



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
ROLOğİ KLİNİğİ

**Prostat Spesifik Antijen Yüksekliği Nedeniyle Ampirik
Antibiyotik Tedavisi Verilen Hastalarda Prostat
Biyopsisi Sonuçlarına Göre Sistemik İnflamatuvar
Belirteçlerin Diagnostik nemi**

Dr. Erdem SOBACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ**

**Prostat Spesifik Antijen Yükseklđi Nedeniyle Ampirik
Antibiyotik Tedavisi Verilen Hastalarda Prostat
Biyopsisi Sonuçlarına Göre Sistemik İnflamatuvar
Belirteçlerin Diagnostik nemi**

Dr. Erdem SOBACI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. ner ODABAŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
KISALTMA LİSTESİ	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ	3
2.2. PROSTATIN NÖROVASKÜLER YAPISI	4
2.3. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ	5
2.4. PROSTAT HİSTOLOJİSİ	5
2.5. PROSTAT FİZYOLOJİSİ	5
2.6. PROSTAT HASTALIKLARI	6
2.6.1. Benign Prostat Hiperplazisi	6
2.6.2. Prostatitler	6
2.6.3. Prostat Kanseri	8
2.6.3.1. Epidemiyoloji	8
2.6.3.2. Etyoloji	8
2.6.3.3. Tanısal Değerlendirme	9
2.6.3.4. Prostat Kanserinde Evreleme	11
2.6.3.5. PSA Yüksekliğinde Ampirik Antibiyotik Kullanımı	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. DEĞERLENDİRME	17
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	19
4.1. GRUP 1: PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olanlar	19
4.2. GRUP 2: PSA değeri 10-20 ng/ml arasında olanlar	24
4.3. GRUP 3: PSA değeri 20 ng/ml ve üzerinde olanlar	25
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	33
8. ÖZGEÇMİŞ	40

9. EKLER	42
EK 1. AKADEMİK KURUL ONAY FORMU	42
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	43



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve bu tezi hazırlamamda bilgi ve tecrübesi ile büyük katkıları olan tez danışmanım, Klinik ve İdari Sorumlumuz Prof. Dr. Öner ODABAŞ'a.

Klinikte çok şey öğrendiğim ve daha öğreneceğimi düşündüğüm değerli ağabeylerim Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU'na, Op. Dr. Sedat TAŞTEMUR'a, Op. Dr. Yusuf KASAP'a,

Asistanlığım boyunca tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Cankon GERMİYANOĞLU'na, Prof. Dr. Cavit CEYLAN'a, Doç. Dr. Zeki Ender GÜNEŞ'e, Doç. Dr. Özdem Levent ÖZDAL'a,

Tez hazırlama sürecinde desteklerini esirgemeyen Dr. Mustafa KARAASLAN'a ve asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım başta Op. Dr. Kenan Yiğit YILDIZ, Dr. Bilgi İŞLER, Dr. Hamza KARAMAN, Dr. Çağlar SARIOĞLU, Dr. Mecit ÇELİK olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Servis, poliklinik ve ameliyathanede özveriyle çalışan başta Yücel AKTAŞ, Orhan GÜLEÇ, Birsen GÜNEŞ, Metin ÖÇALAN, Şükran YULA, Musa AKIL, Şerife ŞAHİN olmak üzere tüm hemşire ve sağlık personellerimize,

Son olarak her zaman karşılıksız sevgi ve destekleri ile yanımda olan anneme ve babama, sevgili eşim Beyza SOBACI'ya ve oğlum Poyraz SOBACI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Erdem SOBACI

KISALTMA LİSTESİ

PK: Prostat kanseri

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

BPH: Benign prostat hiperplazisi

TRUS: Transrektal ultrasonografi

SİB: Sistemik inflamatuvar belirteçler

AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru

LYM: Lenfosit

NEU: Nötrofil

PLT: Platelet

MONO: Monosit

EOS: Eozinofil

NLR: Nötrofil/ lenfosit oranı

PLR: Platelet/ lenfosit oranı

MLR: Monosit/ lenfosit oranı

ELR: Eozinofil/ lenfosit oranı

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

GS: Gleason Skoru

AbÖ: Antibiyotik öncesi

AbS: Antibiyotik sonrası

KP: Kronik prostatit



ÖZET

Amaç: Prostat kanseri (PK) taraması için prostat spesifik antijen(PSA) kullanılmaktadır, ancak PSA kansere değil, organa spesifik bir antijendir. Bu nedenle PK taraması için yeni testlere ihtiyaç duyulmaktadır ve malign durumlarda popülarite kazanan sistemik inflamatuvar belirteçler(SIB) kanser olgularında son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Prostat kanserinde de bu inflamatuvar süreç etyolojide ve patogeneizde tartışılmaktadır. Biz bu tez çalışmasında PK şüphesi ile ampirik antibiyotik kullandıktan sonra transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılmış olan hastalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerin patoloji sonucuyla ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014-Aralık2018 tarihleri arasında prostat spesifik antijen(PSA) yüksekliği nedeniyle ampirik antibiyotik verilmiş ve ardından TRUS eşliğinde biyopsi alınmış hastalar PSA değerlerine göre 4-10ng/ml arasında olanlar(Grup 1), 10-20ng/ml arasında olanlar (Grup 2), 20 ng/ml üzeride olanlar (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu gruplarda SIB 'in benign ve malign hastalarla ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza PSA Grup 1'de 155(%64.6), Grup 2'de 50(%20.8), Grup 3'te 35(14.6) hasta olmak üzere 240 hasta dahil edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş 66.5 yıl (50-80 yaş arasında) olarak bulundu. Patolojik değerlendirmeye göre 120 (%50) hasta PK, 60 (%25) hasta BPH, 60 (%25) hasta kronik prostatit tanısı almıştı.

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde Grup 1'de benign patolojiler ve PK karşılaştırıldığında antibiyotik kullanımı sonrası NLR ve PLR arasındaki fark istatistiksel anlamlı idi. Benign grupta NLR 2.31 ± 1.24 , PK grubunda NLR 3.13 ± 2.86 olup p: 0.048 , benign grupta PLR 119.12 ± 45.99 , PK grubunda PLR 143.02 ± 68.4 , p: 0.012 bulundu. Ancak bu fark, antibiyotik kullanımı ile benign gruptaki NLR ve PLR düşüşüne değil, malign gruptaki NLR ve PLR artışına bağlı idi. Nitekim Antibiyotik kulanımı öncesi ve sonrası benign gruptaki NLR ve PLR değişimi

istatistiksel olarak anlamsız iken (NLR için p:0.66 , PLR için p:0.1), bu değişim malign grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (NLR için p:0.04 , PLR için p:0.001)

Malign patolojilerin Gleason skoruna göre kıyaslanmasında; Gleason skor (GS) 6 ve GS 7-10 (orta ve yüksek riskli grup) karşılaştırıldığında antibiyotik kullanımı sonrası NLR ve PLR grupları arasındaki fark anlamlıydı. GS 6 grubunda NLR 2.64 ± 2.84 , GS 7-10 grubunda NLR 3.85 ± 2.79 , p:0.004 değerinde anlamlı iken, GS 6 grubunda PLR 127.92 ± 66.25 , GS 7-10 grubunda PLR 165.06 ± 66.75 , p:0.014 olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasındaki NLR ve PLR farklılıkları, antibiyotik kullanımı sonrasında GS 7-10 grubundaki yükseliş nedeniyle oluşmuştur (NLR için p:0.005, PLR için p:0.001) Nitekim GS 6 grubunda antibiyotik öncesi ve sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir (NLR için p:0.756, PLR için p:0.31).

Ayrıca antibiyotik öncesi benign prostat hiperplazili (BPH) ve Kronik prostatitli (KP) hastalar karşılaştırıldığında PSA değerleri arasındaki fark anlamlıydı. BPH grubunda PSA 6.49 ± 2.92 , KP grubunda PSA 7.68 ± 3.46 , p:0.003.

Sonuç: PK taramasında PSA halen altın standart yöntem olsa da yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, NLR ve PLR antibiyotik kullanımı sonrasında PSA 4-10 ng/ml arası değerde benign ve malign gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca bu belirteçler GS 6 ile GS 7-10 arası olan gruplar arasında da anlamlı olarak farklıdır. Bulgular bu belirteçlerin PK tanısında ve gradei öngörmede önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, Prostat biyopsisi, Nötrofil/lenfosit oranı, Platelet/lenfosit oranı

ABSTRACT

Objective: Prostate specific antigen (PSA) is used for screening prostate cancer (PC), but PSA is an organ-specific antigen, not cancer specific. Therefore, new tests are needed for PC screening and systemic inflammatory markers (SIM), which have gained popularity in malignant conditions, are frequently used in cancer cases in recent years. This inflammatory process is also discussed in prostate cancer's etiology and pathogenesis. In this thesis study!, we investigated the relationship between systemic inflammatory markers and pathology outcome in patients suspected PC who underwent prostate biopsy with transrectal ultrasonography (TRUS) after using empirical antibiotics.

Materials and Methods: Patients who were given empirical antibiotics due to increased prostate specific antigen (PSA) between January 2014 and December 2018, and who were subsequently biopsied with TRUS grouped according to their PSA values which those 4-10 ng/ml (Group 1), those between 10-20ng / ml (Group 2) and those above 20 ng / ml (Group 3). In these groups, the relationship of SIM with benign and malignant patients was evaluated.

Results: Our study included 240 patients, including 155 (64.6%) patients in PSA Group 1, 50 (20.8%) patients in Group 2, and 35 (14.6) patients in Group 3. When all patients were evaluated, the mean age was found to be 66.5 years (between 50-80 years old). According to the pathological evaluation, 120 (50%) patients were diagnosed with PC, 60 (25%) patients with BPH, and 60 (25%) patients with chronic prostatitis.

When these results were evaluated, when benign pathologies and PC were compared in Group 1, the difference between NLR and PLR after antibiotic use was statistically significant. The NLR was 2.31 ± 1.24 in the benign group, 3.13 ± 2.86 in the PK group, $p: 0.048$, PLR 119.12 ± 45.99 in the benign group, and 143.02 ± 68.4 in the PK group, $p: 0.012$. However, this difference was due to the increase in NLR and PLR in the malignant group after using antibiotics, not the decrease in NLR and PLR in the benign group. As a matter of fact, while the change in NLR and PLR in the benign group before and after antibiotic use was statistically insignificant ($p: 0.66$ for

NLR, p: 0.1 for PLR), this change was found to be statistically significant in the malignant group (p: 0.04 for NLR, p: 0.001 for PLR).)

In comparison of malignant pathologies according to Gleason score; When the Gleason score (GS) 6 and GS 7-10 (medium and high risk group) were compared, the difference between the NLR and PLR groups after antibiotic use was significant. While NLR in GS 6 group was 2.64 ± 2.84 , in GS 7-10 group NLR was 3.85 ± 2.79 , p: 0.004, while PLR in GS 6 group was 127.92 ± 66.25 , in GS 7-10 group PLR was 165.06 ± 66.75 , p: 0.014. Differences in NLR and PLR between the groups occurred due to the increase in the GS 7-10 group after antibiotic use (p: 0.005 for NLR, p: 0.001 for PLR) As a matter of fact, the values before and after antibiotics in the GS 6 group were not statistically significant (p: 0.756 for NLR. P: 0.31 for PLR).

