

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Şef: Doç. Dr. Mesut ÇETİNKAYA

**PSA'SI 4-10 ng/ml ARASINDA OLAN HASTALARDA
PROSTATİK İNFLAMASYON TESPİT VE
TEDAVİSİNİN PSA DEĞİŞİMİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur KAYGISIZ

Ankara, 2005

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Şef: Doç. Dr. Mesut ÇETİNKAYA

**PSA'SI 4-10 ng/ml ARASINDA OLAN HASTALARDA
PROSTATİK İNFLAMASYON TESPİT VE
TEDAVİSİNİN PSA DEĞİŞİMİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur KAYGISIZ

Ankara, 2005

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan değerli hocam II. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Mesut Çetinkaya'ya en içten şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve becerileri ile yetişmemde büyük katkıları olan, hekim olarak kendilerini her zaman örnek aldığım II. Üroloji Kliniği Şef Yardımcısı Doç. Dr. Öztuğ Adsan'a ve II. Üroloji Kliniği başasistanı Doç. Dr. Bülent Öztürk'e;

Tezin hazırlanmasında bilgi ve becerilerinden yararlandığım Op. Dr. Özgür Uğurlu'ya;

Her zaman destek ve ilgilerini gördüğüm sayın hocalarım I. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Ali Memiş'e, III. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Ali Atan'a, I. Üroloji Kliniği Şef Yardımcıları Doç. Dr. Oğuzhan Sarıyüce ve Op. Dr. Murat Baykam'a, III. Üroloji Kliniği Şef Yardımcısı Müslüm Yıldız'a;

Eğitimim boyunca büyük katkıları ve destekleri olan II. Üroloji Kliniği başasistanları ve uzmanları; Op. Dr. Tuncay Akı, Op. Dr. Gürdal İnal, Op. Dr. Murat Koşan, Op. Dr. Özgür Akdemir, Op. Dr. İbrahim Keleş, Op. Dr. Volkan Öztekin'e;

Beraber çalışmaktan her zaman zevk aldığım II. Üroloji eski asistanları Cüneyt Özden, Serkan Gökkaya ve Sertaç Yazıcı'ya;

Üroloji eğitimim süresince birlikte çalışmaktan ve paylaşmaktan sonsuz mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; I. ve III. Üroloji başasistan ve uzmanlarına;

Klinik, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma ve personele;

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur Kaygısız

Kısaltmalar:

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Ark.: arkadaşları

BPH: benign prostat hiperplazisi

DHT : dihidrotestesteron

DRM: digital rektal muayene

E. coli: Escherichia coli

EPCD: Early prostate cancer detection

EPS: prostatik sekresyon incelemesi

hK: Human kallikrein

HGPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

HPC-1: Hereditary Prostate Cancer gene-1

IGF-1: İnsülin-like büyüme faktörü-1

MRSA: metisiline dirençli staphylococcus aureus

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

Ort: ortalama

PAP: prostatik asit fosfataz

ppd: pozitif prediktif değer

PSA: Prostat spesifik antijen

BPSA: benign prostat hiperplazisi ile ilişkili prostat spesifik antijen

cPSA: kompleks prostat spesifik antijen

PSA-ACT: α -1 antikomotripsine bağlı kompleks PSA

PSA-MG: α -2 makroglobuline bağlı kompleks PSA

PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi

PSAT: Transisyonel zon prostat spesifik antijen dansitesi

pPSA: prekürsör prostat spesifik antijen

sPSA: serbest prostat spesifik antijen

PSAV: prostat spesifik antijen velositesi (hızı)

SEER : Survelance, Epidemiology, and End-Results

SRD5A2: 5 α redüktaz tip 2 geninin

SS: standart sapma

VB1: ilk idrar

VB2: orta idrar

VB3: prostatik masaj sonrası idrar

TRUS: Transrektal ultrason

İÇİNDEKİLER:

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PROSTATIN EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, ANATOMİSİ	3
PROSTAT KANSERİ	7
PROSTATİTLER	21
MATERYAL VE METOD	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	35
ÖZET ve SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR	40

Giriş:

Prostat kanseri dünya genelinde 3. sıklıkta, batı toplumunda ise en sık görülen kanserdir (1). 1984 yılında prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesiyle, prostat kanserinin tanısında çığır açılmıştır (2). ABD'de 1980'lerde prostat kanseri insidansı artarken 1990'dan itibaren insidansı ve mortalitesi azalmıştır (3). Bu da PSA'nın tarama testi olarak kullanılmasına bağlı erken tanıya ve definitif tedavilerin etkin kullanımına bağlanmıştır. Transrektal ultrasonografi ve PSA'nın kullanıma girmesiyle prostat kanserinin erken tanısı mümkün olmuştur ki bu da küratif tedavi şansı sağlamaktadır. Bununla birlikte PSA 4 ng/ml üzerinde olan hastaların %34'ünde prostat kanseri saptanır (4). Digital rektal muayenesi (DRM) normal, PSA 4-10 ng/ml arasında olan hastaların ancak %20-30'unda prostat kanseri saptanır (5). Bu da yaklaşık %70 hastada biyopsi ile ek morbiditeye ve maliyete neden olduğunu ortaya koymaktadır. PSA'nın spesifitesini artırmak için PSA dansitesi, serbest PSA yüzdesi, PSA velositesi, yaşa bağımlı PSA gibi PSA formları geliştirilmiştir (6). Ancak bu yaklaşımlardan hiçbirisi, PSA gri zonda (4-10 ng/ml arası) iken biyopsi almama kararını kesin olarak vermemizi kesin olarak sağlayamaz.

Prostat kanserinin yanında benign prostat hiperplazisi, akut prostatitte PSA'nın yükselmesine neden olmaktadır (7,8). Prostat inflamasyonunun ise PSA'ya etkisi tartışmalıdır, PSA'yı arttırdığını gösteren çalışmaların yanında etkilenmediğini veya sadece inflamasyonun agresivitesinin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (9-11). Bununla birlikte genel olarak prostatik inflamasyonun PSA'yı arttırdığı düşünülmektedir.

Prostatik sekresyonun incelenmesi sonucu prostat inflamasyonu düşünülen hastalara verilen antibiyotik tedavisi sonrası birçok hastada PSA'nın 4 ng/ml'nin altına düştüğü ve gereksiz biyopsiden kaçınılabileceği bildirilmiştir (12-13). Bununla birlikte prostatik sekresyonda inflamasyon bulgusu olmayan hastalarda antibiyotik tedavisi sonrasında PSA değişimi ve gereksiz biyopsiden kaçınma hakkında yeterli bilgi yoktur.

Bu alışmada PSA'sı 4-10 ng/ml arasında, digital rektal muayenesi normal olan, prostatik sekresyonda inflamasyon bulgusu olan veya olmayan hastalarda, 3 haftalık antibiyotik tedavisi sonrası PSA değişimine bakıldı. İnflamasyon bulgusunun PSA değişimine etkisi ve PSA değişiminin biyopsi için öngörü sağlama durumu araştırıldı. Ayrıca inflamasyon için tedavi başlanıp gerekli hastalardan biyopsi alınmasının, direk biyopsi alınmasına göre maliyete etkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Prostatın Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi:

Intrauterin gelişmenin 3. ayında DHT (dihidrotestesteron)'a bağlı olarak endodermal kökenli olan üretranın prostatik kısmı prolifer olmaya başlar ve onu saran mezenşimi delerek tomurcuklanma gösterir. Ürogenital sinüsün posterior yüzünde, verumontanumun her iki yanında, beş epitelyal tomurcuk çifti şekillenir. Yine eşzamanlı olarak mezenşim kökenli olan hücrelerin bir kısmı düz kas hücrelerine farklılaşır ve böylece iç kısmı endodermden köken alan ve bezleri oluşturacak, dış kısmı bunu saran kapsülü oluşturacak prostat belirmeye başlar (14). DHT, 5- α -redüktaz enziminin aktivitesi ile testosterondan oluşur. Bu enzimin yokluğunda prostat rudimenter halde kalır.

Prostat bez epiteli basit silender ve yalancı çok katlı sıfender olabilir. Bu hücreler protein sentez ve paketlemesinden sorumlu organellere sahiptir. Elektron mikroskopik incelemelerde yoğun granüllü endoplazmik retikulum, iri golgi kompleksleri ve çok sayıda salgı granülleri izlenebilir. Ayrıca çok sayıda lizozom da mevcuttur (15). Prostatik asiner veya sekretuar hücreler, prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA' nın sentezlendiği hücreler olmak üzere 4 tip hücre bulunur ve bunlar androjen reseptörü içerirler (16). Bazal hücreler bazal membranda bulunurlar ve androjen reseptörü içermezler. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları sanılmaktadır (17). Tranzisyonel epitel ise ekskretuar kanallar ve üretrada bulunur. Ayrıca sekretuar hücrelerin arasında fonksiyonu tam olarak bilinmeyen nöroendokrin hücreler vardır.

Prostat 30-50 tane bileşik tübüloalveoler bezin oluşturduğu sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır (18).

Tubuloalveoler bezlerin lümeni henüz ne işe yaradığı bilinmeyen corpora amylacea adı verilen oval, kalsifiye, glikoprotein yapıda prostatik yoğunlaşmalar içerir ve bu yapıların büyüklük ve sayıları yaşla birlikte artar (15).

Genç erkeklerde normal prostat ağırlığı 18 gramdır, uzunluğu 3 cm, genişliği 4 cm ve derinliği 3 cm'dir. Prostat glandular dokudan ve fibromüsküler stromadan oluşur. Stroma kapsül ile devamlılık gösterir, kollajen ve bol düz kastan oluşur. Bu sayede ejakulasyon sırasında kasılmasıyla ejakulat üretraya atılır (18).

Prostat üstte tabanı mesaneyle, altta daralan apeksi membranöz üretra ile komşu, içinden üretra ve ejakulatuar kanalın geçtiği piramid şeklinde bir erkek genital organıdır ve pelvisin derininde levatör aninin pubokoksigeal parçasının üzerine oturur. Arka yüzü Denoviller fasyasıyla komşuluk gösterir ve kapsüldeki düz kaslar fasyaya uzanır. Rektumla Denoviller fasyası arasında ince yağ dokusu vardır. Ön, yan yüzünde kapsül endopelvik fasyaya karışmaktadır (19).

Puboprostatik ligaman prostat apeksini anteriorda pubise bağlar. Arkada ise rektouretral ligament rektum ile prostatın apeksi arasında bağlantı sağlar (19).

Üretra prostatın anterior yüzüne yakın bölgeden geçer, orta noktada vertikal planda öne doğru yaklaşık 35° eğim yapar. Bu orta noktada prostatik üretra preprostatik ve prostatik bölüm olarak ikiye ayrılır (21). Bu bölümler anatomik ve fonksiyonel olarak farklıdır. Proksimalde sirküler kas lifleri yoğunlaşarak preprostatik sfinkteri oluşturarak retrograd ejakülasyonu engeller. Longitudinal düz kasların arasında bulunan periüretral bezler prostatik bezlerin %1'den azını oluşturur. Üretral açının altında ise bütün büyük salgı elementleri üretraya açılır (18).

Prostat uzun yıllar lobuler olarak tanımlanmıştır. Lobuler tanımlamaya göre prostat başlıca anterior, posterior, orta ve 2 adet lateral olmak üzere 5 loba ayrılmıştır. Bugün lobar anatomi görüşü yerini McNeal'in ilk kez 1968 yılında tanımladığı zonal anatomiye bırakmıştır. McNeal prostatı histolojik özelliklerine göre zonlara ayırmış ve anatomik olarak üretrayı bu tanımlamada referans noktası olarak kabul etmiştir. Glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır (18).

Tranzisyonel zon; preprostatik sifinkterin arkasında ve lateralinde yer alır ve normalde prostatın glandular dokusunun % 5-10'u bu zonda bulunmasına rağmen benign prostat hiperplazisi bu bölgeden gelişir. Prostat adenokanserinin % 20'sinin bu bölgeden geliştiği tahmin edilmektedir (18).

Santral zon ise ejakulatuar kanalların etrafında mesane tabanına doğru koni şeklinde uzanır, glandüler yapının %25'i bu bölgedir. Wolfian orijinli olduğu düşünülmektedir (21). Bu öneriye uygun olarak prostat kanserinin sadece % 1-5'i bu bölgeden gelişir.

Periferal zon glandular dokunun %70'ini içerir, prostatın arka ve lateral bölümünü oluşturur. Bezleri prostatik üretraya drene olur. Prostat kanserinin %70'i bu bölgeden gelişir ve kronik prostatitte en sık bu bölgeyi tutar (18).

Nonglandüler anterior fibromüsküler stroma prostatın üçte birini oluşturur, anteriorda mesane boynundan çizgili sifinktere kadar uzanır. Adenomatöz hiperplazide glandüler dokular bu bölgeye geçebilir. Kanser tutulumu nadirdir (18).

Prostatın cerrahi ve anatomik kapsülü vardır. Cerrahi kapsül transisyonel zondaki fibroadenomun rezeksiyonu veya enakülasyonu sonrası geriye kalan komprese prostat dokusudur. Anatomik kapsül ise prostat bezinin dış sınırındır, 2-3 mm genişliğinde prostatik fibromuskuler dokuyu içerir. Anatomik kapsül prostatik kılıf ile kaplıdır. Kılıf ve çevreleyen fibroareolar doku periprostatik fasiyayı oluşturur ve prostatın ön yüzünde dorsal ven kompleksini, posterolateral alanda ise nörovasküler paketi çevreler (19). Nörovasküler paket prostatın, tabanda 1.5 mm, apekte 3 mm yakınından geçer, prostata çok yakın geçmekle birlikte periprostatik fasyaya lateralinden girilerek nörovasküler paket bezden ayrılabilir (20).

Apekte normal prostat bezi çizgili kasa geçiş gösterebilir ve üretral sifinkterle arasında gerçek kapsül yoktur. Yine bazalde detrüör lifleri prostata geçiş gösterir, dışta longitudinal fiberler kapsülün fibromüsküler tabakasına geçerken, orta sirküler ve dış longitudinal fiberler preprostatik sifinkteri oluşturur. Bu nedenle cerrahide apeks ve bazalda gerçek sınır oluşturmak zordur (18).

