancer. 2013 ve 11(4):431-40.
 20. Mauroy B, Demondion X, Drizenko A, Goullet E, Bonnal JL, Biserte J et al. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. Surg Radiol Anat. 2003 Apr;25(1):6-15.
 21. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, Temel Üroloji. 4 ed 2011.
 22. AŞCI, Ramazan. "Ejakülasyon Anatomisi ve Fizyolojisi." Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics 17.2 (2024): 12-18.
 23. BALBAY, M. Derya. Prostat. Güneş, 2008.
 24. Ankara, Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. ve 1998.
 25. Ünal, Murat Serkant, et al. "Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü." Androloji Bülteni (2017).
 26. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. Urologic Clinics of North America. 1997 ve 24(2):247-52.
 27. Najeeb MA, Ahmad Z, Shakoor RA, Mohamed AMA, Kahraman R. A novel classification of prostate specific antigen (PSA) biosensors based on transducing elements. Talanta. 2017 Jun 1;168:52-61.

28. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul;40(7):2428-32.
29. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *RevUrol.* 2007;9(4):207- 13.
30. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909-16.
31. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6.
32. Kensler KH, Johnson R, Morley F, Albrair M, Dickerman BA, Gulati R et al. Prostate cancer screening in African American men: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2024 Jan 10;116(1):34-52.
33. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):831-842.
34. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama.* 1997;277(18):1452-5.
35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993 Aug 18;270(7):860-4.
36. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46.
37. Mottet, N., van den Bergh, R. C., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M. et al. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 79(2), 243-262.
38. Jemal A, Ma J, Siegel R, Fedewa S, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 1;2(12):1657-1660.

39. AYDIN, Sabahattin; BOZ, Mustafa Yücel. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turkish journal of urology*, 2015, 41.4: 215.
40. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9575-9578.
41. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Oct 17;82(20):1624-8.
42. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
43. Türkiye'de Kanser Kayıtlılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanserkayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html [13.01.2017].
44. Zorlu, F. (2009). Türkiye'de prostat kanseri insidansı: epidemiyolojik bir çalışma (Prostatürk). Erişim Tarihi, 5, 2009.
45. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002; 4 (Suppl 5):S3-S10.
46. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol.* 1991;20:76-81.
47. Brawley O. W. Trends in Prostate Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012:152–156.
48. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1993 Sep 1;72(5):1701-8.
49. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.
50. Pienta, K.J. and P.S. Esper, Risk factors for prostate cancer. *Annals of internal medicine*, 1993. 118(10): p. 793-803.
51. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):24-35.

52. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14:409–14.
53. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-57.
54. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1-11.
55. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MÉ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015 Sep 18;15:913.
56. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug;23(8):1494-504.
57. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC et al. PRACTICAL consortium; Lathrop M, Smith GD, Martin RM. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*. 2015 Nov;26(11):1603-16.
58. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):974-982.
59. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.
60. Endogenous Hormones and 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;100:170–83.
61. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018 Sep;35(9):1285-1294.
62. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3078-84.

63. Drudge-Coates L, Delacruz A, Gledhill R, Goh P, Tomlinson B. Metastatic Prostate Cancer: An Update on Treatments and a Review of Patient Symptom Management. Clin J Oncol Nurs. 2020 Aug 1;24(4):369-378.
64. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol. 1999 Mar;161(3):835-9.
65. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology. 1993 Oct;42(4):365-74.
66. Bonilla JRC, MC Connel JD. Pattern of prostate growth observed in placebo treated patients in the PLEES trial over four years (Abstract).J Urol.1995;159 301.
67. Pettersson K, Piironen T, Seppälä M, Liukkonen L, Christensson A, Matikainen MT et al. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. Clin Chem. 1995 Oct;41(10):1480-8.
68. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate- specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. EurUrol. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9.
69. Tok A, Mungan NA. Prostat Kanserinde Tanı, Muayene ve Evreleme. Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular. 2014;7(4):6-15.
70. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Péloquin F, Nachabe M et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology. 1994 Jan;43(1):44-51; discussion 51-2.
71. Shinohara, K. A. T. S. U. T. O., Master, V. A., Chi, T. H. O. M. A. S., & Carroll, P. R. (2006). Prostate needle biopsy techniques and interpretation. Genitourinary Oncology. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 111-119.
72. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989;142(1):66-70.
73. Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. Urol Oncol. 2008 Sep-Oct;26(5):474-8.
74. Tsivian M, Abern MR, Qi P, Polascik TJ. Short-term functional outcomes and

- complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy. *Urology*. 2013 Jul;82(1):166-70.
75. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007 Sep;70(3):501-5.
 76. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1026-34.
 77. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Aug;204(2):224-230.
 78. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019. EMA/175398/2019.
 79. Pradere, B., et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653.
 80. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S12-7; discussion S17-8.
 81. Heuer OE, Kruse H, Grave K, Collignon P, Karunasagar I, Angulo FJ. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1248-53.
 82. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the PLCO Screening Trial. *BJU Int* 2014;113:254–9.
 83. Wetton, C. W. N. (2003). *Imaging of the Prostate: By EJ Halpern, DLI Cochlin, BB Goldberg, Martin Dunitz*, London, Price£ 99.50. *Clinical Radiology*, 58(8), 657.
 84. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1997 Aug;158(2):505-8; discussion 508-9.
 85. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M et al The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC

- in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):197-209.
86. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris April 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
 87. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014 Nov;43(11):1503-13.
 88. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
 89. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A. et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):551-8.
 90. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J. et al. (2016). PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*, 69(1), 16-40.
 91. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):46-66.
 92. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G et al; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):746-57.
 93. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1112-1121.
 94. European Association of Urology Guidelines March 2022.
 95. Erol C. Prostat Kanserinde Görüntüleme Teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Urology Özel Konular*. 2017;10(2):121-132.
 96. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.
 97. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*.