In addition, when patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis (KP) were compared before antibiotics, the difference between PSA values was significant. PSA 6.49 ± 2.92 in BPH group, PSA 7.68 ± 3.46 in KP group, p: 0.003.

Conclusion: Although PSA is still the gold standard method in PC screening, new markers are needed. In our study, after the use of antibiotics, a significant NLR and PLR difference was found between benign and malignant groups with PSA values between 4-10 ng / ml. In addition, these markers are significantly different between the GS 6 and GS 7-10 groups. The findings suggest that these markers may be important in the diagnosis of PC and in predicting grade.

Keywords: Prostate cancer, Prostate biopsy, Neutrophil / lymphocyte ratio, Platelet / lymphocyte ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri(PK) dünya genelinde tanı alan en sık dördüncü, erkeklerde en sık ikinci ve yaşlı erkeklerde ise en sık görülen solid organ tümörüdür.[1, 2]. Yaşam boyunca her sekiz erkekten birinde PK'ne yakalanma riski mevcuttur[3].

PK genel olarak erken dönemde semptomsuz seyrettiği için dünya genelinde tanı almamış hasta sayısının, tanı almış hasta sayısından fazla olduğu düşünülmektedir. Toplumda PK erken tanısı hastalığa bağlı sağ kalımı arttırmaktadır[4]. Bu nedenle dünya genelinde PK için risk faktörü saptanmasa bile 50 yaş üzerinde erkeklerde rutin kanser taraması önerilmektedir[5].

PK taraması için parmakla rektal muayeneye(PRM) ek olarak 1980'li yılların sonundan itibaren prostat spesifik antijen(PSA) kullanılmaya başlanmıştır[6]. Ancak serum PSA düzeyi organa özgü belirteç olduğu için sadece malign durumlarda artmaz; sağlıklı bireylerde de yaş, etnik köken, prostat volümü gibi değişkenlere bağlı değişiklik gösterebilir. Özellikle benign durumlarda(prostatit, benign prostat hiperplazisi), travmada, transüretal girişimler gibi durumlarda da artış gösterebilir[7]. Bu nedenle serum PSA yüksekliğine neden olan benign ve inflamatuvar hastalıklarda gereksiz transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi kararı verilmektedir[8]. Bu nedenle biyopsi kararında PSA yüksekliğinin yanında ek testler ve ampirik antibiyotik kullanımı gibi yöntemler kullanılmıştır[9, 10]. Karazanashvili ve ark.yaptığı bir çalışmada antibiyotik tedavisi ile PSA düşüşü sağlanarak PK ve benign patolojilerin ayrımında yardımcı olunabileceği ortaya koyulmuştur. Antibiyotik tedavisi sonrası %57,6 hastada PSA'nın normal değerlere gerilediği ve bu hastalarda biyopsi oranının %46,7 azaldığı bildirilmiştir[11]. Ancak Avrupa Üroloji Derneği tarafından sadece semptomatik hastalarda, rekürren idrar yolu enfeksiyonu mevcut olan hastalarda rutin antibiyotik kullanımı önerilmektedir[12]. PSA yüksekliği olan asemptomatik hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmemekle birlikte oluşmuş bir fikir birliği yoktur.

Bu konudaki birçok çalışmada görüldüğü gibi inflamasyon ve kanser arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Prostat kanseri özelinde malign durumlar

inflamasyon yapacağı gibi; inflamasyonun da malignite riskini (5.2 kat) arttırdığı düşünülmektedir[13]. Özellikle inflamasyon seyrinde gelişen oksidatif olaylar ve otoimmünite, hücrel strese bağlı kontrolsüz çoğalma yaparak PK'ne neden olduğu düşünülmektedir. Oluşan bu hücrel stresle lenfosit sayısında düşüş, nötrofil sayısında artışı kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca birçok solid organ tümöründe aynı mekanizma düşünülerek sistemik inflamatuvar belirteçler (SİB) kullanılmaktadır[14-18]. Bu testlerin maliyetinin düşük olması, kolay çalışılabilir olması büyük avantajdır.

Bu çalışmada ürologları klinik pratiğinde kararsız bırakan bir konu olan PK taramasında serum PSA yüksekliği olan (PRM normal) hastaları; retrospektif olarak değerlendirdik. Rutin ampirik antibiyotik uygulaması yaptığımız dönemde, kriterleri uygun olanlar hastaları belirleyip çalışmamıza dahil ettik. Amacımız PSA yüksekliğinin bir dönem yaygın olarak kullanılan ancak günümüzde terkedilen ampirik antibiyotik kullanımının sistemik inflamatuvar belirteçler (SİB) olan nötrofil/ lenfosit oranı (NLR), platelet/ lenfosit oranı (PLR), monosit/ lenfosit oranı (MLR), eozinofil/ lenfosit oranı (ELR) üzerine etkilerini değerlendirmektir. Bu değerlerdeki değişimlerin tanısal önemini, TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsi patolojileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Sonuç olarak organa özgü bir antijen olan PSA'nın PK tanısı için yapılan TRUS eşliğinde biyopsi kararında bazı durumlarda yanıtıcı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada PSA'nın yanında, ampirik antibiyotik kullanımına bağlı SİB'lerdeki değişiminin tanısal etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

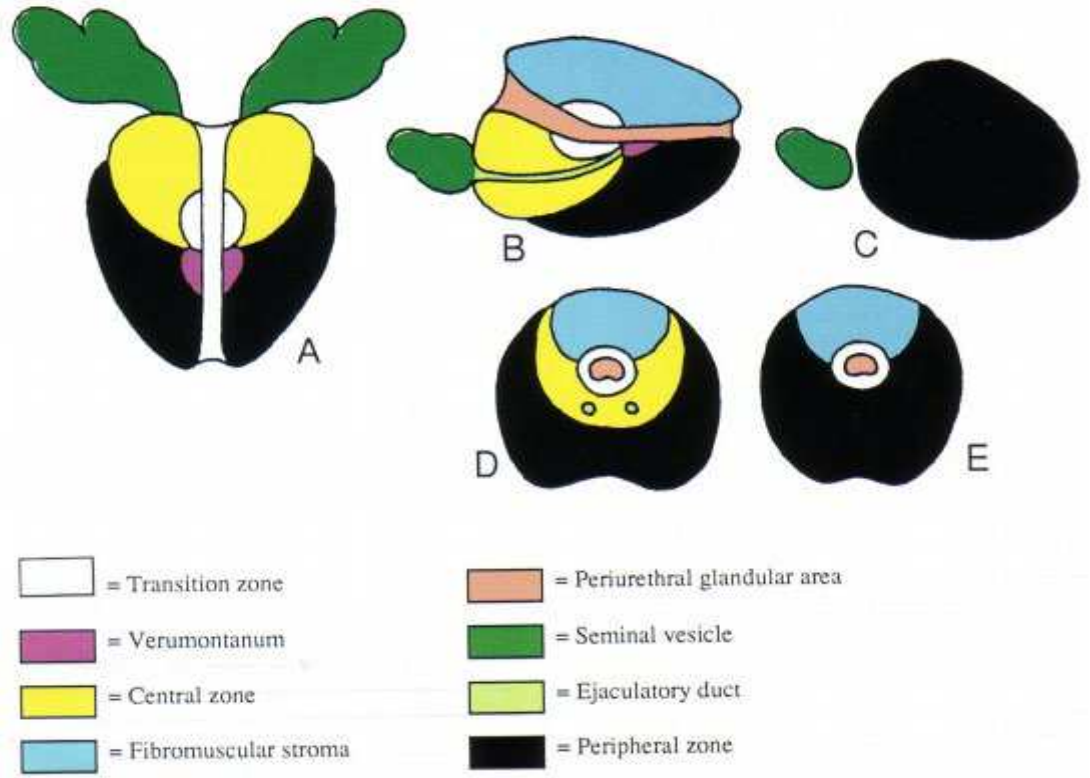
2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat bezi erkek genitelyasının en büyük aksesuar bezidir. Şekil olarak ovoid yapıdadır ve uzunluğu 3 cm, eni 4 cm, kalınlığı 2 cm'dir. Genç erişkin sağlıklı bireylerde ortalama 20 gr ağırlığa sahiptir. 4 adet yüzü vardır. Anterior yüzü simfizis pubise bağlıdır ve bu yüzde santorini pleksusu olarak adlandırılan yaygın damar ağı bulunur[19]. İki adet olan infralateral yüzleri sağ ve solda endopelvik fascia ve levator ani kasları ile ilişkilidir. Posterior yüzü rektum komşuluğundadır ve buradan Denonvillier's fasiaıyla ayrılır. Bu fascia prostat kanserinin posterior yayılımını engelleyen bariyerdir[20]. PRM ile prostat anüsten yaklaşık 4 cm'den palpe edilir. Prostat düz kas, kollajen ve elastinden oluşan kapsülle sarılıdır ve bu yapı posterior ve lateralde 0.5mm kalınlığındadır. Ancak anteriorda ise gerçek bir kapsül yapısı yoktur ve üretral sfinkter kasları ile çevrilidir[21].

Prostat glanduler ve stromal olarak çeşitli bölgelere ayrılmıştır. Stromal kısımda anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter bulunur. Glandüler kısım ise santral, periferal ve transizyonel zona ayrılır[22](Şekil1).

Periferal zon prostatın glandüler dokusunun %70'lik kısmını oluşturur. PK %70 oranda bu zonda gelişir. Transizyonel zon %5-10'lik kısmını oluşturur ve fonksiyonel olarak en önemli zondur. BPH bu zondan kaynaklanır ve PK %25 bu zonda görülür. Santral zon ise %25'lik kısmını oluşturur ve bu zonda%1-5 arası malignite gelişme ihtimali vardır[23]. Anterior fibromusküler tabaka ise prostatın yaklaşık üçte birini oluşturan stromal yapıdır. Prostatın ön yüzünü kaplar ve nadir PK invazyonu izlenir.



Şekil 1. Prostat zonal anatomisi

2.2. PROSTATIN NÖROVASKÜLER YAPISI

Prostatın büyük kısmı internal iliak arterin dalı olan inferior vesical arterden beslenir. İnferior vezikal arter üreter alt uç ve seminal veziküllere dalını verdikten sonra bu arterler 2 dala ayrılır ve prostata saat 1- 5 ve 11-7 hizasında seyrederek. Bu arterler kavernoöz sinirler ve venöz yapılarla birlikte prostatın posterolaterinde nörovasküler ağı oluşturur ve pelvik diaframda sonlanırlar. Ayrıca A. pudendalis interna ve a.rectalis media'da prostatın beslenmesine katkıda bulunur[24].