Prostatın kanlanması büyük bölümünü prostatovezikal arter sağlar ve genellikle internal iliak arterin gluteopudental dalından çıkar, mesane tabanında inferior vezikal arter ve prostatik arter olarak dallara ayrılır. Prostatik arter mesane boynunun hemen altında saat 4 ve 8 hizasından geçer. Prostat ayrıca seminal vezikül ve vas deferens ile birlikte orta hemoridal arterin küçük aksesuar arteriyle de beslenir. Prostatın alt kısmı internal pudental arterin prostatovezikal dalından beslenir (19).

Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatın venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksus yoluyla internal pudental vene drene olur (19).

Prostatik üretra mesane boynu ile membranöz üretra arasında uzanır, Verumontanum proksimalinde preprostatik bölge transisyonel epitelle döşelidir, distalde prostatik üretra membranöz üretraya kadar uzanır ve yalancı çok katlı veya çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir, çoğu prostatik asini buraya açılır.

Prostatın lenfatik drenajı obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf nodlarına doğru olur. Bu bölgelerden gelen lenfatikler common iliak lenf nodları aracılığı ile preaortik lenf nodlarına drene olurlar (22).

Prostat bezi otonom sinir sisteminin hem sempatik (noradrenerjik) hem de parasempatik (kolinerjik) lifleri ile innerve olmaktadır (18). Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik pleksus vasıtası ile olur. Parasempatik lifler pelvik splanchnic sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırken sempatik lifler L1, L2 seviyesinden köken alır (19). Sempatik lifler tüm sekretuar ve glandüler bölümlere yayıldıkları gibi, bir kısmı da preprostatik sfinkteri innerve ederler. Parasempatik lifler ise anterior fibromuskuler stromaya dağılır ve bu yapı detrüsör ile devam ettiği için prostatik üretranın üriner sfinkter fonksiyonuna katılımını sağlarlar.

PROSTAT KANSERİ

Epidemiyoloji:

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde görülen kanserler arasında üçüncü sırada yer almakta birlikte Kuzey Amerika'da, Avrupa ve bazı Afrika ülkelerinde erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). İnsidansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir, batı toplumlarında diğer dünya ülkelerine göre daha sıktır. İskandinav ülkelerinde güney Avrupa ülkelerine göre daha yüksek insidansda gözlenirken Asya ülkelerinde bu oran en düşüktür. Mortalite oranları da benzer coğrafi dağılım gösterir (2). Türkiye'de prostat kanseri ile ilgili gerçek bir istatistiki bilgi yoktur. 1975-1992 yılları arasında özellikle 1989-1992 döneminde ABD'de prostat kanser insidansı her yıl artmıştır (23). Bu artışın nedeni; popülasyonun yaşlanması, transrektal ultrasonografi ve biyopsi tekniklerindeki gelişme ve prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesidir (24). Fakat SEER (Survelance, Epidemiology, and End-Results) datalarının analizine göre ABD'de 1992 ile 1995 yılları arasında prostat kanser insidansında yıllık %14 azalma olmuştur (2). Mortalite oranları da benzer olarak 1987-1991 yılları arasında %3.1 artarken 1991 ile 1995 yılları arasında yıllık %1.9 azalmıştır (23,25). Sadece 85 yaş üstü hastalarda bu düşüş gözlenmemiştir. Bunun nedeni PSA'nın tarama testi olarak kullanımının yaygınlaşması, hastaların erken evrede teşhis edilmesi ve lokalize hastalıkta definitif tedavi yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması olarak gözükmemektedir (25).

Yaşla beraber prostat kanseri insidansı artar. 50 yaş altında insidansı çok düşüktür, bütün hastaların %0.1'den azını kapsar (1). Hastaların yaklaşık %85'i 65 yaşından sonra tanı alır. Bu hastalık ortalama 72-74 yaşında gözlenir (1). Prostat kanseri gelişme riski 39 yaşın altındaki erkeklerde 10,000'de 1, 40-59 yaşları arasındaki erkeklerde 13'de 1, 60-79 yaşları arasındaki erkeklerde 8'de 1'dir (26).

Prostat kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (2). Prostat kanserli

hastaların %10-15'inin en az bir akrabası etkilenir (1). Birinci derece akrabalarından bir tanesinde prostat kanseri olan bireyde kanser gelişme riski iki kat artarken iki veya üçü etkilendiğinde risk 11 kata çıkmaktadır (2). Erken yaşta gözlenmesi ve ailede çok sayıda bireyin etkilenmesi herediter prostat kanserinin karakteristiğidir (28). Prostat kanseri geçişi olan ailelerde temel özellikler erken yaşta gelişmesi (<65 yaş), 5 veya daha fazla aile üyesini etkilemesi ve 2 nesil geçiş göstermesidir (29). Sporadik ve ailesel prostat kanseri arasında fark bulunmamakla birlikte, bir çalışmada ailesel kanserde daha yüksek relaps riski saptanmıştır (30- 32). Kardeşte prostat kanseri olmasının babada olmasından daha fazla riske neden olması X geniyle geçişi düşündürmektedir (27). Kromozom 1 uzun kolunda lokalize olan Hereditary Prostate Cancer gene-1 (HPC-1) bölgesi ailesel geçişte rol almaktadır (33).

Prostat kanserinin inisiasyonu ve progresyonu androjenlerden etkilenir. Amerikalı siyahlarda %15 daha yüksek testosteron seviyesi olması ve prostat kanseri insidansının da fazla olması bu ilişkiyi düşündürmektedir (2). Ancak artan testosteron seviyesiyle prostat kanseri gelişme riski arasındaki ilişki tartışmalıdır (34, 35). Yine bir metaanalizde testosteron düzeyi yüksek düzeyde olan hastalarda kanser riskinin 2.34 kat arttığı gözlenmiştir (36).

5 α redüktaz tip 2 geninin (SRD5A2) polimorfizmi prostat kanser riskini artırabilir (37). Değişik tipte polimorfizimler mevcuttur.

Androgen reseptör (AR) geninin prostat kanser inisiasyonu ve progresyonunda rol oynayan iki polimorfizmi mevcuttur. Ekson birde CAG'nin polimorfik tekrarı AR geninin transkripsiyonel aktivitesiyle ters orantılıdır (38). Kısa CAG tekrarı benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri ile ilişkilidir. CAG tekrarı 18'den az olanlar, 26'dan fazla olanlara göre 1.5 kat daha fazla kanser riskine sahiptir (33).

Vitamin D prostat kanser hücrelerinde proliferasyonu engeller ve diferansiasyonunu sağlar (2). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda düşük plazma vitamin D seviyesinin prostat kanseri ile ilişkili olabileceği gösterildi (2, 39). Vitamin D reseptör polimorfizminin prostat kanseriyle ilişkisi hakkındaki yayınlar tartışmalıdır (2).

İnsülin-like büyüme faktörü-1 (IGF-1)'nin prostat epitel hücresi üzerine mitojenik ve antiapoptotik etkisi vardır (40). Artmış IGF-1 seviyesi prostat kanser riskini 4.3 kat arttırabilir (41).

Sigara, alkol alımı, vazektomi, fiziksel aktivite potansiyel risk faktörleri olarak üzerinde durulmuştur ancak yapılan çalışmalarda genel olarak riski arttırmadığı düşünülmektedir (1, 2).

Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde prostat kanseri riskinin arttığına yönelik birçok çalışma olmakla birlikte ek epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine günlük diyetle kalsiyum alımı yüksek olan bireylerde kanser gelişme riski 1.32 kat artar (42, 43).

Asya'da prostat kanseri insidansının düşük olması diyetteki yüksek fitoöstrojen alımına bağlı olabilir. Özellikle diyetle alınan soya, yüksek düzeyde fitoöstrojen içerir, bu da prostat kanserine profilaktik etki gösterir (1). Yüksek domates suyu alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domateste bulunan likopen potent bir antioksidandır. Yüksek doz likopen alımında prostat kanser gelişme riski %16 azalır (44). Vitamin E ve selenyumun da prostat kanseri üzerine etkisi incelenmiştir. Selenyumun antitümörogenik, apoptozisi artırıcı etkisi, immün sistemi desteklemesi üzerinde durulmaktadır (1). Cilt kanseri hikayesi olan 1312 hastada yapılan 4.5 yıl takiplik selenyum tedavisinin etki çalışmasında tedavi alan grupta %66 az prostat kanseri saptanmıştır (45). Vitamin E alan hastalarda prostat kanser insidansı ve mortalitesinde %40 azalma saptanmıştır (46).

Patoloji:

Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluklardır (47). %85'in üzerinde multifokaldır (48). Gleason derecelendirme sistemine göre sınıflandırılır. Gleason derecelendirme sistemi yapısal diferansiasyonu değerlendirir. 5 patern altında toplanmıştır. 1, en iyi diferansiye tümörü belirtirken, 5, en kötü diferansiasyonu belirtir. Tümörün heterojen yapısından dolayı, herhangi bir

tümör içinde birden fazla patern gözlenebilir, gleason skoru en sık iki paternin toplamını yansıtır (49). Gleason skoru 2-6 iyi diferansiye, 7 orta diferansiye, 8-10 az diferansiye olarak gruplandırılır (50). Bununla birlikte radikal prostatektomi materyalinde Gleason skor 4+3 skor 3+4'ten daha kötü prognoza sahiptir (51). Ayrıca iğne biyopsisinde perinöral invazyonu olan hastalarda periprostatik invazyon riski fazladır, tek başına lenf nodu metastazı ve progresyona etki eder (52, 53).

Epstein ve ark. radikal prostatektomi materyaliyle karşılaştırarak prostat iğne biyopsilerinde iki farklı klinik önemsiz prostat kanseri kriteri tanımladı (54). Bunlardan birincisi; PSA dansitesi 0.1'in altında olması, Grade 4 veya 5 kanserin olmaması, en az 6 kor alındığında 3'den az korda tümör saptanması ve hiçbir korun %50'den fazla kanser içermemesi olarak tanımlanırken ikincisi; PSA dansitesinin 0.15 altında olması, Grade 4 veya 5 kanserin olmaması, en az 6 kor alındığında sadece bir korda 3 mm'den az kanser olması olarak tanımladılar.

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) periferik zonda prostat kanseri için preneoplastik lezyondur (55). Prostatik intraepitelyal neoplazi intraduktal displazidir. Üçe ayrılır, PIN1; iyi huylu displazi, PIN2; ılımlı displazi, PIN3; şiddetli displazi olarak tanımlanır (56). PIN 1 düşük grade PIN olarak sınıflandırılırken PIN 2 ve PIN 3 yüksek grade PIN olarak sınıflandırılır, PIN 2 ve PIN 3 arasında ayırımın zor olması ve benzer kanser gelişme riski olması nedeniyle aynı isim altında toplanmışlardır (57). PIN tek başına PSA yüksekliğine neden olmaz (58). Düşük grade PIN'de tekrar biyopsilerde artan kanser riski yoktur (59). Geniş serilerde yüksek grade PIN'de tekrar biyopsilerde kanser riski %32 ila %35'tir (60, 61). Ayrıca PIN bulunan kor sayısı da tekrar biyopside kanser riskiyle ilişkilidir (60). Bir diğer prostat kanseriyle karışan lezyon adenozis (atipik adenömatöz hiperplazi) ise daha çok transisyonel zonda bulunur benign nedenle yapılan TURP ameliyatların %1.6'sında iğne biyopsilerinin %0.8'inde saptanır (62). Düşük gradeli tümörle görünüm olarak karışmaktadır.

İğne biyopsisi sırasında kesin tanı konamayabilir, bu az miktarda malign hücre bulunması nedeniyle olabileceği gibi adenokanser görünümüne

benzer benign lezyonlara bağılı olabilir (55). Bu durumda yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin antikoru ile bazal hücre gösterilmesi faydalı olabilir (63). Benign bezler bu antikorla boyanan bazal hücre içerirken prostat kanserinde boyanma olmaz. Bununla birlikte biyopsi materyalinde kanser ayrımı yapılamıyorsa şüpheli odak olarak rapor edilir, tanımlamada atipik küçük bez proliferasyonu terimi önerilmiştir. Atrofik kanser benign atrofi yapılamıyorsa, hücresel özelliklerin kanser tanısı için yeterli olmadığı lezyonlarda, dokunun ucunda bir kısmı izlenen lezyonlarda, şiddetli enflamasyonun eşlik ettiği lezyonlarda, bulguların kanser tanısı yetersiz olduğu ancak bazal hücre içermediği durumlarda şüpheli odak olarak raporlanabilir(64). Literatürde sıklığı %0.4- 23.4'tür (65). Şüpheli lezyon rapor edilen hastaların tekrar biyopsilerinde %41-60 kanser, %24 benign, %8 adenozis, %4 yüksek grade PIN rapor edilir (66).

Prostat kanserinin büyük çoğunluğu adenokanserdir. Adenokanser dışında alt grup olarak az sayıda hastada musinöz adenokarsinom, küçük hücreli kanser, prostatik kanal adenokarsinomu, skuamöz hücreli tümör gözlenir ve adenokanser vakalarının yaklaşık yarısında nöroendokrin diferansiasyon saptanır (67). Genel olarak bu seyrek tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Özellikle küçük hücreli tümör akciğer tümörüyle benzerdir ve ortalama sağkalımı bir yıldan azdır (68). Prostat adenokanserlerinin % 0.4-0.8'ini oluşturan duktal adenokanser periüretral kanallardan gelişir, hematüri ve obstruksiyon bulgularına neden olabilir (69). PSA değerinin yükselmemesi ve normal digital rektal muayene nedeniyle geç ve genellikle ileri evrede tanı konur ve kötü seyre sahiptir. Primer skuamöz hücreli tümör çok nadirdir, osteolitik metastaz yapar ve PSA'yı yükseltmez (70). Kötü sağkalıma sahiptir, ancak daha sıklıkla primer hastalıkta diferansiasyon veya metastatik bölgede östrojen tedavisine sekonder gelişir.

Bunlar dışında prostatta mezenkimal tümörler ve transisyonel hücreli tümörler gelişebilir. Mezenkimal tümörler prostatik tümörlerin % 0.1-0.2' sini oluşturur (67). Çocukta en sık rabdomyosarkom gözlenirken, erişkinde leyomyosarkom sık gözlenir. Mesanenin etkilenmediği transisyonel hücreli tümör prostat kanserinin % 1-4'ünü oluşturur (71).