1966;50:125-8.

98. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1228-42.
99. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428-35.
100. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol.* 2018 Jan;31(S1):S110-121.
101. Atar A, Tuğcu V. Lokalize Prostat Kanserinde, Aktif İzlem ve Bekle Gör, Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular.* 2017;10(2):144-149.
102. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2014 May;24(3):288-92.
103. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3379-85.
104. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;51.
105. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international.* 2008;102(1):10-4
106. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol.* 2012 Jul;43(4):228-30. German.
107. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1708-17.
108. Soydan H, Baykal K. Metastatik prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedavinin bugünü ve geleceği. *Bull Urooncol* 2011; 10: 76-81.
109. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int.* 2000 Jun;85(9):1069-73.

110. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Jan;61(1):11-25.
111. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
112. Xue B, Zhao J, Fan Y, Chen S, Li W, Chen J, Li Z et al. Synthesis of Taxol and Docetaxel by Using 10-Deacetyl-7-xylosyltaxanes. *Chem Biodivers.* 2020 Feb;17(2):e1900631.
113. Geng CX, Zeng ZC, Wang JY. Docetaxel inhibits SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma cells growth and induces apoptosis. *World J Gastroenterol.* 2003 Apr;9(4):696-700.
114. Sousa-Pimenta M, Estevinho LM, Szopa A, Basit M, Khan K, Armaghan M et al. Chemotherapeutic properties and side-effects associated with the clinical practice of terpene alkaloids: paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. *Front Pharmacol.* 2023 May 9;14:1157306.
115. United States Food and Drug Administration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018.
116. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
117. European Medicines Agency. Nubeqa(darolutamide). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
118. European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
119. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22.
120. de Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, Massard C, Bracarda S, Font A et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 1;25(3):928-936. 121. Lord, Christopher J, and Alan Ashworth. "PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic." *Science* (New York,

- N.Y.) vol. 355,6330 (2017): 1152-1158.
122. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149-154. 123. Ergani, B., et al. Effect of rectal mucosa cleansing on acute prostatitis during prostate biopsy: A randomized prospective study. *Turk J Urol*, 2020. 46: 159.
 124. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.
 125. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. 126. Union, E. Prostate cancer burden in EU-27. 2021.
 127. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, Weidner W, Loeb S. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):353-365.
 128. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019 Jan;5(1):20-28.
 129. Pedraza, A. M., Álvarez Villarraga, J. D., Zapata Copete, M. A., Patel, D., & García-Perdomo, H. A. (2023). Safety profile of chlorhexidine and povidone-iodine in rectal mucosa cleansing during prostate biopsy. *Frontiers in Urology*, 3, 1176965.
 130. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):570-578.
 131. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int*. 2010;84(4):395-9.
 132. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative

- Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):617-624.
133. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):876-92.
 134. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int*. 2012 Aug;110(3):369-74.
 135. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V, Stroup SP. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol*. 2017 Aug;198(2):329-334.
 136. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4;8(14):23322-23336.
 137. Lee, L., & Pilcher, J. (2008). The role of transrectal ultrasound and biopsy in the diagnosis and management of prostate cancer. *Imaging*, 20(2), 122–130. doi:10.1259/imaging/41490.
 138. Sosenko, A., Owens, R. G., Yang, A. L., Alzubaidi, A., Guzzo, T., Trabulsi, E, et al Non-infectious complications following transrectal prostate needle biopsy–Outcomes from over 8000 procedures. *Prostate International*, 10(3), 158-161.
 139. Abdulbaki, M. S., Emam, A., Badawy, M., & Shaker, H. S. (2020). Does The Use Of Povidone Iodine Suppository Decrease The Infective Complications Of TRUS Guided Prostate Biopsies? A Randomized Prospective Study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(Supplement_1), hcaa070-024.140. Elnuoto, Juho T et al. “Patient Experience of Systematic Versus Fusion Prostate Biopsies.” *European urology oncology* vol. 1,3 (2018): 202-207. doi:10.1016/j.euo.2018.02.005
 141. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012 Jan 9;344:d7894.
 142. Hiffa A, Chen M, Boghani F, Oberle MD, Reed WC, King SA et al. Prostate biopsy sepsis prevention: external validation of an alcohol needle washing protocol. *World J Urol*. 2024 May 1;42(1):279.

143. Taher, Y., Ozen, H., Akdogan, B., Unal, S., & Dogan, S. (2015). MP48-11 Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. *The Journal of Urology*, 193(4S), e598-e598.