Prostatik venöz drenaj ise prostatik pleksusla önce santorini pleksusuna devamında da internal ilak vene olur. Ayrıca prostatik pleksus Batson pleksusu(vertebra çevresinde) ile bağlantılıdır ve bu ilişki sayesinde PK'de vertebral metastazlarda görülür[25].

Prostatın sinir inervasyonu pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifler içeren kavernoöz sinirle olur. Sempatik lifler düz kas ve stromayı inerve ederken, parasempatik lifler sekresyonu sağlayan glandüler dokuları inerve eder[26].

Prostatın lenfatik drenajı glandüler zonlara göre farklı bölgelere ayrılarak periprostatik ağa olur. Süperior alan eksternal iliak len nodlarına, lateral alanlar hipogastrik ve obturatuvar lenf nodlarına, posterior alan ise presakral lenf nodlarına drene olur[27].

2.3. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Prostat gelişimi, antenatal gelişimin 8-12. haftaları arasında human koryonik gonodotropin hormon etkisiyle salgılanan testosteron ile başlar. Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden gelişirken, çevre mezenkimal dokudan da prostat stroması ve kas bölümü gelişir. Puberteye kadar dinlenme safhasında olan prostat dokusu puberte sonrası büyümeye başlar[28]

2.4. PROSTAT HİSTOLOJİSİ

Prostat fibromusküler stroma ve bu dokuyla iç içe geçmiş glandüler epitelyal yapılardan oluşur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden stromal yapılar ile ayrılmıştır. Yaklaşık 25 adet ekskretuar kanal bulunur ve glandüler yapılar bu kanallarla verumontanum ve mesane boynu arasındaki alanda prostatik üretra tabanına açılırlar[29]. Fibromusküler stroma prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. En yaygın anterior alanda bulunur ve androjen reseptörü içerirler.

2.5. PROSTAT FİZYOLOJİSİ

Prostatın temel fonksiyonu ejakülasyon sonrası spermlerin beslenmesi ve korunması için gerekli seminal salgıyı üretmektir. Semen %60'ı seminal veziküllerden,%20'si prostattan, geri kalan kısım ise duktus deferens ve bulboüretral bezler tarafından üretilir[30].

Prostat sıvısı süt görünümünde alkali yapıdadır. Bu alkali özellik ovumu dölmek için önemlidir. Çünkü vajen salgısı asidik özelliktedir ve bu salgı spermlerin kadın genital sisteminde canlı kalmasını sağlar. Prostat sıvısı su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, PSA, seminal plazmin, kalsiyum sitrat, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen içerir[28].

2.6. PROSTAT HASTALIKLARI

2.6.1. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik olarak prostatın transizyonel zonundaki periüretral alanda stromal ve epitelyal hücrelerin benign olarak artışına bağlı büyümedir[31]. BPH erkeklerde ilerleyen yaş ile birlikte alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en sık nedenidir. Yapılan çalışmalarda AÜSS'nin 60 yaş üstü erkeklerde %40-60 oranında izlendiği saptanmıştır[32].

BPH etyolojisi tam anlamıyla hala açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak etyolojide birçok neden ortaya atılmıştır. İleri yaş, fonksiyonel testis varlığı, genetik yatkınlık, cinsel aktivite en çok üzerinde durulan konulardır, ancak hiçbirisi tek başına bu karmaşık süreci açıklayamamıştır.[33].

BPH'da klinik patofizyolojik olarak üretra üzerine bası etkisiyle fiziksel olarak "statik komponent" ve stromadaki düz kas tonusu artışı ile "dinamik komponent" mesane çıkım obstrüksiyonuna yani AÜSS'ye neden olur. Bu semptomlar da depolama ve boşaltım semptomları olarak karşımıza çıkar[34].

AÜSS ile başvuran erkeklerde Avrupa Üroloji Derneği (EUA) klavuzuna göre yaklaşım belirlenmiştir. Mutlak yapılması gerekenler: ayrıntılı anamnez, PRM , tam idrar tahlili, postvoiding idrar miktarı, serum kreatinin, PSA ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) şeklindedir. Bunların yanında klinik gereklilik halinde işeme günlüğü, üroflowmetri, üriner ultrasonografi, ürodinami gibi testlerde opsiyonel olarak yapılabilir[35].

Hafif ve orta düzeyde semptomatik olan yaşam kalitesi çok etkilenmemiş hastalarda aktif izlem ve takip yapılabilir. Ancak yaşam kalitesi bozulmuş veya ağır semptomatik hastalarda tedavi medikal ve cerrahi olarak düzenlenir[36].

2.6.2. Prostatitler

Prostatitler patolojik tanım olarak prostat dokusu içinde inflamatuvar hücre atışı ile seyreden hastalıktır. Ancak bu terim prostatın akut bakteriyel enfeksiyonundan, birçok nedene bağlı olarak oluşan prostatın ağrılı sendromuna kadar geniş bir inflamatuvar hastalık yelpazesi içerir. Tüm yaş gruplarında %8-14 oranında görülürken

50 yaş altında prevalans %11.5 iken 50 yaş üstü erkeklerde %8.5 olarak saptanmıştır. Yani 50 yaş altı bireylerde AÜSS'ye en sık nedeniyken, 50 yaş üstünde yerini BPH ve PK'ya bırakır[37, 38].

Prostatitlerin tanısında ilk olarak 1968 yılında Meares ve Stamey tarafından alt üriner sistem infeksiyonlarının lokalizasyonu için 4 tüp testi tanımlanmış daha sonra 1974 yılında Drach ve ark. tarafından geleneksel sınıflama revize edilmiştir[39, 40]. Ancak bu sınıflamaya göre verilen tedavilerin yetersiz kalması ve kronik nonbakteriyal prostatitlerin ve prostadinilerin etyolojilerinde yaşanan sıkıntılar nedeniyle 1998 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur[38] (Tablo 1).

Tablo 1. NIH Prostatit Sınıflandırması

Kategori	Tanım
I (akut bakteriyel prostatit)	Prostatın akut enfeksiyonu
II (kronik bakteriyel prostatit)	Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonu
III (Kronik nonbakteriyel prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu)	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS):Standart yöntemlerle prostat içinde üropatojen bir bakteri olmadan kronik ürogenital ağrı olması
IIIA (İnflamatuvar)	Prostat masajı sonrası idrar sedimentinde, semende ya da prostat sekresyonunda belirgin lökosit bulunması
IIIB (Non-inflamatuvar)	Prostat masajı sonrası prostat sekresyonu, sediment ya da semende lökosit bulunmaması
IV (Asemptomatik inflamatuvar prostatit)	Herhangi bir yakınması olmayanlarda infertilite ya da prostat kanseri araştırması için yapılan incelemelerde semende ya da prostatik histolojik örneklerde lökosit veya bakteri bulunması

Kanıtlanabilir bir enfeksiyon ajanı olmasa da prostattaki inflamasyon oranı %20'nin üzerine çıktığında, buna bağlı olarak PSA yükselişinin olabildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunda PSA düşüşünü sağlamak amacıyla antibiyotik tedavisi kullanımı önerilen bir seçenek olabilir[41, 42].

2.6.3. Prostat Kanseri

2.6.3.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri (PK) dünya genelinde erkekler arasında en sık tanı konulan ikinci, kansere bağılı ölümlerin ise en sık beşinci nedenidir[43]. 1980'lerin sonunda PSA'nın rutin tarama testi olarak kullanılmaya başlanmasıyla dünya genelinde PK insidansında ve erken dönem tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca PK görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde tarama testleri daha fazla uygulandığı için daha fazladır. Yine coğrafi olarak Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırklı olanlara göre siktir[44]. 2020'de 1.414.259 yeni olgu tespit edilmiştir ve 2020'de 375.304 ölüme (erkeklerde kanserin neden olduğu tüm ölümlerin %3,8'i) neden olmuştur[45].

2.6.3.2. Etiyoloji

Prostat kanserinin etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve birçok etiolojik neden sorumlu tutulmuştur. Bunlar çevresel ve genetik nedenlerdir.

Yaş, etioloji için en önemli etkenlerdendir. Ortalama tanı yaşı 66 ve 68 olan çalışmalar mevcuttur ve genelde PK tanılarının çoğu 65 yaş ve üzerinde görülürken sadece %2'lik bir kesim 50 yaş altında görülür[46].

Etnik köken de etiolojide önemli bir faktördür. Afrika kökenli Amerikalılar da ve siyahi ırkta erken yaşta daha agresif PK saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur[47].

Aile öyküsü, prostat kanseri gelişimi için bir diğer faktör olduğu düşünülmektedir. Prostat kanseri olan hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında PK saptanma insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak herediter geçiş %9 oranında saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, herediter geçişli PK tanısı için en az 3 veya daha fazla akrabada ya da 55 yaş altında en az 2 akrabada PK tanısı saptanması gerekmektedir[48].

Hormonal faktörler de etyolojide suçlanmıştır. Androjenler prostatın gelişimi ve epitel maturasyonu için gereklidir. Uzun süre androjen maruziyeti, prostatta hücre gelişimini arttırdığı ve hücre apoptozisini inhibe ettiği izlenmiştir. Bu nedenle androjenlerin PK gelişiminde etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca puberte öncesi kastre olan bireylerde PK izlenmemesi ve PK tanısı alan hastalarda kastrasyon sonrası regresyon izlenmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir[49, 50]. Östrojenin prostat gelişimi üzerine gonadal ve hipotalamo-hipofizer aks üzerinden negatif feed back etkisi vardır. Bu nedenle de östrojenin PK gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir[51].

Birçok kanser gelişiminde olduğu gibi PK etyolojisinde inflamasyon ve enfeksiyon da düşünülmüştür. Dünya üzerindeki tüm kanserlerin yaklaşık %20'sinde inflamatuvar süreç suçlanmıştır. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde %26 iken gelişmiş ülkelerde %8'dir[52]. Enfeksiyon sonrası hasar gören doku lokalizasyonunda kronik inflamasyon oluşur ve burada kontrolsüz hücrel hiperproliferasyon görülebilir. Buna bağlı birçok solid organda kronik enfeksiyona sekonder kanser gelişimi olduğu düşünülmüştür[23, 53]. PK etyolojisinde spesifik enfeksiyöz bir etken izole edilememiştir ancak yine yapılan çalışmalarda prostata gelişen inflamatuvar süreç erken dönemde hastalığın gelişimine ya da ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir[54].

Paul Ehrlich yaptığı çalışmalarda yirminci yüzyıl ortalarına kadar; immün sistem ve karsinogenez arasındaki bağlantıları negatif yönde değerlendirmiştir, ancak 1950'lerden sonra gelişen immünoloji alanı ile birlikte düşünceleri değiştirecek gelişmeler saptanmış ve inflamatuvar sürecin karsinogeneze neden olacağı hatta tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınan yapılar olduğu düşünülmüştür[55]. İnflamatuvar süreçte meydana gelen oksidatif strese karşı oluşan hücrel savunmalarında prostat kanseri etyolojisinde etkin rolü olduğu düşünülmektedir[56].