Klinik semptomaloji:

Prostat kanseri genelde periferik zondan geliştiği için ileri evre oluncaya kadar semptom vermeyebilir. Lokal ileri evrede üretra ve mesane boynuna doğru büyüdüğünde obstruktif ve irritatif işeme semptomlarına neden olur. Ejakulator kanalın tutulumuna bağlı hemospermiye neden olabilir. Prostatik kapsül dışına yayılım sonrası nörovasküler paketin tutulumuna bağlı impotans gözlenebilmekte, korporal cisimlere invazyon sonucu ise priapizm, penil endürasyon, şişlik ve ödem görülebilir (72). Ayrıca prostat ile rektum arasındaki Denonvilliers fasyası sağlam bir bariyer olmakla beraber, lokal ilerlemiş hastalıkta rektuma invazyon sonucu konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve intermitan diyare görülebilir (73). Ancak PSA'nın klinik kullanıma girmesiyle ve yaygın kullanılmasıyla hastalar daha erken evrede tanı aldıkları için bu semptomlar genelde tanı anında gözlenmez.

Metastatik hastalıklar aksial veya uç kemikleri tutarak kemik ağrısına veya anemiye neden olabilir. Kemik sintigrafisine göre en sık metastaz alan bölgeler lomber ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41) (74).Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir. Bilinen vertebral metastazı olmasına rağmen hastaların 1/3'ü asemptomatik olabilir (75). Pelvik lenf nodu tutulumu veya iliak ven basısına bağlı alt ekstremitte ödemi olabilir.

Tanı:

Prostat kanserinin erken tanısında semptomlar çok yardımcı olmaz, genellikle ileri evre hastalıkta ortaya çıkar. Digital rektal muayene ve PSA ölçümü ilk etapta bize çok değerli bilgiler sağlar, kesin tanı bunların sonucuna göre planlanan biyopsi ile konur.

Digital rektal muayene (DRM):

Prostat kanseri öngörüsünde DRM en temel incelemedir. Nodül, asimetri, endürasyon, prostat sınırlarının düzensizliği, fiksasyon prostat kanseri yönünden şüphe uyandırır. DRM organa sınırlılık açısından fikir verebilir. DRM'si şüpheli hastalarda prostat kanseri için pozitif prediktif değer (ppd) PSA 0-1 ng/ml arasında %5, PSA 1.1-2.5 ng/ml arasında %14, PSA 2.5-4 ng/ml arasında %29'dur (76). Schoder ve ark. ise PSA 0-2.9 ng/ml arasında ppd %4-11 bildirirken PSA 3-9.9 ng/ml arasında % 33-83 olduğunu bildirmişlerdir (77). Bu nedenle DRM'de anormal bulgusu olan hastalarda PSA seviyesine bakılmaksızın biyopsi alınmalıdır. PSA 4ng/ml'in altında dahi %25 kanser saptanır (78).

Prostat spesifik antijen:

Prostat spesifik antijen (PSA) prostatın epitelyal hücrelerinden salınan kallikrein ailesinden (hk3) 33kD ağırlığında serin proteazıdır (79). PSA geni kromozom 19q13 üzerinde bulunur. İnsan doku kallikrein gen ailesindendir. hK3 geni PSA'nın yapımında rol alır. PSA'nın işlevi seminal koagulumun likefaksiyonudur (80).

Dolaşan PSA serbest PSA ve kompleks PSA'dan oluşur. Serbest PSA 30 kD ağırlığında, kompleks PSA ise 90 kD ağırlığındadır (81). Kompleks PSA daha çok α -1 antitripsine (PSA-ACT) , daha az miktarda ise α -2 makroglobuline (PSA-MG) bağlıdır (78). PSA'nın yarı ömrü 2.2-3.2 gün iken serbest PSA'nın yarı ömrü ise 2-3 saattir (82, 83).

Serum PSA ölçümlerinde monoklonal (Tandem-R Hybritech, Tandem-E, IMx assay) ve poliklonal (Yang Pros- Check) yöntemler kullanılabilir. Yang metodunda normal değer 0-2.5 ng/ml arasında değişirken, diğerlerinde 0-4 ng/ml arasındadır (84-87).

PSA hastalık veya organ spesifik değildir. PSA esas olarak prostatik epitelyal hücreden salınmakla birlikte periüretral bezler, endometrium, normal

meme dokusu, meme tümörü, süt, adrenal neoplazmda ve renal hücreli karsinomda saptanabilir (88). PSA artışı kansere bağlı olabileceği gibi benign nedenlere de bağlı olabilir. Benign nedenler arasında benign proliferasyon, üretral enstürmantasyon, travma, infarkt veya inflamasyon sayılabilir.

Normal prostat doku bütünlüğünde bozulma PSA'nın sistemik dolaşıma geçerek serum PSA seviyesinde artışa neden olur. Prostatik girişimler, biyopsi veya prostatitler bu yolla PSA yüksekliğine neden olabilir.

Akut ve subklinik prostatitler PSA düzeyinde artışa neden olabilirler. Klinik prostatiti olmayan hastalarda prostat inflamasyonunun PSA'ya etkisi tartışmalıdır, PSA değişiminin inflamasyondaki histolojik değişikliklerle ilişkisi olmadığını belirten çalışmaların yanında inflamasyonun derecesine değil ancak agresivitesine bağlı olduğu belirten çalışmalar da mevcuttur (9, 10).

Transüretral rezeksiyon ve transrektal iğne biyopsisi serum PSA değerinde artışa neden olur (89, 90). Yarı ömrü 2.2-3.2 gün olduğu için serum PSA düzeyindeki bu yükseklik ortalama 4-6 hafta sonra normale inmektedir (89, 90). Bu nedenle biyopsi sonrası tekrar PSA bakılması için en az 4 hafta beklenmelidir.

Akut üriner retansiyon, serum PSA düzeyinde ani yükselmeye neden olabilir (91). Bu yükselme retansiyondan 24-48 saat sonra normale inmeye başlar.

Ejakulasyon, 40 yaş altı hasta grubunda PSA değerinde yükselmeye neden olmazken, 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yükselmeye neden olur. Çoğunlukla 48 saatte başlangıç PSA seviyesine iner (92).

Hastanede yatan hastalarda fiziksel aktivitede kısıtlanmaya bağlı olarak PSA değeri düşebilmektedir (91).

Rektal muayene PSA düzeyini klinik anlamlı etkilemez (93).

Sistoskopi ve üretral kateterizasyonun PSA düzeyine etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Retansiyon nedeniyle kateterizasyon yapılan yaşlı hastalarda PSA'nın 2-4 kat arttığı bildirilmiştir (91, 94). Stamey, PSA değerinin sistoskopiden sonra 4 kat arttığını saptamıştır, fakat Oesterling

sistoskopi yapılan hastalarda serum PSA değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmadığını göstermiştir (6, 89).

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan finasterid bir 5-alfa redüktaz inhibitörüdür. Finasterid kullanımı serum PSA düzeyinde, 12 ayda ortalama %50 azalmaya neden olur (95). Fakat serbest/total PSA oranında değişiklik yapmaz. Bu nedenle 12 aydan uzun süre finasterid kullanan hastalarda serum PSA değerin 2 ile çarpılması önerilmektedir. Eğer PSA %50'den az azalırsa prostat kanseri açısından uyanık olunmalıdır.

Serbest ve total PSA düzeyi, laboratuvar ortamında ex vivo bekletildiğinde etkilenmektedir ve serbest PSA'nın stabilitesi daha düşüktür. Oda ısısında bekleyen bir serumda PSA, 24 saat içinde, %3.1'lik bir düşüş gösterir. Alınan örnekler, ilk 24 saat içinde çalışılmayacaksa ilk 3 saat içinde dondurulup -70°C'da saklanması önerilmektedir (96).

PSA'nın tanısal yeri:

PSA'nın klinik kullanıma girmesiyle prostat kanseri erken evrede yakalanmaya başlanmış, metastatik kanser insidansı azalmıştır. Benign nedenlere bağlı yükseklikler daha çok ılımlı olurken kanserde daha belirgin yükseklikler olur. PSA 2.6- 4ng/ml arasında kanser olasılığı % 20 iken 4-10ng/ml arası %31, 10 ng/ml'in üzerinde %56'dır (97). Bu oranlarla PSA 10 ng/ml'in üzerinde veya parmakla rektal muayenede kanser bulgusu olan hastalarda biyopsi alınması için görüş birliği varken, PSA 4-10 ng/ml arasında normal DRM bulgusu olan hastalarda biyopsi alma kriterleri tartışmalıdır. Bu hasta grubunda organa sınırlı hastalık ihtimalinin yüksek olması özellikle genç hasta grubunda radikal yaklaşımla kür şansı vermektedir. Ancak her hastadan biyopsi alınması hem % 75 hastadan gereksiz biyopsi alınmasına neden olur hem de klinik önemsiz hastalık yakalama ihtimalini artırır. PSA taramasıyla hastaların %18-39'u fazladan tanı almaktadır (98). Bu nedenle gereksiz biyopsiyi azaltırken mümkün olduğu kadar klinik önemli kanseri atlamamak için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Gri zonda PSA'nın spesifitesini artırmak için statik ve dinamik yaklaşımlar tariflenmiştir. Statik yaklaşımlar tek bir PSA ve alt formları üzerinde yapılan hesaplamaları içerirken, dinamik yaklaşımlar seri PSA takiplerini içerir (5).

Statik yaklaşımlar:

Yaşa özgü PSA:

PSA'nın tanıdaki etkinliğini arttırmaya yönelik statik yöntemlerden biridir. Yaşlanma ile birlikte PSA'yı duktal sistem içinde tutan fizyolojik bariyerlerin geçirgenliği artar, kapiller ve lenfatikler yoluyla daha fazla PSA dolaşıma geçer (99). Yaşa özgü PSA amaç genç hastalarda erken tanı ve organa sınırlı kanser yakalama olasılığını arttırmak yaşlı hasta grubunda ise klinik önemi olmayan kanser tanısında artışa yol açan gereksiz biyopsi sayısını azaltmaktır. Bu nedenle belirlenen aralıklarda genç hastalarda özgüllük azalmakla birlikte duyarlılık artmaktadır. Oesterling ve ark. tarafından ortaya konulan yaşa özgü PSA referans aralıkları şu şekildedir; 50 yaş altında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaş grubu için 0-3.5 ng/ml, 60-69 yaş için 0-4.5 ng/ml ve 70-79 yaş için 0-6.5 ng/ml (100).

PSA dansitesi:

PSA dansitesi serum PSA değerinin prostat hacmine oranıdır. PSA/prostat hacmi formülü ile hesaplanır. Kanser dokusunun seruma benign hiperplastik dokusundan 12 kat daha fazla PSA sekrete ettiği temeline dayanır (5). TRUS ile hacim ölçümünde kişisel farklılıklar, ultrason varlığı gerekliliği ve büyük prostatlarda dilüsyon etkisi dezavantajlarını oluşturur. Birçok seride 0.15 eşik değer kabul edilir. Bununla birlikte Catalona ve ark. PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD için 0.15 kestirim alınarak yapılan biyopsilerde kanser kaçırma oranının %50'ye kadar

çıkabileceğini bildirmişlerdir (101). Özellikle büyük hacimli prostatlarda PSA dansitesi güvenilir değildir.

Transisyonel zon PSA dansitesi (PSAT):

Transisyonel zon PSA dansitesi PSA değerinin prostatın transisyonel zon hacmine oranıdır. $PSA / \text{prostat transisyonel zon hacmi}$ formülü ile hesaplanır. Alt üriner semptomlu, PSA 10 ng/ml'nin altında olan hastalarda PSAT PSAD'den üstündür (102). Bununla birlikte küçük prostatlarda transisyonel zonun tespiti zordur. Ayrıca küçük prostatlarda transisyonel zon küçük olacağı için PSAT yüksek olma eğilimindedir.

Serbest PSA yüzdesi:

Serbest PSA'nın total PSA'ya oranını belirtir. Serbest PSA/ total PSA formülü ile hesaplanır. Kanserli hastalarda kompleks PSA oranının arttığına gösterilmesi temeline dayanır (103). Bir prospektif multisentrik çalışmada oran %10'un altında alındığında %56, %25'in üzerinde alındığında %8 kanser saptanmıştır (104). Serbest PSA yüzdesi için eşik değer ne kadar düşürülürse kanser kaçırma oranı o kadar azalır, ancak gereksiz biyopsi oranı artar. Eşik değeri yükseltilecek olursa, gereksiz biyopsi oranı azalırken, kanser kaçırma riski artabilecektir.

Büyük prostatlarda PSAD olduğu gibi dilüsyon etkisi olur. Catalona ve ark., PSA düzeyi 4 ile 10 ng/ml arasında olan hastalarda, %90 duyarlılık ile kanser tespit edebilmek için serbest PSA yüzdesinin eşik değerleri, 40cm³'den büyük prostatlarda %23 alındığında %31 gereksiz biyopsiden kaçınabileceğimizi, 40cm³'den küçük prostatlarda %14 alındığında %76 gereksiz biyopsiden kaçınabileceğimizi gösterdi (105). Genel olarak sPSA yüzdesi eşik değeri %25 alındığında %20 gereksiz biyopsiden kaçınarak prostat kanserlerinin %95'ini saptayabiliriz.

Finasterid kullanımı PSA ve sPSA'yı düşürürken sPSA yüzdesi etkilemez (106).

Kompleks PSA(cPSA) formları:

Kompleks PSA ölçümü son zamanlarda prostat kanseri araştırmalarında kullanılmaya başlanmıştır. cPSA'nın tPSA ve sPSA yüzdesine üstünlüğü tartışmalıdır (107-109). cPSA'nın prostat kanserinde kullanımındaki yerini tespit etmek için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Serbest PSA izoformları:

Hastalık spesifik serbest PSA alt formları tanımlanmıştır, bunlar pro-PSA (pPSA), intakt PSA ve benign prostat hiperplazisi ile ilişkili PSA (BPSA)'dır. pro PSA'nın 7 aminoasitlik (aa) bölümü uzaklaşarak aktifleşir ve substratına bağlanır. Eğer aa ayırlamazsa serbest formda kalır, Ayrılamayan aminoasit sayısına göre alt formları vardır; (-7) pro PSA, (-4) pro PSA, (-2) pro PSA tanımlanmıştır. pPSA prostat kanserinde yükselirken pPSA'nın kesik formları periferik alan tümörlerinde artar. pPSA sPSA oranının prostat kanseri erken tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (110). BPSA ise moleküldeki kırıklar nedeniyle bağlanamaz, prostatın santral zonunda üretilir, benign prostat hiperplazisinde artar.