Son yıllarda inflamasyon ve prostat kanseri ilişkisi ile yapılan birçok çalışmada görüldüğü gibi PK'nın tanı ve takibinde sistemik inflamatuvar belirteçler önem kazanmıştır[57, 58].

2.6.3.3. Tanısal Değerlendirme

Kanser taramalarında amaç toplumda belirli oranın üzerinde görülen ve tanı için standardize verilerin olduğu hastalıklarda, erken tanı, tedavi ile hastalığa bağlı sekel ve ölümü engelleyip hastaların hayat kalitesini arttırmaktır. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda PK taraması erkek toplumu için önemlidir[59].

Güncel çalışmalarda 50 yaş üzeri, PK aile öyküsü olan 45 yaş üstü ve Afro-Amerika kökenli 40 yaş üzerindeki erkekler PK için yüksek risk taşıdığından tarama programına alınmalıdırlar[60-62]. Ancak yapılan birçok geniş kapsamlı çalışmada yaşam beklentisi 15 yılın altında bireylerde taramanın gereksiz oluşu ortaya çıkmıştır[63].

Taramada önerilen, risk grubuna dahil edilen hastalarda gerekli bilgilendirme sonrası yapılan serum PSA değerleri ve PRM'dir[64]. PRM'nin PK tanısında duyarlılığı %60'lardadır ve tek başına önerilmemektedir. Tek başına PSA bakılan hastalarda bu oran artmaktadır ancak birlikte kullanıldıkları zaman daha fazla kanser vakası yakalandığı için rutin pratikte taramada birlikte kullanılmak avantaj sağlayacaktır. Yine TRUS ile prostata hipoeoik alan izlenmesi yol gösterici olabilir ancak gerekli durumlar dışında rutin pratikte önerilmemektedir[65].

Parmakla Rektal Muayene: PSA tarama için kullanıma girmeden önce PK için tek başına kullanılıyordu. Tek başına taramada etkinliği düşüktü ve bu nedenle tanı konulduğunda ileri evre ya da semptomatik hastalar saptanıyordu. Özellikle periferik zon yerleşimli 2 mm'den büyük lezyonları saptamada daha duyarlıdır. Ayrıca yapılan bir çalışmada PSA değeri yaşa göre normal aralıkta olup %18 hastada PRM'ye göre biyopsi kararı verilmiştir[65, 66].

Prostat Spesifik Antijen: PSA organa spesifik bir antijendir. Malign durumlarda artabileceği gibi, benign ve enfeksiyöz süreçlerde de arttığını göz önünde bulundurmalıdır. PSA 1970'lerin sonunda prostattan izole edilmiş ve 1980'lerde PK için belirteç olarak kullanılmış ve 1986'da FDA onayı almıştır[6, 67]. EAU prostat kanseri klavuzuna göre; normal PSA eşik değeri yoktur. Ancak genç erkekler de 2.5-3 ng/mL PSA değerinin normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiştir[68]. 60 yaş üstü popülasyon da gereksiz invaziv işlem yapılmasını diye yaşa bağlı PSA değer aralıkları standardize edilmiştir[69](Tablo2).

Tablo 2.Yaşa Göre PSA

Yaş	PSA(ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
70-79	0-6.5

Bu tablodaki değerlerin standardize edilmesinde PSA spesifitesi %95 olarak bulunmuştur. Ancak yine de özellikle 70 yaş altındaki hastaların yaşam beklentisi süresi uzun olduğundan gözden kaçırılacak PK tanısı bu referans aralıklarının en önemli açığıdır[69].

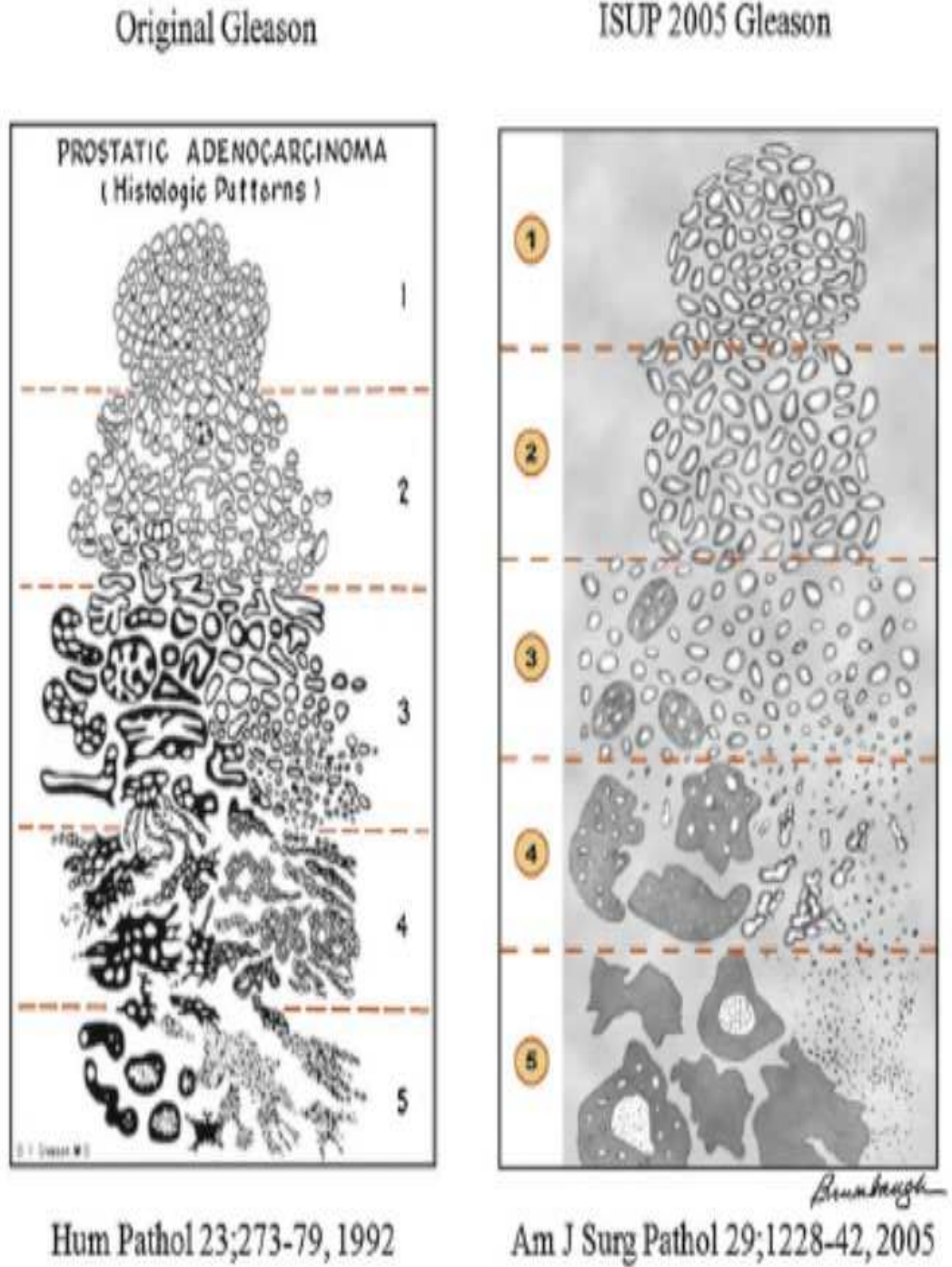
Prostat Biyopsisi: Kesin histopatolojik tanı için gereklidir. TRUS eşliğinde rutin önerilmektedir. Biyopsi kararı verirken multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Değerlendirmede; yaş, aile öyküsü, risk faktörleri, serum PSA değerleri, şüpheli PRM olması ve ya eğer varsa görüntüleme yöntemlerine bakılır. Tek PSA değeri yanıltıcı olacağından birkaç hafta sonra tekrarlanıp biyopsi kararı verilmelidir[70, 71].

Biyopsi alınırken periferik zonun her bölgesinden örnek alınması önemlidir. Ayrıca TRUS ile şüpheli alan saptanırsa o bölgeden ayrıca örnek alınmalıdır. Biyopsi yaparken prostatın sağından soluna, apeksinden bazise kadar alınmalıdır. Rutin olarak 10-12 kor biyopsi örneklenmesi önerilmektedir[70].

2.6.3.4. Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanseri tanısı ancak biyopsi sonrası histopatolojik olarak konulur. Prostatın malign lezyonlarının %90'ı adenokarsinomdur ve bunun yanında düşük oranda duktal, nöroendokrin, küçük hücreli ve yüzük hücreli tümörlerde görülebilir[72]. Adenokanserlerde tümörün evresini saptamak için ise Gleason Grade'lemesi altın standarttır[73]. Bu gradeleme hücre topluluklarının temel görünümüne dayanır. En az farklılaşan 1 den en undiferansiye olan grade 5'e kadar beş adet paterni bulunur. 1966'dan beri kullanılan bu skorlama istemi birçok modifikasyon geçirmiştir. En önemlileri 2005 ve en son halen kullanılmakta olan 2014 yılında Uluslar Arası Üroloji Derneği (ISUP) tarafından güncellenmiştir ve ISUP gradesi olarak 2014 yılından itibaren değerlendirmeye alınmıştır [74] (Tablo 3). Histopatolojik

olarak gleason skoru gleason skorumdaki en sık görülen iki paternin toplamı ile bulunur. Burada 2 ve 10 arasında hesap yapılır ve klinik anlamlı olarak 6 ve üstü skorlar kabul görülür[75] (Şekil 2)



Şekil 2. Gleason ve 2005 Modifiye Gleason Skorum Sistemi Şeması

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Tablo 3. 2014 ISUP Gradeleri (EAU 2020)

T - Birincil Tümör (evre yalnızca dijital rektal muayeneye [DRE] dayalı)	
TX	Birincil tümör değerlendirilemez
T0	Birincil tümör kanıtı yok
T1	Klinik olarak aşikar olmayan tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun% 5 veya daha azında tümör tesadüfi histolojik bulgu
T1b	Rezeke edilen dokunun% 5'inden fazlasında tümör tesadüfi histolojik bulgu
T1c	İğne biyopsisi ile tanımlanan tümör (örn. Prostata özgü antijen [PSA] yükselmesi nedeniyle)
T2	Prostatla sınırlı ve palpe edilebilen tümör
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya daha azını içerir
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını içerir, ancak her iki lobu tutmaz
T2c	Tümör her iki lobu da içerir
T3	Tümör prostat kapsülü boyunca uzanır
T3a	Ekstrakapsüler uzatma (tek taraflı veya iki taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül (ler) i işgal eder
T4	Tümör sabittir veya seminal veziküller dışındaki bitişik yapıları işgal eder: dış sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvik duvar
N - Bölgesel (pelvik) Lenf Düğümleri ¹	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
M - Uzak Metastaz ²	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri
M1b	Kemik (ler)
M1c	Diğer site (ler)

Tablo 4. Protat Kanseri TNM evrelemesi (EAU 2020)

D'Amico ve ark. 1988 yılında cerrahi sonrası biyokimyasal nüks açısından risk gruplarını değerlendirmişler; TNM evresi, Gleason Skoru ve preoperatif PSA değerine göre düşük orta ve yüksek risk gruplarını oluşturdular (Tablo 5)[76].

Tablo 5. Prostat Kanseri biyokimyasal nüks risk grupları (EAU2020)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

2.6.3.5. PSA Yüksekliğinde Ampirik Antibiyotik Kullanımı

Semptomatik bir üriner sistem enfeksiyonu olmasa da prostatta yer alan inflamasyonun yaklaşık %20'lere çıktığını ve buna bağlı olarak bir PSA yükselişinin olabildiği gösterilmiştir[41, 77]. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, iyi seçilmiş hasta grubunda PSA düşüşünü sağlamak amacıyla ampirik antibiyotik tedavisi kullanımı önerilen bir tedavi seçeneğidir[42, 78, 79].

Bir çalışmada, antibiyotik kullanımı sonrası PSA değeri 0-10 ng/ml olan 1539 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların hepsine TRUS eşliğinde biyopsi yapılmış. %0,2'de PK, %9'da BPH, %2'de prostatit ile birlikte BPH ve %87,6 hastadada prostata yönelik herhangi bir histopatolojik bulgu saptanamamıştır. Bir diğer çalışmada antibiyotik tedavisi sonrası %57,6 hastada PSA'nın normal değerlere gerilediği ve bu hastalarda biyopsi oranının %46,7 azaldığı bildirilmiştir. Yani antibiyotik tedavisi ile PSA düşüşü sağlanarak malign ve benign patolojilerin ayrımında kullanılabileceği düşünülmüş ve PSA yüksekliği saptanan hasta grubunda PSA değer değişiminin kullanılmasının PK tanısında duyarlılığının %85, özgülüğünün %96 olduğu belirtilmiştir [11, 80].

Ancak PSA yüksekliğinde ampirik antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası enfeksiyon ve antibiyotik direnci gibi potansiyel yan etkilere neden olmaktadır[81]. Bir çalışmada ise 3 haftalık siprofloksasin kullanımı sonrası biyopsi yapılan hasta grubunda daha yüksek oranda sepsisin geliştiği tespit edilmiştir[82].

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, gereksiz yapılan biyopsilerin getirdiği morbidite ve mortalite yükünün önemine son yıllarda daha çok dikkat çekilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi sonrası elde edilen PSA değerine göre seçilecek olan hasta popülasyonuna yapılan TRUS biyopsinin pozitif prediktif değerinin arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarihli, E2-21-226 nolu etik kurulu onayı alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2014 ve Aralık 2018 tarihleri arasında prostat biyopsisi alınan 928 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların tamamı 41-87 yaş arasındaydı ve tamamında şüpheli PRM bulgusu ya da 4 ng/ml üzerinde serum PSA yüksekliği mevcuttu. Hastaların bir kısmına şüpheli PSA yüksekliği nedeniyle ampirik antibiyotik verildiği tespit edildi. Ampirik antibiyotik öncesi ve sonrası (biyopsi öncesi) hastaların tamamına idrar analizi, idrar kültürü, serum PSA ve tam kan sayımı yapılmış. Çalışmamıza ampirik antibiyotik kullanımı olan, PSA 4 ve üzeri 50-80 yaş arasındaki kriterleri sağlayan 240 hasta dahil edildi. Aktif üriner sistem enfeksiyonu, semptomatik olan, ek malignite öyküsü, geçirilmiş prostat cerrahisi olan, eşik eden romatolojik ve hematolojik hastalığı olan hastalar, çoklu biyopsi alınan hastalar ve biyopsi öncesi ampirik antibiyotik kullanılmamış hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

Hasta hazırlığı ve biyopsi uygulanması ile ilgili bilgiler

Araştırmaya katılan gruptaki tüm hastalara PSA yüksekliği saptanması üzerine ciprofloksasin po. 2*500 mg 14 günlük tedavisi başlanmış ve tedavi sonrası 15. gün kan parametreleri tekrarlanıp, biyopsi sonrası 5 gün daha antibiyotik profilaksisine devam edilmiş. Hastalara biyopsiden 2 saat önce rektal temizlik amaçlı lavman uygulaması yapılmış. Hastaların tamamından ilgili hekim tarafından aydınlatılmış onam alınmış.

Biyopsi işleminde hastalar sol lateral dekübit pozisyonuna alınmış. İşlem öncesi TRUS probuna lidokainli jel uygulanıp hastalara lidokain hidroklorür ile periprostatik blokaj yapılmış ve anestezi etki için 10-15 dk beklenmiş. Biyopsi tabancasında tek kullanımlık olan 18 gauge iğnesi kullanılmış. Prostat sağ ve sol lobundan apeks orta ve bazis olmak üzere 6+6 12 kor prostat biyopsisi yapılmış, gerekli durumlarda lezyona yönelik kor örnekleme eklenmiş.

İşlem sonrası ortalama 2 saat müşahade odasında takip edilen hastalara işleme bağlı olarak bir miktar hematokezya, hematospermi ve hematüri olabileceği anlatılmış ve 10 gün sonra patoloji sonucu ile poliklinik kontrolü önerilerek taburculuğu yapılmış. Genel durum bozukluğu, ateş, hematüri, hematokezya, hematosperminin artması durumunda acil servise başvurusu önerilmiştir.

3.1. DEĞERLENDİRME

Araştırmaya dahil edilen hastalar biyopsi öncesi PSA değerlerine göre; 3 gruba ayrıldı. Grup 1: PSA 4-10 ng/ml arasında olan, Grup 2: PSA 10-20 ng/ml arasında olan, Grup 3: PSA 20 ve üzeri olan hastalardan oluşturuldu. Daha sonra oluşturulan bu üç grup kendi içerisinde patoloji sonucundaki histopatolojiye (BPH+ Kronik Prostatit+ gleason Skoru) göre 4 gruba ayrıldı. Grup 0: benign patolojiler (BPH+Kronik Prostatit), Grup 1: Gleason skoru (GS) 6 olan, Grup 2: GS 7 olan ve Grup 3: GS 8-10 arasında olan hastalardan oluşturuldu. Alt gruplardaki hastalar kendi içlerinde; demografik özellikleri, Antibiyotik öncesi (AbÖ) ve antibiyotik sonrası (AbS) ayrı ayrı olmak üzere; serum PSA değeri, lenfosit, nötrofil, platelet, eozinofil, monosit sayıları, NLR, PLR, ELR, MLR oranları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Ayrıca PSA değerine göre oluşturulan Grup 1 'deki hastalar; benign ve malign 2 gruba ayrıldı. Yine aynı grupta(PSA Grup 1) benign patolojiler; histopatolojide sadece BPH olması ve histopatolojiye kronik prostatit eşlik etmesi olarak 2 gruba ayrıldı. Oluşturulan bu gruplarda AbÖ ve AbS serum PSA değerleri, NLR, PLR, ELR, MLR oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Istatistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama \pm SS ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak değerlendirildi. Normallik analizinin bir sonucu olarak, gruplar arasında karşılaştırmalı analiz için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Tekrarlanan ölçüm analizlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız

gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Antibiyotik kullanım sonrası maligniteyi öngörmeye kullanılabilecek NLR, MLR ve PLR'nin kestirim değeri için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğri analizi yapıldı. En iyi kestirim değeri Youden Index'e göre belirlendi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmamıza PSA Grup 1’de 155(%64.6), Grup 2’de 50(%20.8), Grup 3’te 35(14.6) hasta olmak üzere 240 hasta dahil edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş 66.5 yıl (50-80 yaş arasında) olarak bulundu. Patolojik değerlendirmeye göre 120 (%50) hasta PK, 60 (%25) hasta BPH, 60 (%25) kronik prostatit tanısı almıştı. Tüm hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	median(min-max)
Yaş	66,5 (50 - 80)
AbÖ PSA	7,78 (4,05 - 319,41)
AbS PSA	8,05 (3,96 - 386,42)
AbÖ PLT	235,5 (24 - 442)
AbS PLT	228,5 (77 - 657)
AbÖ NEU	4,43 (1,41 - 13,1)
AbS NEU	4,41 (1 - 10,7)
AbÖ LYM	2 (0,5 - 4)
AbS LYM	2 (0,59 - 4,34)
AbÖ MONO	0,58 (0,1 - 1,6)
AbS MONO	0,56 (0,23 - 1,4)
AbÖ EOS	0,16 (0 - 1,05)
AbS EOS	0,15 (0 - 1,69)
AbÖ NLR	2,23 (0,81 - 21,8)
AbÖ PLR	112,79 (8,57 - 428)
AbÖ ELR	0,07 (0 - 0,56)
AbÖ MLR	0,26 (0,11 - 1,14)
AbS NLR	2,12 (0,56 - 17,67)
AbS PLR	117,1 (49,52 - 628,33)
AbS ELR	0,08 (0 - 0,78)
AbS MLR	0,27 (0,12 - 1,17)

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PLT: Platelet, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, EOS: eozinofil, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

4.1. GRUP 1: PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olanlar

Bu grupta 155 hasta değerlendirildi ve bu hastaların ortalama yaşı 66.75 yıl olarak bulundu. Bu grup kendi içerisinde 3 farklı subgrupta istatistiksel olarak değerlendirildi.

Grup 1 benign patolojik incelemeye göre BPH tanılı 48 (%50) hasta ve kronik prostatit tanılı 48 (%50) hasta olmak üzere toplam 96 hasta 2 subgruba ayrıldı. Bu iki subgrupta yaş, AbS PSA, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS NLR, AbS PLR AbS ELR, AbS MLR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, AbÖ PSA ve kronik prostatit grubu içinde AbÖ-AbS PSA değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur($p:0,003$) , ($p<0.001$). (Tablo7, Tablo8)

Tablo 7. PSA 4-10 arası BPH ve kronik prostatit arası PSA ve SIB'lerin ilişkisi

	BPH	Kronik Prostatit	P
AbÖ PSA	6,49 ± 2,92	7,68 ± 3,46	0,003
AbÖ NLR	2,32 ± 0,99	2,37 ± 1,87	0,11
AbÖ PLR	115,81 ± 35,32	112,36 ± 47,35	0,17
AbÖ ELR	0,1 ± 0,09	0,08 ± 0,06	0,67
AbÖ MLR	0,29 ± 0,13	0,31 ± 0,18	0,94
AbS PSA	6,47 ± 1,7	6,17 ± 1,66	0,75
AbS NLR	2,45 ± 1,36	2,16 ± 1,09	0,18
AbS PLR	124,78 ± 49,47	113,46 ± 42	0,14
AbS ELR	0,09 ± 0,11	0,08 ± 0,05	0,78
AbS MLR	0,31 ± 0,16	0,3 ± 0,13	0,8

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Tablo 8. PSA 4-10 arası antibiyotik öncesi ve sonrası BPH ve Kronik prostatit patolojilerin PSA ve SIB değişim istatistiği