Dinamik Yaklaşımlar:

PSA hızı-velositesi (PSAV):

Yıllık PSA artışını belirtir. Prostat kanserinde PSA'nın daha hızlı yükseleceği fikrine dayanarak geliştirilmiştir. İlk defa Carter ve ark tarafından yapılan tanı öncesi saklanmış dondurulmuş PSA üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada prostat kanserli hastaların %72'sinde, BPH'lı hastaların ise %5'inde PSA hızını 0.75 ng/ml yıl'ın üzerinde bulunmuştur (111). PSAV'nin 0.75 ng/ml'nin üzerinde olması PSA 10ng/ml'nin altında prostat kanseri tanısı için duyarlılığı %72, spesifitesi %95'tir (88). PSA 4-10 ng/ml arasında prostat

kanseri öngörüsü için duyarlılık %79'dan PSA 4 ng/ml'in altında %11'e düşmektedir (111). Başlangıç PSA değerini gözönüne almaması, yüksek ve düşük PSA değerinde aynı eşik değerinin alınması eksik noktasını oluşturur.

PSA ikileme zamanı- doubling time (PSADT):

PSADT PSA'nın iki katına çıkma zamanını tarif eder. Orijinal formülü;

$$PSADT = \frac{\log 2 \times t}{\log(\text{son PSA}) - \log(\text{ilk PSA})} \quad (112).$$

t: son PSA ile ilk PSA arasındaki süre

PSADT'in PSAV'ye iki üstünlüğü bulunmaktadır. Birincisi PSA değerinden bağımsızdır. İkinci olarak da PSADT PSA ölçüm yönteminden etkilenmez. PSADT başlangıç PSA'sından bağımsızdır.

Özellikle PSA 4ng/ml'in altında dinamik parametreler önem taşımaktadır. Ancak maalesef elimizde bu parametrelerle ilgili kesin eşik değerler bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili geniş seride çalışmalar devam etmektedir.

Human kallikrein 2 (hK2):

Kallikrein gen ailesi bilinen üç tip protein sentezler; hK1(doku veya pankreatik/ renal kallikrein), hK2 (glanduler kallikrein) ve hK3(PSA)'dır. hK1 ile PSA'nın %60 aminoasiti homolog iken hK2 ile PSA'nın %78 aminoasiti homologdur (113,114). hK de PSA gibi hem serumda hem de prostatta bulunur, ancak serum düşük konsantrasyonda bulunur, bu nedenle ölçülmesi zordur. hK2 PSA regulasyonunda rol oynar ve proPSA'yı aktif PSA'ya dönüştürür. PSA kötü diferansiye tümörde daha az üretilirken, hK2 kötü diferansiye tümörde daha çok üretilir (115). hK2 prostat kanserinde arttığı ve serbest PSA yüzdesi azaldığı için hK2/ serbest PSA yüzdesi artar, özellikle düşük PSA seviyelerinde prostat kanseri tanısında etkin olduğu gözlenmektedir (116). PSA 2.5- 4.5 ng/ml arasında prostat kanseri öngörüsünü artırmaktadır (117).

Transrektal Ultrason:

Transrektal ultrason klinik anlamda başarılı olarak ilk defa 1967 yılında kullanılmıştır (118). PSA'nın klinik kullanıma girmesi, anatomik radikal prostatektomi tanımlanmasıyla klinik kullanımdaki yeri artmıştır. Bugün transrektal ultrasonun klinik kullanımdaki esas yeri biyopsi alınmasının sağlamasıdır. Spring-loaded biyopsi iğnelerini gelişmesiyle işlem hızlanmış ve kolaylaşmıştır.

Periferik zonda hipoekoik alanların prostat kanseri olma olasılığı %30-50'dir (119). Periferik zonda hipoekoik alanda izoekoik alana nazaran iki kat fazla kanser saptanır (120). Transisyonel zonda hipoekoik alan kanser için daha az spesifiktir (121). Ayrıca prostat kanserinin yaklaşık %30-50'si izoekoik izlenmektedir (122). Eğer sadece hipoekoik alandan biyopsi alırsak %25-50 kanseri kaçırabiliriz (78). Ayrıca periferik zonda hipoekoik alan tanımlaması subjektiftir. Tüm bunlar sistematik biyopsi alınması gerekliliğini ortaya koyar.

İlk olarak 1989 yılında Hodge ve ark. sekstant sistematik biyopsi tekniğini bildirmesiyle altın standart olarak ürolojik uygulamaya girmiştir (123). Bu yöntemde parasagittal planda prostatın her iki tarafından apeks, orta, bazalden biyopsi alınır. PSA 4-10 ng/ml olanlarda sekstant biyopsi tekniği ile %20-30 prostat kanseri saptanır (4). Early prostate cancer detection (EPCD)'ın 1051 hastalık çalışmasında sekstant biyopsilerde ilk biyopside %22, ikinci biyopside %10, üçüncü biyopside %5, dördüncü biyopside %4 prostat kanseri saptandığını tespit edildi (124). Ayrıca 3. ve 4. biyopsilerde tespit edilen tümörlerin daha düşük derecede, hacimde ve evrede olduğunu bildirmişlerdir (124). Bu nedenle seçilmiş hastalar dışında 3. ve 4. biyopsi önerilmez.

Sekstant biyopside anterior transisyonel zondan, midline periferik zondan, ön boynuzun inferior kesiminden biyopsi alınmaması ve tekrar biyopsilerde %20-30 prostat kanseri saptanması yeni arayışlara neden olmuştur (125, 126). Rebiyopsi gerekliliğini azaltmak için farklı lokalizasyonlarda artan sayıda biyopsiler önerilmiştir. 10 kor ile 6 kor

arasında komplikasyon oranı açısından fark gözlenmemesi araştırmacıları daha fazla kor sayısında biyopsi alınması yönünde cesaretlendirmiştir (127). Transisyonel zon biyopsileri ilk biyopside, sekstantta ek olarak %2 kanser saptar (128). Bu nedenle ikinci biyopsilerde transisyonel zon biyopsisi alınması önerilir.

Son dönemde eğilim daha lateralden biyopsi alınması yönündedir. Stamey lateral sekstant biyopsiyle kanser yakalama oranının arttığını bildirmiştir (121). Mazal ve ark. ilk biyopside kaçan birçok tümörün apeksin yakınında bulunduğunu saptadı (129).

Son dönemde araştırmacılar 8 kadrandan saturasyona kadar değişen sayıda biyopsi yöntemi tariflenmiştir. Hemen bütün yöntemlerde büyük prostatlarda (>50g) ek biyopsi kuru önerilir(88). 10 kor biyopside sekstantta ek olarak %25 hastada kanser saptanır (130). Bugün 10 kor biyopsi alınması en uygun yöntem olarak gözükmektedir.

Aspirin işlemden bir hafta on gün önce kesilmelidir. Bununla birlikte aspirin kullanımının kanama riskine neden olmadığını belirten yayınlar mevcuttur (131). Profilaktif kinolon grubu antibiyotik kullanımı etkin enfeksiyon kontrolü sağlar. Siprofloksasinin 4 gün kullanıldığında enfeksiyon riski %0.3'ün altındadır (132). Periprostatik lokal anestezi, pudental sinir blokajı ile etkin ağrı kontrolü sağlanabilir (133, 134).

Prostatitler

Prostatit ABD'de 50 yaş altında en sık görülen ürolojik problemdir, 50 yaş üzerinde ise BPH ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır (135). Prostatit genç hastalığı olarak bilinmekle birlikte her yaş grubunu etkiler. Prostatit en sık 20-49 yaş grubunda gözlenir, 70 yaşından sonra insidansı tekrar yükselir. 4800 hastalık Urepik çalışmasında prostatit semptomları 40-49 yaşlarında %5.9, 70-79 yaş arasında ise % 6.8 bildirilmiştir (136).

Prostatit prostatik parankimde inflamatuvar hücre artışıyla tarif edilir. İnflamasyon genellikle prostatik asiniye bitişik lenfositik infiltrasyonudur

(137). İnflamasyon derecesi dağınık lenfositlerden lenfoid nodüllere kadar değişim gösterebilir. Fibromüsküler stromada yer yer kanal ve asiniler ile belirgin ilişkisi olmayan lenfosit nodülleri ve plazma hücreleri gözlenebilir. İntraepitelyal olarak nötrofil, lenfosit veya makrofaj bulunabilir, bununla birlikte nötrofil ve makrofajlar tipik olarak lümende bulunur (4). Granülomatöz prostatitte ise bol histiyosit, lenfosit ve plazma hücreleri gözlenir. Cerrahi sonrası, BCG tedavisi sonrası veya sistemik tuberkuloza sekonder gözlenebilir (139- 141).

Korpora amylacea prostatik bezi tıkayacak kadar büyük olmadıkça inflamasyonla ilişkisizdir (138). Prostat taşı prostat kanalını tıkararak inflamasyona katkıda bulunur, drenajı engelleyebilir veya bakteriler için nidus oluşturabilir ve bu yolla savunma mekanizmalarından ve antibiyotikten koruyabilir (142).

Etken mikroorganizmalar:

Akut bakterial prostatit daha çok alt üriner sistem enfeksiyonuna ve generalize sepsise bağlıyken, kronik bakterial prostatit reküren alt üriner sistemine sekonder gelişir. Bakterial prostatitin en sık nedeni gastrointestinal flora kaynaklı gram negatif enterobakter ailesidir. Enfeksiyonların %65 ila %80'ini *Escherichia coli* (*E. coli*) oluştururken, *Psödomonas aeruginosa*, *Serrata* türü, *Klebsiella* türü ve *Enterobacter aerogenes* %10 ila %15 vakada saptanır (143). Bakterilerin bakterial P-fimbrialar aracılığıyla ürotelyal reseptörlere bağlanarak üriner sistemde ilerlemesi hızlanır ve prostat bezinde enfeksiyon oluşturur (144). Ayrıca tip 1 fimbrialar *E.colinin* alt üriner sisteme kolonizasyonunu hızlandırır, bu fimbrialar sistit gelişiminde önemlidir ayrıca prostatitte de gösterilmiştir (145). Bakteri prostat bezine yerleşerek biyofilm oluşturarak konak savunmasından ve antibiyotik tedavisinden korunur (146).

Gram pozitif enterokoklar ise prostat enfeksiyonunun %5 ila %10'unu oluşturur (147). *Stafilokok saprofitucus*, hemolitik streptokok, *stafilokok aureus* ve koagulaz negatif *stafilokok* etyolojik ajan olarak bildirilmiştir (138).

Corynebacterium ailesi prostat için nonpatojen olarak bilinmekle birlikte potansiyel etyolojik ajan olarak da bildirilmiştir (148). Kültürü zor olduğu için rutin prostatik masaj kültüründe gözden kaçabilir (149). Direk gram boyama ile tanımlanabilir. Bir çalışmada polimeraz zincir reaksiyon tekniği kullanılarak 17 kronik prostatitli hastanın %65'inde bakterial sinyal saptanması ve yarısının antibiyotik tedavisine cevap vermesi esasen bu bakterinin saptandığından çok daha fazla bulunduğunu düşündürmektedir (150).

Klamidya trokomatisin kronik prostat inflamasyonunda rolü tartışmalıdır. Çeşitli yayınlarda kronik abakterial prostatitte serolojik ve histolojik incelemelerde %30'u aşan hastada klamidya saptandığı bildirilmiştir (138). Bununla birlikte Krieger ve ark kültür serilerinde klamidya saptamamışlardır (151).

Uroplazma urolitikum nonbakterial prostatitli hastaların prostat sekresyonunda %8 saptanmıştır (152). Uygun tedavi ile eradike edilebilmektedir (153).

Anaerobik bakteriler az sayıda hastada saptanır ve klinik anlamı tam olarak bilinmemektedir (154).

Ayrıca çoğu prostatitte etken patojen ortaya konamaz (148).

Yüksek basınçlı obstrüktif işeme paterni prostatit patogenezi etkililer. Prostatit sendromlu birçok hastada vezikoüretal dissinerji paterni olan hastalardaki gibi videoürodinamide yetersiz akım gözükür (155). Bu disinerji perineal-pelvik nöral sistemi aşırı uyarak kronik nöropatik ağrıya neden olabilir. Bununla birlikte yüksek basınçlı disfonksiyonel işeme intraprostatik duktal reflüye neden olabilir. Kronik bakterial ve nonbakterial prostatik inflamasyonunda idrar reflüsü ve sonucunda bakteri yerleşmesi etyolojide önemli rol oynar. İntraprostatik duktal reflüde anatomik olarak periferik zon daha fazla etkilenir (156). Ayrıca prostatik masaj sekresyonunda (EPS) yüksek değerlerde ürat ve kreatinin saptanması da idrarın intraprostatik reflüsünü gösterir (157). Prostatik taşların yapısında idrar içeriğini bulunurken prostatik sekresyon bulunmaz (138). Bakteri reflüyle oluşan taşın içine yerleşerek konakçı savunmasından korunabilir. Ayrıca transrektal ultrasonda

da kronik prostat inflamasyonu olanlarda artan sayıda prostatik taş saptanır (158).

Lokal immün sistem enfeksiyon ile aktive olur, prostatik sıvıda ve serumda Ig G ve Ig A tespit edilebilir. Kronik prostatitte başarılı antibiyotik tedavisi sonrası IgG seviyesi birkaç ayda normal seviyeye dönerken IgA 2 yıl yüksek kalır (159). Ayrıca yapılan çalışmalar prostatitin otoimmün bir yapısı olabileceğini düşündürmektedir (160). Prostatik inflamasyon gelişiminde otoimmünitenin önemli olduğu gözükmektedir.

Bazı araştırmacılar intersisyel sistit ile kronik nonbakteriel prostatit arasında büyük ölçüde benzerlik olduğunu belirtmektedir. İşeme semptomları ve ağrı iki hastalıkta benzerdir. Ayrıca sistoskopik ve ürodinamik bulgular benzerdir (138).