	P	
	BPH	Kronik prostatit
AbS PSA - AbÖ PSA	0,931	<0,001
AbS NLR - AbÖ NLR	0,918	0,637
AbS PLR - AbÖ PLR	0,156	0,389
AbS ELR - AbÖ ELR	0,611	0,991
AbS MLR - AbÖ MLR	0,31	0,959

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Grup 1 patolojik tanıya göre malign tanılı 59 (%38) hasta ve benign tanılı 96 (%62) hastalar olarak 2 subgruba ayrıldı. Bu iki subgrupta yaş, AbÖ PSA, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS ELR, AbS MLR arasında istatistiksel olarak

anlamli ilişki bulunmazken, AbS PSA, AbS NLR ve AbS PLR arasin-da, benign grupta AbÖ-Abs PSA değişimi ve malign grupta AbÖ-Abs NLR değişimi AbÖ-Abs PLR değişimi arasin-da istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmuştur (p:0,008), (p:0.048), (p:0.012), (p:0.006), (p:0.04), (p:0.001). (Tablo9,Tablo10)

Tablo 9: PSA 4-10 arası malign ve benign patolojiler arası PSA ve SIB'lerin karşılaştırılması

	Benign	Malign	p
AbÖ PSA	7,08 ± 3,21	6,87 ± 3,24	0,68
AbS PSA	6,09 ± 1,62	6,75 ± 1,73	0,008
AbÖ NLR	2,35 ± 1,48	2,5 ± 1,64	0,51
AbÖ PLR	114,09 ± 41,59	123,04 ± 56,65	0,25
AbÖ ELR	0,09 ± 0,08	0,09 ± 0,09	0,49
AbÖ MLR	0,3 ± 0,16	0,31 ± 0,17	0,99
AbS NLR	2,31 ± 1,24	3,13 ± 2,86	0,048
AbS PLR	119,12 ± 45,99	143,02 ± 68,4	0,012
AbS ELR	0,09 ± 0,09	0,09 ± 0,08	0,51
AbS MLR	0,3 ± 0,14	0,34 ± 0,21	0,7

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Tablo 10. PSA 4-10 arası antibiyotik öncesi ve sonrası malign ve benign patolojilerin PSA ve SIB değişim istatistiği

	P değeri	
	Benign	Malign
AbS PSA - AbÖ PSA	0,006	0,175
AbS NLR - AbÖ NLR	0,66	0,04
AbS PLR - AbÖ PLR	0,1	0,001
AbS ELR – AbÖ ELR	0,737	0,94
AbS MLR – AbÖ MLR	0,461	0,26

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Grup 1 histopatolojik olarak subgruplara ayrıldığında; Grup 0: 96 (%61.9) benign hasta Grup 1: 35 (%22.6) GS 6 olan hasta, Grup 2: 16 (%10.3) GS 7 olan hasta ve Grup 3: 8 (%5.2) GS 8-10 arasin-da olan hasta saptandı. Bu alt gruplar arasin-da yaş, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS ELR, arasin-da istatistiksel olarak anlamli ilişki bulunmazken, AbS NLR AbS PLR ve AbS MLR arasin-da istatistiksel olarak

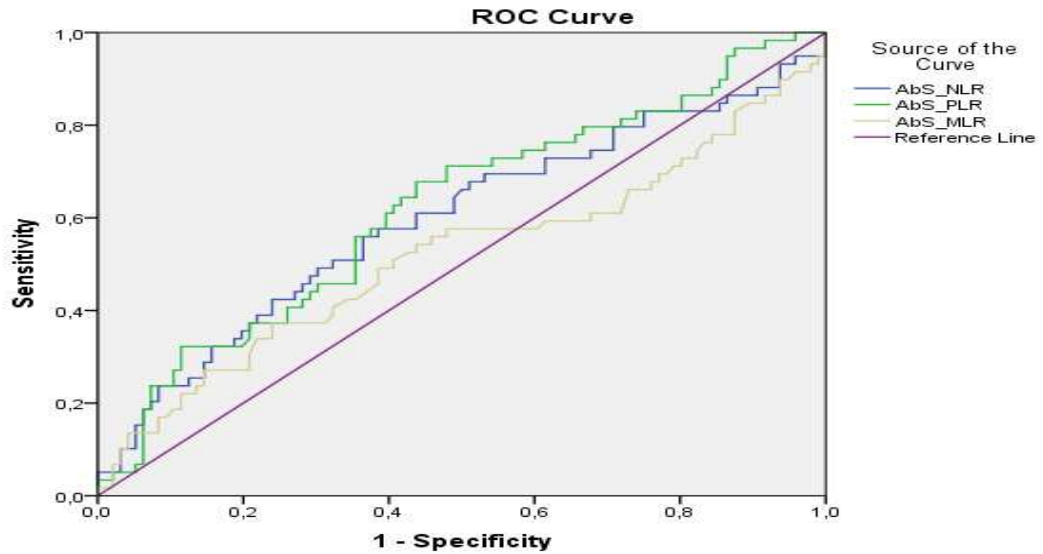
değerlerde artış yönünde anlamlı farklılık bulunmuştur(p:0.001), (p:0.005), (p:0.026). (Tablo11)

Ayrıca AbS NLR ve AbS PLR maligniteyi öngörme kestirim değeri için Youden İndeksine göre ROC analizi yapılmıştır ve AbS NLR'nin sensitivitesi %57, spesifitesi %61.5 AbS PLR'nin sensitivitesi %61, spesifitesi %60.4 olarak bulunmuştur. (Şekil3, Tablo12).

Tablo 11. PSA 4-10 arası grupta Histopatolojiye göre Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerinin karşılaştırılması

	0	1	2	3	p
Yaş	66 (50 - 80)	66 (51 - 78)	64,5 (50 - 74)	72 (62 - 79)	,300
AbÖ NLR	1,92 (0,81 - 11,75)	2,04 (0,89 - 10,17)	2,11 (0,96 - 3,53)	2,56 (1,58 - 5,64)	,400
AbÖ PLR	104,31 (55,67 - 272,5)	121,88 (8,57 - 391,25)	102,88 (71,12 - 212)	122,69 (66,39 - 235,56)	0,4
AbÖ ELR	0,07 (0 - 0,56)	0,06 (0 - 0,46)	0,07 (0 - 0,14)	0,1 (0,07 - 0,22)	0,07
AbÖ MLR	0,26 (0,11 - 1)	0,25 (0,13 - 0,8)	0,25 (0,11 - 0,77)	0,33 (0,25 - 0,75)	0,1
AbS NLR	1,97 (0,97 - 8,2)	2,04 (0,56 - 17,67)	2,55 (0,92 - 11,56)	4,26 (2,22 - 12,31)	0,001
AbS PLR	108,66 (54,31 - 302,7)	116,67 (65,48 - 466,67)	132,82 (83,85 - 234,02)	167,74 (98,29 - 342,37)	0,005
AbS ELR	0,07 (0 - 0,78)	0,08 (0 - 0,55)	0,07 (0 - 0,19)	0,1 (0,02 - 0,24)	0,48
AbS MLR	0,25 (0,13 - 1)	0,24 (0,12 - 1,17)	0,29 (0,17 - 0,78)	0,5 (0,22 - 0,79)	0,026

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit



* AbS: Antibiyotik sonrası, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Tablo 12. Antibiyotik sonrası NLR, PLR ve MLR'nin ROC analizi

	AUC	P	sensitivite	Spesifite	kestirim değeri
AbS NLR	0,59	0,048	0,57	0,615	2,2227
AbS PLR	0,62	0,012	0,61	0,604	114,846
AbS MLR	0,52	0,703			

* AbS: Antibiyotik sonrası, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Grup 1 patolojik tanıya göre malign hastalar Gleason skora göre 2 subgruba ayrıldı. Subgrup 1'de Gleason Skor (GS) 6-35 (%59) olan hasta ve subgrup 2'de GS 7-10 arasında olan 24 (%41) hasta tespit edildi. Bu iki subgrupta yaş, AbÖ PSA, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS ELR, arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken; AbS NLR, AbS PLR ve AbS MLR arasında, GS 7-10 arasında olan subgrupta grupta AbÖ-AbS NLR değişimi ve AbÖ-AbS PLR değişimi arasında istatistiksel olarak artış yönünde anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.004), (p:0.014), (p:0.019), (p:0.005), (p<0.001) (Tablo13,Tablo14).

Tablo 13. PSA 4-10 arası grupta Gleason Subgruba göre PSA ve Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerinin karşılaştırılması

	GS 6	GS 7-10 Arası	p
AbÖ PSA	6,74 ± 3,2	7,07 ± 3,35	0,769
AbS PSA	6,56 ± 1,6	7,02 ± 1,89	0,507
AbÖ NLR	2,62 ± 1,92	2,33 ± 1,12	0,963
AbÖ PLR	124,49 ± 64,74	120,92 ± 43,45	0,769
AbÖ ELR	0,09 ± 0,1	0,09 ± 0,06	0,257
AbÖ MLR	0,3 ± 0,16	0,33 ± 0,18	0,211
AbS NLR	2,64 ± 2,84	3,85 ± 2,79	0,004
AbS PLR	127,92 ± 66,25	165,06 ± 66,75	0,014
AbS ELR	0,09 ± 0,09	0,09 ± 0,06	0,468
AbS MLR	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,019

*GS: Gleason Skor, AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

Tablo 14. PSA 4-10 arası antibiyotik öncesi ve sonrası Gleason Subgruba'a göre PSA ve SIB değişim istatistiği

	p	
	GS 6	GS 7-10 Arası
AbS PSA - AbÖ PSA	0,404	0,346
AbS NLR - AbÖ NLR	0,756	0,005
AbS PLR - AbÖ PLR	0,31	<0,001
AbS ELR – AbÖ ELR	0,7	0,864
AbS MLR – AbÖ MLR	0,566	0,094

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, PSA: Prostat Spesifik Antijen, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

4.2. GRUP 2: PSA değeri 10-20 ng/ml arasında olanlar

Bu grupta 50 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 68 olarak hesaplandı. Grup 2 histopatolojik olarak subgruplara ayrıldığında; Grup 0: 20(%40) benign hasta Grup 1: 11 (%22) GS 6 olan hasta, Grup 2: 9 (%18) GS 7 olan hasta ve Grup 3: 10 (%20) GS 8-10 arasında olan hasta saptandı. Bu grupta, alt gruplar arasında yaş, AbÖ PSA, AbS PSA, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS NLR, AbS PLR ve AbS MLR, arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, AbS ELR'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.03). (Tablo15)

Tablo 15: PSA 10-20 arası Histopatolojiye göre Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerinin karşılaştırılması

	0	1	2	3	p
Yaş	67,5 (53 - 80)	69 (61 - 80)	66 (58 - 79)	69,5 (65 - 79)	,800
AbÖ NLR	2,28 (1,09 - 18,71)	2,65 (1,38 - 5,53)	2,41 (1,33 - 3,71)	3,98 (1,28 - 8,1)	,100
AbÖ PLR	120,93 (77,5 - 357,14)	126,5 (70,48 - 243,8)	125,13 (75,91 - 343,33)	147,67 (88,16 - 263,04)	0,82
AbÖ ELR	0,09 (0 - 0,23)	0,08 (0,03 - 0,16)	0,09 (0,02 - 0,2)	0,06 (0 - 0,29)	0,59
AbÖMLR	0,29 (0,11 - 1,14)	0,3 (0,21 - 0,67)	0,25 (0,2 - 0,67)	0,3 (0,18 - 0,86)	0,7
AbS NLR	1,91 (1,06 - 4,48)	1,85 (1,24 - 4,2)	1,87 (1 - 3,16)	3,58 (1,33 - 11,38)	0,18
AbS PLR	136,21 (61,4 - 465,96)	124,44 (81,47 - 200)	117 (69,82 - 255,56)	155,85 (51,58 - 240,68)	0,47
AbS ELR	0,09 (0,03 - 0,18)	0,07 (0,03 - 0,16)	0,09 (0,05 - 0,19)	0,06 (0 - 0,13)	0,03
AbS MLR	0,26 (0,17 - 0,5)	0,25 (0,17 - 0,57)	0,3 (0,19 - 0,56)	0,33 (0,2 - 1,13)	0,33

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

4.3. GRUP 3: PSA değeri 20 ng/ml ve üzerinde olanlar

Bu grupta 35 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 72 olarak hesaplandı. Grup 3 histopatolojik olarak subgruplara ayrıldığında; Grup 0: 4(%11.4) benign hasta Grup 1: 5 (%14.3) GS 6 olan hasta, Grup 2: 8 (%22.9) GS 7 olan hasta ve Grup 3: 18 (%51.4) GS 8-10 arasında olan hasta saptandı. Bu grupta, alt gruplar arasında yaş, AbÖ PSA, AbS PSA, AbÖ NLR, AbÖ PLR, AbÖ ELR, AbÖ MLR, AbS NLR, AbS PLR, AbS ELR ve AbS MLR, arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı(Tablo16)

Tablo 16: PSA ve üzeri 20 Histopatolojiye göre Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerinin karşılaştırılması

	0(4, %11,4)	1(5, %14,3)	2(8, %22,9)	3(18, %51,4)	p
Yaş	68,5 (64 - 74)	72 (64 - 77)	68 (55 - 78)	73 (58 - 80)	,51 0 ,47
AbÖ NLR	3,8 (1,09 - 21,8)	1,55 (1,07 - 5,44)	3,18 (1,29 - 6,3)	2,64 (0,97 - 11,83)	0 0,2
AbÖ PLR	173,21 (82,81 - 428)	84,36 (62,59 - 153,89)	180,5 (79,87 - 259)	111 (58,95 - 397,27)	6 0,4
AbÖ ELR	0,06 (0 - 0,14)	0,09 (0,06 - 0,18)	0,07 (0,02 - 0,4)	0,1 (0,02 - 0,41)	7 0,5
AbÖ MLR	0,23 (0,2 - 0,43)	0,26 (0,18 - 0,89)	0,38 (0,19 - 0,8)	0,33 (0,14 - 1,01)	1 0,6
AbS NLR	1,59 (1,08 - 5,67)	1,94 (1,69 - 6,6)	2,54 (0,91 - 7,17)	2,67 (1,39 - 9,03)	4 0,9
AbS PLR	115,5 (71,54 - 203,33)	125,29 (88,61 - 249)	130 (67,98 - 213,33)	129,29 (49,52 - 628,33)	7 0,9
AbS ELR	0,09 (0,02 - 0,17)	0,08 (0,06 - 0,18)	0,1 (0,04 - 0,17)	0,1 (0,01 - 0,55)	8
AbS MLR	0,19 (0,12 - 0,58)	0,24 (0,16 - 1)	0,26 (0,15 - 0,56)	0,28 (0,15 - 0,85)	0,4

*AbÖ: Antibiyotik öncesi, AbS: Antibiyotik sonrası, NLR: Nötrofil/Lenfosit, PLR: Platelet/Lenfosit, ELR: Eozinofil/Lenfosit, MLR: Monosit/Lenfosit

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde PK için risk faktörü saptanmasa bile 50 yaş üzerinde erkeklerde rutin tarama önerilmektedir[5]. Günümüzde PK taramasında yeni gelişmeler saptansa bile hala altın standart olarak PRM ve FDA onayı olan tek biyobelirteç olan PSA kullanılmaktadır[83, 84]. Ancak PSA'nın kanser dokusuna değil organa spesifik bir antijen olduğundan malign süreçlerin yanında, benign süreçlerden de etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.[65].

Semptomu olmayan ve PSA yüksekliği saptanan hastalarda, ayrıca tanıda asemptomatik kronik prostatit göz önünde bulundurulmalıdır[85]. Ampirik antibiyotik kullanımı ile asemptomatik prostatitli hastalarda PSA düzeylerinde anlamlı düşüş olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur[79, 86]. Stancik ve ark.'nın yaptığı çalışmada kanıtlanabilir bir enfeksiyon ajanı olmasa da prostattaki inflamasyonun %20'nin üzerine çıktığında buna bağlı PSA yükselişinin olabildiği gösterilmiştir[87]. Bir diğer çalışmada antibiyotik tedavisi sonrası PSA kontrolü yapılarak malign ve benign patolojiler değerlendirilmiştir ve antibiyotik tedavisi sonrası %57,6 hastada PSA'nın normal değerlere gerilediği izlenmiştir. Bu hastalarda biyopsi oranının %46,7 azaldığı bildirilmiştir[80]. Kehinde ve ark. yaptığı 1539 kişilik çalışmada ise PSA değeri 0-10 ng/ml arasındaki hasta grubunda anlamlı PSA düşüşü olanlarda sadece %0,2'de PK saptanmıştır[88].

Çalışmamızda PSA 4-10ng/ml arası hasta grubunda benign patolojisi olan hastalarda ampirik antibiyotik öncesi bakılan PSA değerlerinde, BPH ve kronik prostatit grupları arasında anlamlı farklılık varken, antibiyotik sonrası fark ortadan kalkmıştır. Bu farklılığa neden, kronik prostatit grubunda ampirik antibiyotik kullanımı sonrası PSA değerindeki azalmadır. Yine benign ve malign hastalar karşılaştırılmıştır, antibiyotik öncesi PSA değerleri arasında anlamlı farklılık yok iken antibiyotik sonrası benign gruptaki PSA düşüşüne bağlı benign ve malign hasta grupları arasında anlamlı farklılık oluşmuştur. Bu duruma neden olarak benign hasta popülasyonu içindeki kronik prostatitli hastalarda antibiyotik kullanımı sonrası PSA düşüşüdür. Ayrıca PSA değeri 10 ng/ml ve üzerindeki diğer hasta gruplarında benign hasta sayısı kısıtlaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Ülkemizde Zorlu ve ark. tarafından, yapılan çok merkezli bir çalışmada PSA değer aralığına göre malignite dağılımı incelenmiştir. PSA'sı 4-10ng/ml arasında olan hastaların (n=1128,%36.8) %52'si, PSA'sı 10-20ng/ml arasında olan hastaların (n=625,%20.4) %72.4'ü, PSA'sı 20ng/ml'den fazla olan hastaların (n=845,%27.6) tamamı PK tanısı almıştır. Bu çalışma sonuç olarak farklı PSA aralıklarında saptanan PK oranları dağılımında PSA düzey aralığının önemini ortaya koymuştur[89].

Bizim bu çalışmamızda; PSA 4-10 ng/ml arasında 155 hasta bulunmakta ve genel hastaların %64'ü bu gruptadır. Bu hastaların %38.1'i PK tanısı almıştır. PSA 10-20ng/ml arasında 50 hasta vardır ve genel hastaların %20.8'dir ve bu hastaların %60'ında PK vardır. PSA 20 ng/ml üzerinde 35 hasta vardır ve toplumun %15.2'sidir ve bu hastaların %88.6'sında PK saptanmıştır. Çalışmamızda da Zorlu ve ark.'nın çalışmasındaki oranlara benzer sonuçlar çıkmıştır.

PSA'nın geçerli olarak klinik pratiğe girmesinin ardından birçok çalışmada, PSA yüksekliğine neden olan benign ve malign durumları ayırmak için farklı testler gündeme gelmiştir. Özellikle de; PSA 4-10 ng/ml aralığı, BPH ve PK olguların oransal olarak çakıştığı, "gri zon" olarak tanımlanmıştır ve bu aralıktaki hastaların taramasında kullanılacak ek belirteçler gündeme gelmiştir[90-93]. Bu nedenle PK taramasında PSA'ya ek olarak düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu kapsamda lenfosit, nötrofil, platelet, CPR, NLR, PLR ve birçok indeks üzerinde çalışma yapılmıştır[94-96]. 2020 yılında güncellenen Avrupa Üroloji Klavuzunda sadece asemptomatik olan PSA 2-10 ng/ml arasındaki hastalarda gereksiz biyopsilerden kaçınmak için risk hesaplayıcılar, görüntüleme yöntemleri, idrar ve serum bazlı testler önerilmeye başlanmıştır(Serbest/total PSA oranı, Prostat Sağlık İndeksi, 4 Kallirein Testi, Prostat Kanseri Geni 3...)[97].

19. yüzyılda Rudolf Virchow tarafından görülen tümör dokusu içerisinde lökositlerin varlığı, inflamasyon ile kanser arasındaki olası bir bağlantının ilk göstergesidir. Bundan sonra karsinogenezde inflamasyonun rolü ayrıntılı olarak düşünülmeye başlanmıştır. Mantovani ve ark. yaptığı çalışmada karsinogenezin inflamasyon ile doğrudan bir ilişkisi henüz kanıtlanmasada, inflamasyon ile oluşan

mikroçevrenin tüm tümörlerin temel bir bileşeni olduğu ortaya çıkmıştır [98]. Karin ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda inflamasyonun karsinogenezde kritik rol aldığı dair net kanıtlar elde edilmiştir ve altta yatan moleküler mekanizmalardan bazıları aydınlatılmıştır[99]. İnflamasyon, anjiyogenezi ve proliferasyonu kolaylaştırıp, tümörleri apoptozisten koruyarak tümör oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynar. Özellikle sigara gibi çevresel karsinogenlere maruz kalmak, inflamasyonu ve kanser oluşumunu tetiklemektedir[100]. Bu bağlamda tüm kanserlerin yaklaşık %20'si kronik enfeksiyonlara, % 30'u tütün içimi ve inhaler karsinojenler (silika ve asbest gibi) ve % 35'i diyet faktörlerine bağlıdır[101]. Hasar görmüş DNA'nın hücrede birikimi ve hücrenin yaşlanması, tümör gelişimini ve buna bağlı kronik inflamasyona yol açabilir[102]. Ayrıca Cheng ve ark. ise prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarla gelişen enfeksiyon ve inflamasyonun prostat kanseri riskini arttırdığını saptamışlardır[103].