Sınıflandırma:

Meares ve Stamey'in 1968'te dört kadeh testi ile seri kültürleri tariflemesinden sonra bu testle Drach ve ark 1978'te 10 senelik klinik çalışma sonuçlarına göre prostatiti 4 kategoriye ayırdı (161). Prostatik sıvının mikroskopisi ve kültürü ile sınıflandırıldı. Bu geleneksel sınıflamaya göre enfeksiyonun sistemik bulguları mevcutken, pürülan prostatik sıvı ve kültürde üreme olursa akut bakterial prostatittir. Kronik bakterial prostatitte beraberinde idrar yolu enfeksiyonu olmadan pürülan prostatik sıvıdan bakteri izole edilmesidir. Nonbakterial prostatit ise prostatik sıvı pürülan olmasına rağmen kültürde üreme olmaz. Prostodynia ise prostatik sıvı pürülan olmamasına rağmen persistan ağrı ve işeme semptomları olmasıdır.

1995'te Amerikan Ulusal sağlık enstitüsü (NIH) prostatit klasik tanı algoritması ve sınıflamasındaki yetersizliği konusunda görüş birliği sağlanmasından sonra NIH sınıflandırma sistemi geliştirildi (162). Bu sınıflama sisteminde de dört grup olmakla birlikte kategori 3 ikiye ayrılırken, asemptomatik inflamatuvar prostatit olarak kategori 4 eklendi.

Kategori 1 klasik sınıflamadaki akut bakterial prostatit ile eşdeğerdir. Kategori 2 ise kronik bakterial prostatit ile eşdeğerdir. Kategori 3 ise standart

mikrobiyolojik yöntemlerle üropatojen bakteri saptanmamasına rağmen genitoüriner ağrı bulunmasıdır. Kronik pelvik ağrı sendromu(CPPS) olarak isimlendirilir. Kategori 3 de iki gruba ayrılır. Kategori 3A inflamatuvar CPPS'dir ve prostat masajında, sonrasındaki idrarda veya semende belirgin lökosit saptanır. Kategori 3B ise noninflamatuvar CPPS'dir ve belirgin lökosit saptanmaz, klasik sınıflamada prostadina olarak isimlendirilir. Kategori 4 asemptomatik inflamatuvar prostatittir ve bu kategoride kültürde üreme veya belirgin lökosit varlığında kronik pelvik ağrının olmamasıdır.

NIH kronik prostatitte semptomları ve hayat kalitesini saptamak için test (NIH-CPSS) geliştirdi (163). İlk dört soru ağrının yeri, ciddiyeti ve sıklığı ile ilişkilidir. İkinci grup soru ise işeme ile ilişkilidir, biri irritatif diğeri ise obstrüktif semptomla ilişkilidir. Üçüncü grup üç soru ise semptomların hayat kalitesine etkisi sorgulanmaktadır.

Prostatit tanısında fizik muayene önemli yer tutar. Kategori 1, akut bakterial prostatitte suprapubik ağrı, üriner retansiyon yanında ateş, takikardi, takipne, hipotansiyon gibi sistemik bulgularda saptanabilir. Hasta perineal ağrı tarifleyebilir. Bunun yanında parmakla rektal muayenede prostat sıcak, yumuşak ve hassas saptanabilir. Prostattik sıvı incelemesi gereksiz ve ağırlı bir işlemdir (138).

Kategori 2 ve kategori 3'te ise fizik muayene dikkat çekici değildir. DRM normal boyut ve kıvamda olabileceği genişlemiş ve yumuşamış olabilir. DRM sırasındaki ağrı düzeyi prostatit tanısında fayda sağlamaz.

1968'te Meares ve Stamey dört kadeh testini tanımlamasıyla üretral, mesane veya prostat kaynaklı enfeksiyon ayırımında altın standart olarak klinik kullanıma girmiştir (138). İdrarın ilk 10ml'si (VB1), orta akım idrarı (VB2), ilk iki idrar alındıktan sonra prostatik masaj sırasında elde edilen prostatik sıvı (EPS) ve masaj sonrası 10cc idrar (VB3) testi oluşturur. VB1 üretral kolonizasyonu, VB2 mesane idrarını, EPS ve VB3 ise prostatik enflamasyonu araştırmada faydalanılır. İlk olarak idrar örnekleri 5 dakika santrifüj sonrasında mikroskopik incelemeye alınmalıdır, EPS ise direk mikroskopla bakılabilir. Daha sonrasında kültür incelemesi yapılmalıdır.

Kategori 2 kronik prostatit tanısı VB3 ve EPS'de VB1 ve VB2'de bulunan bakterinin 10 kat fazlasının bulunmasıyla konabilir. Akut sistiti olan hastalarda tanı mümkün değildir, bu hastalara prostata az geçen nitrofurantain gibi antibiyotiklerle kısa süre (1-3 gün) tedavi verilmelidir. Sonrasında EPS veya masaj sonrası idrarın kültür sonucuna göre tanı konabilir. Kültürde bakteri saptanamazsa ancak mikroskopide her büyük büyütmede 10'dan fazla lökosit gözlenirse Kategori 3A CPPS (abakterial kronik prostatit) tanısı konurken, klinik semptom varlığına rağmen mikroskopide belirgin lökosit yoksa Kategori 3B CPPS (prostadina) tanısı konur (138). Dört kadeh testi altın standart olmakla birlikte masaj öncesi ve sonrası test yapılması hem daha kolay ve fiyat yarar oranı daha iyidir ve Meares-Stamey testi ile karşılaştırıldığında %91 sensitivite ve spesifiteye sahiptir (164). Ludwig ve ark. 328 hastalık serisinde EPS ve VB3'ü prostatik inflamasyon göstermede %92 duyarlılık, %99 spesifite ile eşdeğer gösterdi (165). Ancak bu testler üretral inflamasyon veya sistit şüphesi olmayan hastalarda yardımcıdır. Genel kural olarak eğer elde edilebilirse EPS incelemesi en iyisidir.

Noninflamatuvar kronik prostatit tanısında prostatik sekresyonda büyük büyütmede lökosit sayısı için değişik eşik değerler bildirilmekle birlikte 10'un üzerinde olması üzerine görüş birliği vardır. Bununla birlikte inflamatuvar hücrelerin alttıplere ayrılması zordur (138).

Ağrının yanında irritatif ve obstrüktif bulgular olabilir. Prostatit bulgularına rağmen hastanın şikayetlerinde düzelme olmazsa ürodinamik çalışma yapılabilir. Kaplan ve ark. kronik prostatit tanılı 50 yaş altı hastalarda yaptığı ürodinamik incelemede %54 primer mesane boynu obstrüksiyonu, %24 membranöz üretrada lokalize fonksiyonel obstrüksiyon, %17 bozulmuş mesane kontraktilesi, %5 akontraktıl mesane ve %49 hastada detrusör insitabilitesi saptadı (166). Bununla birlikte başka çalışmada kronik prostatitli hastalarda çok az ürodinamik değişiklik gösterildi (167).

TRUSG'da seminal vezikül anomalisi ve prostatik taş inflamasyon lehine bulgulardır (158). Bununla birlikte kesin tanıda faydası yoktur. Bununla birlikte prostatik abse tanısında ve drenajında faydalıdır (168).

Tedavi:

Prostatitli vakaların çok azında etken patojen kültürde ortaya konabilir ve genellikle kültür sonucuna bakılmaksızın antibiyotik tedavisi tercih edilir.

Bir antibiyotiğin organa geçişi lipid çözülümüne, iyonizasyonuna, protein bağlanmasına ve antibiyotiğin yapı ve boyutuna bağlıdır. Bazik antibiyotikler asidik organda daha yüksek konsantrasyonda bulunma eğilimindedir. Köpeklerde plazma pH'ı 7.4 iken prostatik sıvı pH'ı 6.4'dür (138). Bununla birlikte enfeksiyon durumunda prostatik çevre ve asidite değişebilir. Hayvan deneylerinde trimetoprin prostata iyi geçiş sağlarken sulfametaksazol ve ampisilin iyi geçmez. Florokinolonlar ise zwitterionik ilaçlardır ve asidik ve bazik iki pKa değeri mevcuttur. Uzun yıllar bakterial prostatit tedavisinde kullanılan Karbenesilinin prostatik sıvıya geçişi tam değildir. Ayrıca aminoglikozidler prostatik sekresyona geçemezler (138).

İnsanda prostatik sekresyonun pH'ı yaklaşık 7.3 iken enfeksiyon durumunda daha da artmaktadır. Bu nedenle hayvan deneyleri direk insan kliniği ile ilgili bilgi vermezler. Naber ve ark. florokinolonların prostatik sıvıda seruma göre oranının birin altında olduğunu gösterdi, norfloksasinde 0.12, ciprofloksasinde 0.18 ila 0.26 ve lomefloksasinde 0.48 idi (169).

Akut prostatitte birçok antibiyotik yeterli intraprostatik konsantrasyona ulaşabilir. Öncelikle parenteral antibiyotikle başlayıp sonrasında oral tedaviye geçilmesi önerilir. Başlangıç tedavisi olarak penisilin aminoglikozid kombinasyonu ile başlanır akut evre baskılanınca 2-4 hafta daha kronik prostatit tedavisinde kullandığımız ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir (170).

Kronik prostatit tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerden biri trimetoprim-sulfametaksazol veya tek başına trimetoprimdir, ancak uzun süre tedavide en iyi klinik sonuç alınabilir (138). Bununla birlikte florokinolonlarla bir aylık tedavinin sonuçları trimetoprim-sulfametaksazol ile üç aylık tedaviden üstündür (138). Değişik serilerde farklı florokinolonlarla iki ile altı hafta arasında uygulanan tedavilerde %57 ile 67 arasında bakteriolojik kür

sağlanmıştır (138). Birçok çalışmada antibiyotik tedavisi ile %40 klinik iyileşme saptanmıştır.

Abakterial kronik prostatitte antibiyotik tedavisinin yararı kültürde tespit edilemeyen mikroorganizmaların eradikasyonu, plesabo ve bazı antibiyotiklerin antiinflamatuvar etkisine bağlı olabilir (171, 172). Kategori IIIA CPPS (kronik abakterial prostatitte) ampirik tedavinin yararı en az 2-4 hafta sonra değerlendirilmesi ve etkisi değerlendirilmeden 6-8 haftadan uzun tedavi verilmemesi önerilmektedir (173).

İnflamatuvar kronik prostatite EPS'de sitokin seviyesini yükselmesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımının yararlı olabileceğini göstermektedir (174). Nimesulid disüri, ağrılı ejakulasyon gibi inflamatuvar semptomları hızlı olarak düzeltmektedir (175). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID)'ların tek başına veya antibiyotik tedavisi ile birlikte PSA üzerine etkisi tam olarak bilinmiyor (12).

İntersisyel prostatitle olan klinik ve patolojik benzerlik nedeniyle pentosan polysulfat kullanılmıştır, 6 aylık tedavide yaşam kalitesinde %40 düzelme saptanmıştır (176).

α -blokörler, myorelaksanlar, 5α redüktaz inhibitörleri, fitoterapi, allopurinol de prostatit tedavisinde kullanılmaktadır. Medikal tedaviden sonuç alınamayan hastalarda cerrahi düşünülmelidir (138).

MATERYAL ve METOD

Eylül 2003 ile Ekim 2004 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran, PSA'sı gri zonda (4-10ng/ml), DRM'de şüpheli bulgusu ve idrar tahlilinde idrar yolu enfeksiyon bulgusu olmayan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Başka organda kanser hikayesi olan, eş zamanlı mesane taşı, mesane tümörü olan, akut prostatitli ya da daha önce prostatına müdahalede bulunulan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

56 hastadan bir tanesi yapılan tekrar DRM'de anormallik saptanması, bir hasta akciğer kanseri hikayesi, bir hasta kronik lenfositik lenfoma varlığı, bir hasta dış merkezde dört kor biyopsi alındığı ve 4 hasta da tedavi sonrası kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 48 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Tüm DRM'ler aynı deneyimli üroloji uzmanı tarafından yapıldı. Muayenede sert nodül, asimetri, sertlik varlığı olmaması normal DRM olarak kabul edildi. DRM sırasında prostatik masajla sekresyon (EPS) elde edildi, yeterli sekresyon elde edilemeyen 13 hastanın masaj sonrası ilk idrarı (VB3) alındı. Prostatik masajla elde edilen sekresyon mikroskopide büyük büyütmede (x400) 7-8 alanda incelendi, her bir alanda ortalama 10'dan fazla lökosit olması pozitif kabul edildi. EPS ve VB3 kültüre gönderildi. PSA ölçümü Abbott AXSYM total PSA (3C19), serbest PSA (3C20) kiti kullanılarak yapıldı.

Kültürde kinolon grubu antibiyotiklere dirençli bakteri tespit edilen bir hastaya bakterinin duyarlı olduğu antibiyotik 3 hafta verildi. Kalan hastaların hepsine 3 hafta kinolon grubu antibiyotik tedavisi verildi.

Hastalar tedavi bitiminden 3 hafta sonra serbest, total PSA ve idrar tahlili ile tekrar değerlendirildi. Tedavi sonrası PSA ile tedavi öncesi PSA kullanılarak PSA değişimi hesaplandı. PSA değişimi $(PSA_{son} - PSA_{ilk/ilk} PSA) \times 100$ formülü ile hesaplandı.

Tedavi sonrası hastalar aynı deneyimli üroloji uzmanı tarafından TRUS ile değerlendirildi ve aynı anda 10 kor (sektant+ 2 lateral+ 2 ön boynuz) biyopsi alındı. TRUS için Hitachi EUB-400 ultrasonografi cihazı ve

6.5 MHz transrektal prob kullanıldı. Prostat hacminin hesaplanmasında elipsoid formül ($0,52 \times \text{transvers } \text{çap} \times \text{anteroposterior } \text{çap} \times \text{sefalokaudal } \text{çap}$) kullanıldı (177). Biyopside spring-loaded 16-18 G biyopsi iğneleri kullanıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonundayken biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Biyopsiden bir gün önce başlanarak 5 gün ciprofloksasin 500mg 2x1 ile antibiyotik profilaksisi verildi. Hiçbir hastada ürosepsis gelişmedi.

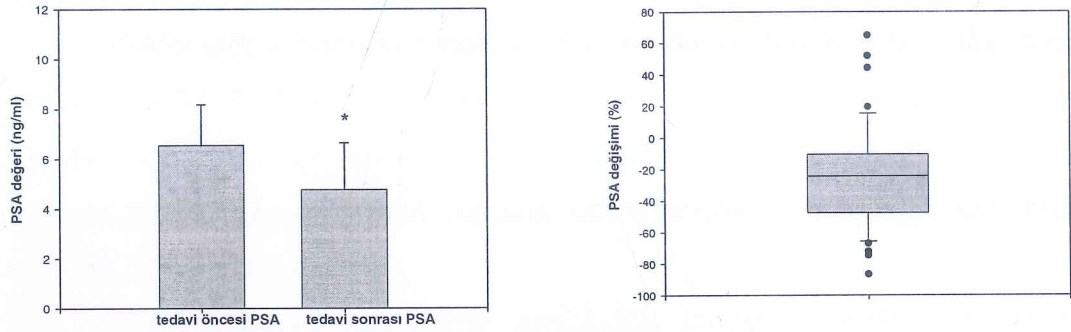
Başlangıç ve tedavi sonrası PSA, sPSA oranı, PSA dansitesi pair-t testi ile karşılaştırıldı. EPS + ve – hasta gruplarındaki parametreler independent-t testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ort. $\pm$ SS) olarak verildi. Analizler sonucunda $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastadan 24'ünde EPS pozitif idi. EPS pozitif olan 24 hastanın beşinde patojen mikroorganizma tespit edildi. Bir hastada metisiline rezistans staphilococcus aerus (MRSA), iki hastada koagulaz negatif stafilokok, bir hastada E. Coli, bir hastada Corynebacterium Propinquum saptandı. Patojen mikroorganizması kinolon grubu antibiyotiklere duyarlı olmayan bir hastaya 3 hafta cefuroksim aksetil tedavisi verildi.

Antibiyotik tedavisi sonrası kontrole gelen 48 hastadan 10 tanesi biyopsiyi kabul etmedi. Biyopsiyi kabul etmeyen 10 hastadan ikisinin tedavi sonrası PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde idi.

Antibiyotik tedavisi sonrası kontrole gelen 48 hastanın ortalama yaşı 65.02 ± 8.24 idi. Tedavi öncesi ortalama PSA 6.53 ± 1.64 ng/ml iken tedavi sonrası PSA 4.76 ± 1.9 ng/ml idi. Tedavi sonrası PSA anlamlı olarak azaldı. Ortalama PSA değişimi $\% -23.36 \pm 31.34$ idi (şekil1).



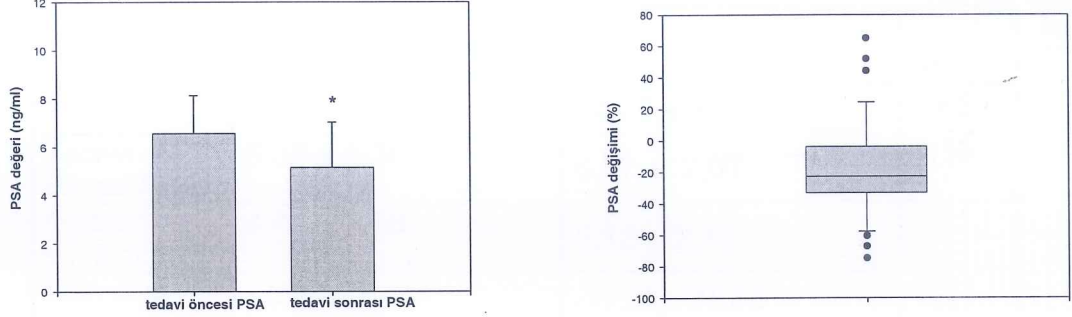
Şekil 1. tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PSA ve PSA değişimi

(*: $p < 0.01$; tedavi öncesi ve sonrası PSA değerleri anlamlı farklı)

Biyopsi alınmayan hastaların ortalama yaşı 64.8 ± 8.7 idi. Tedavi öncesi ortalama PSA değeri 6.3 ± 1.6 ng/ml iken tedavi sonrası 3.31 ± 1.22 ng/ml'ye düştü, ortalama PSA değişimi $\% -44.1 \pm 25.1$ idi. Biyopsi alınmayan 10 hastadan sadece ikisinde PSA 4 ng/ml'nin üzerinde kaldı.

Biyopsi alınan hastaların ortalama yaşı 64.9 ± 8.27 idi. Tedavi öncesi ortalama PSA değeri biyopsi alınan hastalarda 6.65 ± 1.64 ng/ml iken tedavi sonrası ortalama PSA 5.16 ± 1.88 ng/ml'ye düştü. Tedavi sonrası PSA

anlamli olarak azalmiştı ($p=0.014$). PSA değişimi ise $\%-18.4 \pm 31.08$ idi (şekil 2). Ortalama hacim 59.3 ± 21.7 ml idi. 38 hastanın 31'inde PSA değeri tedavi sonrası azaldı ve bu hastalardan 10'unda PSA 4 ng/ml'in altına dūřtı.



şekil 2. Biyopsi alınan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PSA ve PSA değişimi

(*: $p < 0.05$; tedavi öncesi ve sonrası PSA değerleri anlamli farklı)

PSA'sı tedavi sonrası azalan hastalarda tedavi öncesi ortalama PSA 6.68 ± 1.64 ng/ml iken, tedavi sonrası 4.7 ± 1.59 ng/ml'e dūřtı. Ortalama PSA değişimi $\%-28.7 \pm 20.1$ idi. sPSA yüzdesi tedavi öncesi ortalama $0,22 \pm 0,13$ iken tedavi sonrası $0,25 \pm 0,16$ idi.

PSA'sı tedavi sonrası 4 ng/ml'nin altına dūřen hastalarda tedavi öncesi ortalama PSA 5.69 ± 1.42 iken, tedavi sonrası 2.9 ± 0.69 ng/ml'ye dūřtı. Tedavi sonrası PSA anlamli olarak azalmiřtı. Ortalama PSA deęiřimi $\%-45,79 \pm 19,74$ idi. sPSA yüzdesi tedavi öncesi $0,27 \pm 0,19$ iken, tedavi sonrası $0,23 \pm 0,09$ idi.

Biyopsi alınan hastalarda antibiyotik tedavisi sonrası PSA tedavi sonrası anlamli olarak azaldı, PSAD ve serbest PSA yüzdesi anlamli değişmedi (tablo1).

	Başlangıç	Tedavi sonrası	P
PSA (38)	6.59 ± 1.66	5.14 ± 1.85	0.014
PSAD (38)	0.18 ± 0.14	$0,14 \pm 0,13$	0.22
sPSA yüzdesi (38)	$\%19.5 \pm 7.4$	$\%22.2 \pm 10.4$	0.1

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması (pair-t test, $p < 0.05$ anlamli)

Prostatik masajda inflamasyon bulgusu saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında yaş, tedavi öncesi ve sonrası PSA ve PSA değişimi açısından fark saptanmadı (tablo 2).

	EPS Negatif (23)	EPS Pozitif (24)	P
YAŞ	65,14 ± 8,5	64,65 ± 8,12	0,85
Tedavi öncesi PSA	6,38 ± 1,38	6,77 ± 2,07	0.55
Tedavi sonrası PSA	4,41 ± 1,48	5,12 ± 2,13	0.21
PSA değişimi	-28,9 ± 23,94	-17,5 ± 37,23	0.22

Tablo 2. EPS inflamasyon bulgusu olan ve olmayan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması (independent-t, p< 0,05 anlamlı)

Kültür pozitif hastalarda PSA değişimi % -18± 36.5 iken negatif olan hastalarda PSA değişimi %-24.82± 32.2 idi.

Biyopsilerde 4 hastada şüpheli odak saptandı 2 hasta rebiyopsi yapılmasını kabul etmedi. Rebiyopsi yapılan bir hastada tedavi sonrası PSA 3.23 ng/ml idi ve rebiyopside BPH, prostatit ve düşük grade PIN saptandı, diğer hastada PSA 5.5 ng/ml idi ve rebiyopside BPH saptandı. PSA 4 ng/ml altına düşen hiçbir hastada kanser saptanmadı. Tedavi sonrası PSA'sı 4 ng/ml'in üzerinde kalan 3 hastada kanser saptandı. Şüpheli odak saptanıp rebiyopsi alınmayan hastalar dışlandığında PSA 4 ng/ml'nin üzerinde %11 kanser saptandı (tablo 3).

PSA değişimi	KANSER (2)	BENİGN (31)	ŞÜPHELİ	Toplam
AZALAN (31)	4 ng/ml altı	10		10
	4ng/ml üstü	1	18	21
ARTAN	2	5		7

Tablo 3. Tedavi sonrası PSA değişimine ve değerine göre biyopsi sonuçları

PSA değeri tedavi sonrası artan hastaların %50'sinde inflamasyon saptanırken PSA'sı 4 ng/ml'nin altına düşen hastaların %30'unda inflamasyon, PSA'sı düşen ancak 4 ng/ml'in üzerinde kalan hastaların sadece % 4.8'inde inflamasyon saptandı (tablo 4).

PSA değişimi		Patolojik tanı	n	% değer	Toplam
AZALAN (31)	4 ng/ml altı	Prostat dokusu	1	%10	10
		BPH	6	%60	
		BPH+ Prostat inflamasyonu	3	%30	
		Kanser	0		
	4 ng/ml üstü	Prostat dokusu	1	%4.8	21
		BPH	16	%76.2	
		BPH+ Prostat inflamasyonu	1	%4.8	
		Şüpheli	2	%9.5	
		Kanser	1	%4.8	
ARTAN (7)		Prostat dokusu	1	%14.3	7
		BPH	1	%14.3	
		BPH+ Prostat inflamasyonu	2	%28.6	
		Prostat inflamasyonu	1	%14.3	
		Kanser	2	%28.6	

Tablo 4. Tedavi sonrası PSA değişimine ve değerine göre inflamasyon oranları (n: sayı, % değer: yüzde değer)

Tartışma:

PSA 4 ng/ml'in üzerinde prostat kanseri tanısı için biyopsi önerilmektedir. Bununla birlikte PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerin ancak % 34'ünde kanser saptanmaktadır (3). Özellikle DRM'i normal PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda biyopside kanser saptama oranı % 20-30 olduğundan, duyarlılığı artırmak için PSAD, PSAV, sPSA oranı gibi birçok yaklaşım geliştirilmiştir (4,130). Bununla birlikte halen yüksek oranda gereksiz biyopsi yapılmaktadır. Bu da hastada ek morbiditeye ve anksiyeteye neden olmaktadır. Prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi, prostata girişim gibi birçok neden PSA yükselmesine neden olmaktadır.

Akut prostatitin PSA'yı arttırdığı bilinmekle birlikte klinik prostatitle ilişkili olmayan prostatik inflamasyon ile arasındaki ilişki literatürde tartışmalıdır (178, 8, 9). Bununla birlikte birçok çalışma inflamasyonun PSA değerini artırarak prostat kanseri taramalarında gözönünde bulundurulması gereken bir faktör olduğunu göstermektedir (8, 10, 179, 180). Bu nedenle biz bu çalışmada prostatik inflamasyon tedavisi sonrası hastalardaki yeni PSA değerine göre gereksiz biyopsiden kaçınma durumunu araştırdık.

1995'te Nadler ve ark. klinik prostatiti olmayan 147 yüksek PSA'lı hasta ile DRM'si şüpheli 64 normal PSA'lı hastayı karşılaştırdığı serisinde akut ve kronik inflamasyonu PSA artışıyla ilişkili buldu (8). 1997'de Irani ve ark. prostat inflamasyonunu yaygınlık derecesini ve agresivitesini ayrı ayrı sınıflandırdılar ve PSA artışını inflamasyon derecesinden değil glandüler epitelyal yapının bozulma derecesini belirten agresivitesinden etkilendiğini tespit ettiler (11). Literatürde bunu destekleyen ve desteklemeyen birçok çalışma mevcuttur (179, 9, 180, 181). **Bizim çalışmamızda ise EPS sonucuna göre inflamasyon bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarında başlangıç PSA değerleri farklı değildi. Bu durumda EPS tek başına inflamasyon bulgusu alındığında inflamasyonun PSA'yı etkilemediği sonucu çıkmaktadır.**

Prostat inflamasyonu fokal veya diffüz olabildiği ve PSA yükselmesinin inflamasyon miktarından çok agresivitesiyle ilgili olduğu

düşünülürse; EPS'deki inflamasyon bulgusundan bağımsız fokal bir odakta PSA'yı yükselten inflamasyon olabilir (11). Lee ve ark. da 2003'te prostatitli hastalarla kontrol grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında EPS'deki lökosit sayısı ile transperineal prostat biyopsi kültür sonucu kolere değildi (182). Bu nedenle çalışmamızda hem EPS pozitif hem de negatif hastalara antibiyotik tedavisi vererek PSA değişimi incelendi ve iki grup arasında fark saptanmadı.

Antibiyotik tedavi sonrasında PSA'sı 4-10 ng/ml arasında seyreden hastaların %11'inde prostat kanseri saptandı. DRM'sinde şüpheli bulgusu olmayan PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda biyopside kanser oranı literatürde %20.5 bildirilmektedir (130). **Bizim çalışmamızda bu oranın düşük saptanma nedeni biyopside prostat kanseri saptanan üç hastanın yanında şüpheli alan saptanan iki hastanın rebiyopsiyi kabul etmemesi ve hasta grubumuzu daha çok alt üriner sistem şikayetiyle polikliniğe başvuran bireylerin oluşturması olabilir.** Bununla birlikte antibiyotik tedavisi sonrası PSA'sı 4ng/ml'nin altına düşen 10 hastanın hiçbirinde prostat kanseri saptanmadı. Bu da Karazanashvili ve ark'ın çalışmasıyla uyumluydu (13).

Biyopsi alınan hasta grubunda antibiyotik tedavisi sonrasında PSA dansitesi azalmakla birlikte anlamlı değişmedi. Birçok seride PSA gri zonda biyopsi için PSA dansitesinin eşik değeri 0.15 kabul edilir ancak bu durumda %50'ye varan oranlarda kanser kaçabilir (101). Bizim çalışmamızda da PSA dansitesi 0.15'ten yüksek hasta sayısı antibiyotik tedavisinden önce 18 iken tedavi sonrasında 10'a düştü. Kanser saptanan üç hastanın da antibiyotik tedavisi öncesinde PSA dansitesi 0.15'in üzerindeyken tedavi sonrasında iki hastanın değeri yüksek kaldı. Antibiyotik tedavisiyle PSA dansitesinin spesifitesini arttırmaya çalışırken zaten düşük olan kanser yakalama oranını daha da azaltabiliriz. Çalışmamızda az sayıda hastada kanser saptanması bu konuda kesin yargıda bulunmamızı engelliyor, daha geniş serilerde araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde EPS veya masaj sonrası idrarında inflamasyon bulgusu olan hastalara verilen antibiyotik tedavisi sonrasında % 43.1 ila %60'ında PSA'nın 4 ng/ml'in altına indiğini bildirirken, PSA 4 ng/ml üzerinde kalması

biyopsi alma kriteri kabul edildiğinde, toplam hastaların ancak %18.8 ile %32.1'inde biyopsiden kaçınılabileceği ileri sürülmüştür (183, 12, 13). Bizim çalışmamızda ise PSA 4 ng/ml altına düşen 18 hastadan 9'unun EPS'i negatif idi. Bu durumda biyopsi için eşik değer 4 ng/ml alınsaydı sadece EPS pozitif hastalara antibiyotik tedavisi verildiğinde toplam hastaların ancak % 18.8'inde biyopsiden kaçınılabilirken, EPS negatif hastalara da antibiyotik tedavisi verdiğimizde ek olarak % 18.8 hastada daha biyopsiden kaçınabiliriz. Bu bulgularla her iki gruba antibiyotik tedavisi verilerek toplam hastaların % 37.5'de biyopsiden kaçınmanın mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Biyopsi bazlı çalışmalarda inflamasyonun serbest PSA yüzdesine etkisi tartışmalıdır; değiştirmedini belirten yayınlar yanında azalttığını belirten yayınlar da mevcuttur (10, 184, 185, 186). Lorente ve ark. ise üç haftalık ofloksasin tedavisi sonrasında serbest PSA yüzdesinde belirgin artış saptadılar (%14.84'ten %17.53'e, $p=0.01$) (187). Bizim çalışmamızda ise serbest PSA yüzdesi antibiyotik tedavisi sonrası 19.5 ± 7.4 'ten 22.2 ± 10.4 'e artmakla birlikte anlamlı olarak değişmedi ($p=0.1$). Bizim çalışmamızda farklı sonuç çıkma nedeni hasta gruplarının farklı olması olabilir; Lorente ve ark.'ın çalışmasında başlangıç PSA aralığı 4-20 ng/ml ve başlangıç sPSA yüzdesi daha düşük iken bizim çalışmamızda başlangıç PSA aralığı 4-10 ng/ml arasında idi. Bununla birlikte bizim çalışmamızda da sPSA yüzdesinde bir miktar artış oldu, daha geniş hasta serilerinde fark anlamlı çıkabilir.

Prostatik sekresyon ve masaj sonrası idrar kültüründe sadece bir hastada farklı antibiyotik kullanım gerekliliği ortaya çıkması bize her hastada bu incelemenin yapılmasının gereksizliğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte literatürde gram negatif bakterilerin yanında birçok hastada gram pozitif enterokoklar, corynebakterium ailesi, klamidyia trokomatis ve uroplazma urolitikum saptanmaktadır (147, 150, 138, 152). Ancak yine literatürde bakterial kronik prostatitte kinolon grubu antibiyotik tedavisi ile %75'e varan klinik başarı ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmaktadır (188). Bu nedenle daha geniş serilerde araştırmaya ihtiyaç olmakla birlikte

direk kinolon grubu antibiyotik tedavisi başlamak uygun bir seçenek olarak gözükmektedir.

Sadece EPS pozitif hastalarda kültür yapıldığında prostatik masaj incelemesi EPS pozitif hastalarda 71.5 YTL, negatif hastalarda 12.5 YTL ek maliyete neden olmaktadır. Bu nedenle her hastada prostatik masaj gerekli gözükmeyip direk antibiyotik tedavisi başlanması uygun bir seçenek olarak gözükmektedir. 3 haftalık kinolon grubu antibiyotik tedavisinin seçilen gruba göre maliyeti 60,9 YTL, 72,72 YTL veya 155.31 YTL'dir. Bu çalışmamızda her hastaya biz direk biyopsi alsa idik maliyet hasta başına 516 YTL'den tüm hastalarda toplam 24768 YTL olurken, önce antibiyotik tedavisi, sonrasında PSA 4 ng/ml üzerinde seyreden hastalardan biyopsi alındığında kullanılan antibiyotiğe bağlı olarak hasta başına ortalama 390 YTL, 403 YTL, 486 YTL'den tüm hastalarda toplam maliyet 18745 YTL, 19359 YTL veya 23323 YTL olurdu. Bu durumda biyopsi öncesi antibiyotik tedavisi vererek hem birçok hastada morbiditeden kaçınılabilir hem de toplamda % 5,8 ila % 18 arasında tasarruf sağlanabilir.

Sonuç olarak biz biyopsi öncesi PSA'sı gri zonda DRM'si normal her hastaya EPS dikkate alınmaksızın 3 haftalık kinolon grubu antibiyotik tedavisi verilmesini, tedaviden 3 hafta sonra yapılan PSA kontrolüne göre biyopsi kararı alınmasını öneriyoruz.

ÖZET ve SONUÇLAR:

PSA'sı 4-10 ng/ml arasında, DRM'de şüpheli bulgusu olmayan hastalarda prostatik inflamasyon varlığının tespiti ve prostatik inflamasyonu olan ve olmayan hastalarda 3 haftalık antibiyotik tedavisi sonrasında PSA düzeylerindeki değişiminin ve gereksiz biyopsiden kaçınma oranlarının saptanması amacıyla Eylül 2003 ile Ekim 2004 tarihleri arasında kriterlere uyan (PSA'sı 4- 10 ng/ml arasında, DRM'de şüpheli bulgusu olmayan) 48 hasta çalışmaya alındı. Prostatik sekresyonları veya prostatik masaj sonrası idrar örnekleri değerlendirilen hastalar EPS pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da 3 hafta antibiyotik tedavisi verildi, tedavi bitiminden 3 hafta sonra PSA değerleri tekrar değerlendirildi ve biyopsiyi kabul eden 38 hastadan 10 kor biyopsi alındı.

Sonuçlar:

1. DRM'si normal PSA 4 – 10 ng/ml arasında olan hastaları% 34,5'inde antibiyotik tedavisi PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düştü.
2. EPS pozitif ve negatif olan hastalar arasında PSA değişimi açısından fark saptanmadı.
3. PSA 4 ng/ml altına düşüpte biyopsi alınan hiçbir hastada prostat kanseri saptanmadı.
4. DRM'si normal PSA 4 – 10 ng/ml arasında olan hastalarda antibiyotik tedavisi sonrası biyopsi kararı alınması morbiditenin yanında toplam maliyeti de % 6.6 ila % 25 azaltmaktadır.

Biz bu veriler ışığında biyopsi öncesi PSA'sı gri zonda DRM'si normal her hastaya EPS'ye bakılmaksızın 3 haftalık kinolon grubu antibiyotik tedavisi verilmesini, tedaviden 3 hafta sonra yapılan PSA kontrolüne göre biyopsi kararı alınmasını öneriyoruz.

Kaynaklar:

- (1) Gronberg H ; Prostate cancer epidemiology. Lancet; 361: 859- 64, 2003.
- (2) Chu TM, Kawinski E, Hibi N, et al: Prostate specific antigenic domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies. J Urol, 141:152-7, 1998.
- (3) Reiter RE, deKernion JB: epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Walsh PC, et al editors. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders, vol 4; pp: 3003- 24, 2002
- (4) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. J Urol; 151: 1571- 4, 1994
- (5) Catalona Wj, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostate spesific antigen in serum as screening test for prostate cancer. N Engl J med, 324 (17): 1156- 61, 1991.
- (6) Schmid H-P, Prikler L, Sturgeon CM, et al: Diagnosis of prostate cancer- the clinical use of prostate specific antigen. EAU Update Series 1(1) 3- 8, 2003.
- (7) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med; 317: 909- 16, 1987.
- (8) Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD: Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. Prostate; 20(2): 105- 11, 1992.
- (9) Nadler RB, Humbhrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hiperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol; 154: 407- 13, 1995.

- (10) Morote J, Lopez M, Encabo G, Torres IM: effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. Eur Urol; 37: 537- 40, 2000.
- (11) Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol; 157: 1301- 04, 1997.
- (12) Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, et al: treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol; 167: 1723- 26, 2002.
- (13) Karazanashvili G, Managadze L: prostate-specific antigen value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. Eur Urol; 39: 538- 43, 2001.
- (14) Sadler TW: Medical Embryology, Williams & Wilkins Company, 1195, chapter 15, pp: 272- 312.
- (15) Gartner LP, Hiatt JL.: Color Textbook of Histology, Saunders Company, chapter 21, pp: 403- 22, 1997.
- (16) Sherwood FR, Theyer G, Steinder G, et al: Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and the luminal epithelium of the human prostate. Prostate, 18: 303- 14, 1991.
- (17) Prins GS, Birch L, Greene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology; 129: 3187- 99, 1991.
- (18) Brooks JD : anatomy of prostate : Walsh PC, et al editors. Campell's urology. Philadelphia: Saunders, vol 1; pp: 63- 5, 2002.
- (19) Hinman F Jr:Anatomy of urosurgical anatomy. Philadelphia: W.B. Saunders pp:355-378, 1993
- (20) Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate; 4: 473– 85, 1983.

- (21) McNeal JE: Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*; 12: 619– 33, 1988.
- (22) Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 368- 70, 1999.
- (23) Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*; 91: 1017- 24, 1999.
- (24) Potosky AI, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS: The role of increasing detection of prostate cancer. *JAMA*; 273: 548- 52, 1995.
- (25) Merrill RM, Stephenson RA: Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol*; 163: 503- 10, 2000.
- (26) Wingo PA, Tang T, Bolden S: Cancer Statistics, 1995. *Cancer J Clin*; 45: 8- 31, 1995.
- (27) Monroe KR, YU MC, Kolonel LN, et al: Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med*; 1: 827- 29, 1995.
- (28) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 89: 3367- 71, 1992.
- (29) Gronberg H, Xu J, Smith JR, et al: Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to hereditary prostate locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res*; 57; 4707-09, 1997.
- (30) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*; 150: 797-802, 1993.
- (31) Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al: Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*; 153: 987- 92, 1995.
- (32) Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, et al: Familial prostate cancer: A different disease? *J Urol*; 158: 2197- 201, 1997.

- (33) Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 94: 3320- 23, 1997.
- (34) Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al: A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res*; 50: 169- 73, 1990.
- (35) Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*; 88: 1118- 26, 1996.
- (36) Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS: Hormonal predictors of prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol*; 18: 847- 53, 2000.
- (37) Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al: Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res*; 58: 4497- 504, 1998.
- (38) Knoke I, Allera A, Wieacker P: Significance of the CAG repeat length in the androgen receptor gene (AR) for the transactivation function of an M780I mutant AR. *Hum Genet*; 104: 257- 61, 1999.
- (39) Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res*; 10: 1307- 11, 1990.
- (40) Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG: The role of insulin-like growth factors in prostate biology. *J Androl*; 17: 2- 4, 1996.
- (41) Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science*; 279: 563- 66, 1998.
- (42) Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al: Dairy products, calcium and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*, 74: 549-54, 2001.
- (43) Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al: Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*; 9: 559- 66, 1998.

- (44) Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al: Prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk: J Natl Cancer Inst; 94: 391- 98, 2002.
- (45) Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al: Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: Results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol; 81: 730- 34, 1998.
- (46) Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al: Prostat cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. J Natl Cancer Inst; 90: 440-46, 1998.
- (47) Yörükoğlu K; prostat kanseri patolojisi. Prostat kanseri tanı ve tedavi; 8-30, 2004.
- (48) Byar DP, Mostofi FK, Veterans Administrative Cooperative Urologic Research Groups: Carcinoma of the prostate; prognostic evaluation of certain pathologic features 208 radical prostatectomies. Cancer; 30: 5- 13, 1972.
- (49) Bostwick DG: Neoplasms of the prostate. In: Urologic Surgical Pathology. Bostwick DG, Eble JN (eds) Mosby, St. Louis; 343-422, 1997.
- (50) Bostwick DG, Grignon DJ, Hammod EH, et al: Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med; 124: 995-1000, 2000.
- (51) Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI.: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology. Nov 1; 56(5): 823- 7, 2000.
- (52) Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al: Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol; 160: 1722– 6, 1998.
- (53) Taille A, Rubin MA, Bagiella E, et al: Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? J Urol; 162: 103– 6, 1999.

- (54) Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol*; 152: 1721– 29, 1994.
- (55) Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*; 19: 873– 86, 1995.
- (56) McNeal JE, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: A pre-malignant lesion of the prostate. *Hum Pathol*; 17: 64– 71, 1986.
- (57) Weinstein MH, Epstein JI: Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) on needle biopsy. *Hum Pathol*; 24: 624– 9, 1993.
- (58) Ronnette BM, CarMichael MJ, Carter HB, Epstein JI: Does prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol*; 150: 386– 9, 1993
- (59) Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, et al: Morphometric analysis and clinical follow-up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol*; 154: 347– 51, 1995.
- (60) Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI: Predicting cancer following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*; 25: 1079– 85, 2001.
- (61) Davidson D, Bostwick D, Qian J, et al: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*; 154: 1295– 9, 1995
- (62) Gaudin PB, Epstein JI: Adenosis of the prostate: Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol*; 18: 863– 70, 1994.
- (63) Kahne H, Sharp JW, Shuman GB, et al: Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate biopsies in an independent laboratory. *Urology*; 45: 981– 6, 1995.

- (64) Vakar-Lopez F, Czerniak B, Troncso P: Atypical glands suspicious for carcinoma diagnosis in needle biopsies of prostate: A case presentation and review of the literature with emphasis on clinical outcome. *Pathol Case Rev* 8: 68- 73, 2003.
- (65) Epstein JI, Potter SR: The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 166: 402- 10, 2001.
- (66) Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG: The focus of 'atypical glands, suspicious for malignancy' in prostatic needle biopsy specimens. Incidence, histologic features and clinical follow-up of cases diagnosed in community practice. *Am J Clin Pathol*; 108: 633-40, 1997.
- (67) Epstein JI: pathology of prostatic neoplasia. Walsh PC, et al editors. *Campell's urology*. Philadelphia: Saunders, vol 4; pp: 3025-37, 2002.
- (68) Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al: Small cell carcinoma of prostate Part 1: A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*; 59: 1803– 09, 1987.
- (69) Christensen WN, Steinberg WN, Walsh PC, Epstein JI: Prostatic duct adenocarcinoma: Findings at radical prostatectomy. *Cancer*; 67: 2118– 24, 1991.
- (70) Little NA, Wiener JS, Walther PJ, et al: Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J Urol*; 149: 137– 9, 1993.
- (71) Sawczuk I, Tannenbaum M, Olsson CA, White RD: Primary transitional cell carcinoma of prostatic periurethral ducts. *Urology*; 25: 339– 43, 1985.
- (72) Venable DD, Hastings D, Misra RP: Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol*; 130: 980-5, 1983.
- (73) Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ: Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg*, 189: 488- 92, 1979.

- (74) Grayhack JJ, Grayhack JT: Clinical dilemmas and problems in assessing prostatic metastases: the scientific challenge. *Adv Exp Med Biol*, 324: 1-5, 1992.
- (75) Schaberg J, Gainor BJ: A profile of metastatic carcinoma of spine. *Spine*, 10: 19- 20, 1985.
- (76) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*; 161: 835- 9, 1999.
- (77) Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 90:1817-23, 1998.
- (78) Carter HB, Partin AW : diagnosis and staging of prostate cancer in: Walsh PC, et al editors. *Campbell's urology*. Philadelphia: Saunders, vol 4, p.3055-79, 2002.
- (79) McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology*; 45: 729- 44 , 1995.
- (80) Lilja H: A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*; 76: 1899- 903, 1985.
- (81) Huber PR, Mattarelli G, Strittmatter B, et al: In vivo and in vitro complex formation of prostate specific antigen with alpha-1-anti-chymotrypsin. *Prostate* 27: 166- 75, 1995.
- (82) Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*; 139: 766-72, 1988.
- (83) Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, et al: Clearance rate of serum free- and total-PSA following radical prostatectomy. *Prostate Supp*; 7: 35- 9, 1996.

- (84) Ploch NR, Brawer MK: How to use prostate antigen. Urology (suppl), 43: 27-35, 1994.
- (85) Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA: Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. J Urol; 153:111-4, 1995.
- (86) Shirbiny AM, Nilson T, Pawar HN: Serum prostate specific antigen: Hourly changes 24 hours compared with prostatic acid phosphates. Urology; 35: 88- 92, 1990.
- (87) Oesterling JE: Review Article: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol; 145: 907- 23, 1991.
- (88) Gretzer MB, Partin AW : PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. Eur Urol Supp; 1(6): 21-27, 2002.
- (89) Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al: The effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of the prostate specific antigen concentration. Urology; 42: 276- 86, 1993.
- (90) Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasoundography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol, 147: 810- 4, 1992.
- (91) Tchetgen MB, Oesterling JE: The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on the serum prostate specific antigen concentration. Urol Clin North Am, 24: 283- 91, 1997.
- (92) Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology; 47: 511- 6, 1996.
- (93) Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. J Urol; 148:83- 6, 1992
- (94) Hagood PG, Parra RO, Rauscher JA: Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. J Urol; 152: 2043- 5, 1994.

- (95) Guess HA, Heyse JF, Gornley GJ, et al: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hiperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *Urol Clin North Am*; 20: 627- 36, 1993.
- (96) Schifman RB, Ahman FR, Elvich A, et al: Analytic and physiological characteristics of postate specific antigen and prostatic acid phosphates in serum compared. *Chil Chem*, 33:2086-91, 1987.
- (97) Antenor JAV, Han M, Roehl KA, et al: relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol*; 172: 90- 3, 2004
- (98) Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al : Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 94: 981-990, 2002
- (99) Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ: Influence of patient age on the serum prostate specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*, 20:671-80, 1993.
- (100) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigen in a community- based population of healty men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA*, 270:860-4, 1993.
- (101) Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol*, 152:2031-6, 1994.
- (102) Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al: Prostate spesific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol*, 43: 601-606, 1997
- (103) Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 51: 222-226, 1991.

- (104) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA, 279:1542,1998.
- (105) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, 274:1214,1995
- (106) Pannek J, Marks LS, Pearson JD, et al: Influence of finasteride on free and total prostate specific antigen levels in men with benign prostate hyperplasia: J Urol, 159:449, 1998
- (107) Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al: Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology, 52: 372-378, 1998
- (108) Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, et al: Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology, 60 (Suppl): 4-9, 2002.
- (109) Lein M, Jung K, Petras T, et al: Comparison of the clinical validity of free prostate specific antigen, alpha 1-antichymotrypsin bound prostate specific antigen in prostate cancer diagnosis. Eur Urol, 39: 57-64, 2001
- (110) Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al: Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. Urology, 64: 274-276, 2003.
- (111) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 267:2215-20, 1992.
- (112) Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA: Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific

- antigen in patients with untreated as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 71: 2031-2040, 1993
- (113) Clements JA: The glandular kallikrein family of enzymes: Tissue-specific expression and hormonal regulation. *Endocr Rev*;10:393, 1989
 - (114) Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ: Primary structure of a human glandular kallikrein gene. *DNA*;6:429, 1987
 - (115) Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al: Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urol*, 53: 939-44, 1999.
 - (116) Becker C, Piironen T, Petterson K, et al: Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total PSA in serum from a population of men with PSA levels 3 ng/ml or greater. *Urology*, 55: 694-9, 2000.
 - (117) Magklara A, Scorilas A, Catalona WJ, et al: The combination of human glandular kallikrein and free prostate-specific antigen (PSA) enhances discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in patients with moderately increased total PSA. *Clin Chem*, 45(11):1960-6, 1999.
 - (118) Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M: Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol*;59:273-279, 1968
 - (119) Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, et al: Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion-guided biopsies. *Eur Urol*, 1,6(Suppl): 28-34, 2002
 - (120) Melchior SW, Brawer MK. Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. *J Clin Ultrasound*, 24:463-471, 1996.
 - (121) Stamey TA. Making most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45: 2-12, 1995
 - (122) Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA: Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in

- the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. J Nucl Med 1991;32:1713.
- (123) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol; 142:71-74 1989
 - (124) Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al: Prospektive evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol, 166: 1679-83, 2001
 - (125) Chen ME, Johnston DA, Tang K, et al: Detailed mapping of prostate carcinoma foci. Biopsy strategy implications. Cancer 2000; 89: 1800-9
 - (126) Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, et al: Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. J Urol; 158: 1886, 1997.
 - (127) Manseck A, Guhr K, Hugosson J, et al: Morbidity and discomfort of ten core biopsy of prostate evaluated by questionnaire. Urol Int 2001; 66: 197-200
 - (128) Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology, 43(1): 11-21, 1994
 - (129) Mazal PR, Haitel A, Windischberger C, et al: Spatial distribution of prostate cancers undetected on initial needle biopsies. Eur Urol; 39: 662-8, 2001.
 - (130) Eskiçorapçı SY, Baydar DE, Akbal C, et al: An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. Eur Urol, 45: 444-9, 2004.
 - (131) Rodriguez LV, Terris MK: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol 1998;160:2115–2120
 - (132) Silber PR, Rommel FM, Agusta VE, et al: Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol, 157 (6): 2199-200, 1997

- (133) İnal G, Yazıcı S, Adsan Ö, et al: Periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: the Ankara Numune experience. *Urol Int* 71: 165-7, 2003.
- (134) Adsan Ö, İnal G, Özdoğan L, Kaygısız O, et al: Unilateral pudendal nerve blockade for relief of all pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 64(3): 528-531, 2004.
- (135) McNaughton-Collins M, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: Results of a national survey of physician visits. *Urology*;53:921–5, 1999.
- (136) Robertson C, Boyle P, Mazzetta C, et al: The healthcare burden of prostatitis: The Urepik study. *Eur Urol*;37(Suppl 2):46, 2000.
- (137) Nickel JC, Downey J, Young I, et al: Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*;84:976–81, 1999.
- (138) Nickel JC: prostatitis and related conditions : Walsh PC, et al editors. *Campell's urology*. Philadelphia: Saunders, vol 1, p.603-630, 2002.
- (139) Eyre RC, Aaronson AG, Weinstein BJ: Palisading granulomas of the prostate associated with prior prostatic surgery. *J Urol*;136:121–2, 1986.
- (140) Lafontaine PD, Middleman BR, Graham SD Jr, Sanders WH: Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesicular BCG therapy. *Urology*;49:363–6, 1997.
- (141) Saw KC, Hartfall WG, Rowe RCG: Tuberculous prostatitis: Nodularity may simulate malignancy. *Br J Urol*;72:249, 1993.
- (142) Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, et al: A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology*;49:809–21, 1997.
- (143) Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al: Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection*;19:119–125, 1991.

- (144) Andreu A, Stapleton AE, Fennell C, et al: Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. J Infect Dis;176:464–9, 1997.
- (145) Correll I, Agace W, Klemm P, et al: Type-1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci U S A;93:9827–32, 1996.
- (146) Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M: Bacterial biofilms: Influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother;33:31–41, 1994.
- (147) Bergman B: On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection;22(Suppl 1):22, 1994.
- (148) Domingue GJ: Cryptic bacterial infection in chronic prostatitis: Diagnostic and therapeutic implications. Curr Opin Urol;8:45–49, 1998.
- (149) Domingue GJ, Human LG, Hellstrom WJ: Hidden microorganisms in "abacterial" prostatitis/prostatodynia. J Urol;157:243,1997.
- (150) Tanner MA, Shoskes DE, Shahed A, Pace NR: Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "non-bacterial" prostatitis. J Clin Microbiol;37:1863–70,1999.
- (151) Krieger JN, Jacobs R, Ross SO: Detecting urethral and prostatic inflammation in patients with chronic prostatitis. Urology 2000;55:186–92.
- (152) Isaacs JT: Ureaplasma urealyticum in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol;72:918–21, 1993.
- (153) Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, et al: Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum. Urol Int;51:129–32, 1993.
- (154) Szoke I, Torok L, D'Osa E, et al: The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. Int J Androl;21:163–8, 1998.

- (155) Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ: Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol*;152:2063–65, 1994
- (156) Blacklock NJ: The anatomy of the prostate: Relationship with prostatic infection. *Infection*;19:111–4, 1991
- (157) Persson BE, Ronquist G: Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol*;155:958-60, 1996.
- (158) Ludwig M, Weidner W, Schroeder-Printzen I, et al: Transrectal prostatic sonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia. *Br J Urol*;73:664–8, 1994.
- (159) Fowler JEJ, Mariano M: Longitudinal studies of prostatic fluid immunoglobulin in men with bacterial prostatitis. *J Urol*;131:363–9, 1984.
- (160) Alexander RB, Brady F, Ponniah S: Autoimmune prostatitis: Evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology*;50:893–9, 1997.
- (161) Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or prostatodynia? *J Urol*;120:266, 1978.
- (162) Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*;282:236–7, 1999. veyá Campell 610
- (163) Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJJ, et al: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: Development and validation of a new outcome measure. *J Urol*;162:369–75, 1999.
- (164) Nickel JC: The Pre and Post Massage Test (PPMT): A simple screen for prostatitis. *Tech Urol*;3:38–43, 1997.
- (165) Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W: Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage—a means to diagnose chronic

prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome.
Urology;55:175–7, 2000

- (166) Kaplan SA, Ikeguchie F, Santarosa RP, et al: Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology;47:836–9, 1996.
- (167) Mayo ME, Ross SO, Krieger JN: Few patients with "chronic prostatitis" have significant bladder outlet obstruction. Urology;52:417–21, 1998.
- (168) Granados EA, Riley G, Salvador J, Vincent J: Prostatic abscess: Diagnosis and treatment. J Urol;148:80–2, 1992.
- (169) Naber KJ, Madsen PO: Antibiotics: Basic concepts. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, , pp 83–94, 1999.
- (170) Nickel JC: Prostatitis: Evolving management strategies. Urol Clin North Am;26:743–751, 1999.
- (171) Nickel JC, Gittleman M, Malek G, et al: Effects of rofecoxib in patients with chronic nonbacterial prostatitis: A placebo controlled pilot study. J Urol;165(Suppl):27, 2001. .
- (172) Yoshimura T, Kurita C, Usami E, et al: Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Chemotherapy;42:459–64, 1996.
- (173) Bjerklund Johansen T, Gruneberg RN, Guibert J, et al: The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. Eur Urol;34:457–66, 1998.
- (174) Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, et al: Interleukin IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. J Urol;164:214–218, 2000.
- (175) Canale D, Scaricabarozzi I, Giorgi P: Use of a novel non-steroid anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. Andrologia;25:163–6, 1993.
- (176) Nickel JC, Johnston B, Downey J, et al: Pentosanpolysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain

- syndrome category IIIA): A prospective multicenter clinical trial. *Urology*;56:413–417, 2000.
- (177) Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K, et al. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol*, 80: 84-90, 1997.
 - (178) Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD: Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate*.;20(2):105-11, 1992.
 - (179) Schatteman PHF, Hoekx L, Wyndaele JJ, et al: Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis. *Eur Urol*; 37: 404-12, 1999.
 - (180) Carver BS, Caleb BB, Williams BJ, Venable DD: the prevalence of men with national institutes of health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol*; 169: 589-91, 2003.
 - (181) Kwak C, Ku JH, Kim T, et al: Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology*; 62: 854-9, 2003.
 - (182) Lee JC, Muller CH, Rothman I, et al: prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol*; 169: 584-8, 2003
 - (183) Potts JM: prospective identification of national institutes of health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol*; 164: 1550- 3, 2000.
 - (184) Stancik I, Lüftenegger W, Klimpfinger M, et al: Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol*; 46(6): 760-4, 2004.
 - (185) Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, et al: The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol*; 159(4): 1234-7, 1998

- (186) Jung K, Meyer A, Lein M, et al: Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol*; 159(5): 1595-8, 1998
- (187) Lorente JA, Arango O, Bielsa O, et al: Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers*;17 (2): 84- 9, 2002.
- (188) Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al: Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*; 62(3):537-41, 2003.