Günümüzde kanser taramaları ve takibinde hematolojik parametreler neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır. Bu testler uygulanabilirliği kolay ve objektif oldukları için avantajlıdır[104]. Kanser gelişiminin çevresel ve genetik temeli olduğu açık olsa da, konakçı sistemik inflamatuvar yanıtının karsinogenezde ve hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir[105]. Kanser hastalarında artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri, hem hastalık aktivitesini hem de konağın tümöre doğal tepkisini yansıtabilir[106]. Ayrıca, enflamatuvar hücrelerin tümör gelişimi üzerinde önemli etkileri vardır. Sistemik inflamasyon belirteçleri kanser tanı ve takibinde değerli belirteçlerden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[107]. Sistemik inflamatuvar belirteçlerin, özellikle nötrofil lenfosit oranının (NLR), kanserlerde tanı ve prognostik öneme sahip olduğu anlaşılmış ve son 10 yıllık süreçte kansere bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın dünya genelinde kanser tanı, takip ve prognozunu öngörmede önemi artmıştır[104, 108].Mide, kolorektal, meme, prostat, yumuşak doku sarkomu ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere farklı birçok malign tümörlerde tedavi öncesi yüksek NLR ile kötü prognoz arasındaki korelasyon çok sayıda çalışmalarda ortaya konulmuştur[109-111].

Birçok çalışmada PK'da sistemik inflamatuvar belirteçlerden olan NLR ve PLR değerli bulunmuştur. Guo ve ark. tarafınan yapılan 18 çalışmayı içeren 7228 hastalık meta-analizde tedavi öncesi yüksek NLR ve PLR kötü prognoz ön görmede anlamlı saptanmıştır ve bu değerlerin kötü prognoz prediktörü olabileceği belirtilmiştir.[112]. Gu ve ark.'nın yaptığı 14 çalışmayı içeren 16.266 hastalık meta-analizde de yüksek NLR'nin PK'da progresyonu, tedavi direncini ve ortalama sağ kalımı ön görmede anlamlı olduğu bulunmuştur[14]. Ülkemizde Gökçe ve ark. tarafından 12 farklı bölgedeki 1836 hastalık PK tanılı hastalar ile yapılan çalışmada; gleason gradesi ile NLR karşılaştırılmıştır. Çalışmada bölgeden bağımsız olarak gleason gradesi yüksek olan hastalarda NLR istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada bulunan kronik prostatitli hastalarla, PK tanılı hastaların NLR oranlarının birbirine yakın olup, aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadığı izlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada gradei ön görmede NLR anlamlı görülsede, prostatitli hastalar bu durumu kısıtlayıcısı olarak görülmüştür. Ancak bu çalışmada sadece PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda; PSA ile birlikte NLR kullanımının PK gradesini öngörmede faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır[113].

Sciarra ve ark yaptığı çalışmada, inflamasyonu prostat kanseri risk sınıflamasına eklemenin erken olduğu düşünülmüştür. Çünkü inflamasyonun enfeksiyona sekonder benign durumlarda da gelişebileceğini saptamışlardır. Ancak tüm PSA grupları değerlendirildiğinde yüksek NLR'nin sadece PSA 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PK tanısını ön görmede anlamlı olduğunu bulmuşlardır[114]. Huang ve ark tarafından yapılan 662 hastalık bir çalışmada ise prostat biyopsisi öncesi yüksek NLR değerlerinin sadece PSA 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda, PK tanısında anlamlı ilişkisi bulunmuştur ve yüksek NLR'si olan hastalarda kanser saptama oranı yüksek olarak bulunmuştur[115].

Bizim çalışmamızda ise diğer bahsi geçen çalışmalarda olduğu gibi “gri zon” diye belirtilen PSA 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur. İlk olarak bu grupta benign ve malign gruplar karşılaştırılmıştır. Antibiyotik kullanımı öncesi NLR ve PLR için, iki grup arasında farklılık yokken, antibiyotik sonrası bakılan

bu değerlerde NLR ve PLR'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmuştur. Ancak benign gruptaki değerler değişiklik göstermezken, malign grupta NLR ve PLR'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu artışın hakkında yorum yapmak zordur. Bunda antibiyotik kullanımının bir rolünün olduğunu söylemek teorik bilgilerimizle uyuşmamaktadır. Belki maligniteye bağlı bir inflamatuvar artıştan söz edilebilir ancak PSA 4-10 ng/ml arasındaki grupta görünmesi ilginç bir neticedir. Bu konunun daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Yine çalışmamızda PSA 4-10 ng/ml grubundaki bir diğer değerlendirmemizde; benign ve malign (gleason gradesine göre; düşük, orta ve yüksek grade) hastalar dört alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplarda antibiyotik öncesi değerlendirmelerde NLR ve PLR'de istatistiksel anlamlı bir fark yokken, antibiyotik sonrası parametrelerde; benign grupta farklılık yokken malign gruplarda NLR ve PLR değerlerinde anlamlı istatistiksel artış tespit edilmiştir. Bu istatistiksel fark antibiyotik kullanımı sonrası malign gruplardaki anlamlı artışa bağlı olmuştur.

PSA 4-10 ng/ml grubundaki diğer bir çalışmamız, malign hastalarda gleason gradesi üzerine yapılmıştır. Malign hastalar gleason gradesine göre düşük risk GS6 ve orta yüksek risk G7-10 olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki subgrupta antibiyotik kullanımı öncesi bakılan parametrelerde anlamlı farklılık yokken, antibiyotik kullanımı sonrası bakılan değerlerde G6 (düşük risk) grubunda değişim yokken, G7-10 (orta yüksek risk) grubunda NLR ve PLR düzeyinde artış lehine istatistiksel farklılık ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttu. Öncelikle çalışmanın retrospektif olması, antibiyotik kullanmayan grubun olmaması ve hasta sayımızın yüksek gradeli tümör gruplarında az olması en önemli kısıtlamalarımızdı. Bütün bu kısıtlamalara rağmen PSA değerine göre "gri zon" hastalarında PK tanısında malign benign hasta grupları arasında antibiyotik kullanımı sonrası benign grupta değerlerde değişim izlenmezken, malign gruplardaki değerlerde artış lehine önemli bir istatistiksel farklılık saptanmıştır. Özellikle de gleason gradesi orta ve yüksek olan grupta antibiyotik

sonrası NLR ve PLR’de anlamlı artışı saptanmıştır. Bu artışın antibiyotik etkisinden çok malign süreçlerde gelişen inflamatuvar yanıtla ilgili olabileceği düşünülebilir. Ancak literatürde malign durumlarda antibiyotik kullanımı ile sistemik inflamatuvar belirteçleri birlikte değerlendiren yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmanın daha geniş hasta grubunu içeren popülasyonda prospektif olarak antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırmalı olarak yapılmasıyla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.



6. SONUÇ

NLR ve PLR rutin hasta taramalarında kullanılabilir ve ucuz parametrelerdir. Çalışmamızda sistemik inflamatuvar belirteçlerin (NLR, PLR) prostat biyopsisi alınan hastalarda diagnostik önemi araştırıldı. Antibiyotik öncesi ve sonrası NLR ve PLR değerlerinde; tüm popülasyondaki prostatit ve BPH tanılı, ayrıca yüksek PSA değerlerine sahip malign hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak PSA 4-10 ng/ml arasındaki malign grupta antibiyotik kullanımı sonrası bakılan NLR ve PLR değerleri anlamlı olarak artış lehine farklıdır. Bu farklılık özellikle gleason skoruna göre orta ve yüksek hastalarda saptanmıştır. Bu nedenle bu bulgular bu belirteçlerin PSA 4-10 ng/ml arasındaki hasta grubunda PK tanısı ve Gleason Grade'sini ön görmede anlamlı prediktif değeri olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Landis, S.H., et al., *Cancer statistics, 1999*. CA: A cancer Journal for Clinicians, 1999. **49**(1): p. 8-31.
2. Filippou, P., J.E. Ferguson III, and M.E. Nielsen. *Men's Health: Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer*. in *Seminars in interventional radiology*. 2016. Thieme Medical Publishers.
3. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(1): p. 9-29.
4. Peter T. Scardino, R.W., M'Liss A. Hudson,, <scardino1992.pdf>. *Human Pathology*,, 1992,. **Volume 23**,(Issue 3,): p. Pages 211-222,
5. Ruijter, E., et al., *Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma*. *Endocrine reviews*, 1999. **20**(1): p. 22-45.
6. Barry, M.J. and L.H. Simmons, *Prevention of prostate cancer morbidity and mortality: primary prevention and early detection*. *Medical Clinics*, 2017. **101**(4): p. 787-806.
7. Stamey, T.A., et al., *Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients*. *The Journal of urology*, 1989. **141**(5): p. 1076-1083.
8. Kyung, Y.-S., H.-C. Lee, and H.-J. Kim, *Changes in serum prostate-specific antigen after treatment with antibiotics in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with prostatitis*. *International neurourology journal*, 2010. **14**(2): p. 100.
9. Teke, K., Y.O. Danacıoğlu, and S. Polat, *PSA Yüksekliği Olan Hastalarda Ofloksasin Tedavisinin PSA Düşürücü Etkisini Öngörücü Parametreler*. 2019.
10. Kim, Y.J., et al., *Prostate cancer can be detected even in patients with decreased PSA less than 2.5 ng/ml after treatment of chronic prostatitis*. *Korean journal of urology*, 2011. **52**(7): p. 457.
11. Stopiglia, R., et al., *Prostate specific antigen decrease and prostate cancer diagnosis: antibiotic versus placebo prospective randomized clinical trial*. *The Journal of urology*, 2010. **183**(3): p. 940-945.
12. Grabe, M., et al., *GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS*.
13. Taverna, G., et al., *Inflammation and prostate cancer: friends or foe?* *Inflammation Research*, 2015. **64**(5): p. 275-286.
14. Gu, X., et al., *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients*. *Scientific reports*, 2016. **6**(1): p. 1-7.
15. Blake-Mortimer, J.S., et al., *Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer*. *The breast journal*, 2004. **10**(3): p. 195-199.
16. Treffers, L.W., et al., *Neutrophils in cancer*. *Immunological reviews*, 2016. **273**(1): p. 312-328.
17. Sundar, S. and M. O'Cathail, *Neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic but not predictive of response to Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer*. *JRSM open*, 2015. **6**(12): p. 2054270415611332.
18. Cao, J., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts PSA response and prognosis in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2016. **11**(7): p. e0158770.

19. Reiner, W.G. and P.C. Walsh, *An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery*. The Journal of urology, 1979. **121**(2): p. 198-200.
20. Lindsey, I., et al., *Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon*. British journal of surgery, 2000. **87**(10): p. 1288-1299.
21. Risbridger, G.P. and R.A. Taylor, *Physiology of the male accessory sex structures: the prostate gland, seminal vesicles, and bulbourethral glands*, in *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 2006, Elsevier. p. 1149-1172.
22. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate*. American journal of clinical pathology, 1968. **49**(3): p. 347-357.
23. De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**(4): p. 256-269.
24. Arıncı K, E.A., *Anatomi*. Güneş Kitabevi;;, 2014. **2**. Cilt. .
25. Umbreit, E., M. Shimko, and M. Gettman, *Prostate anatomy and prostate cancer screening, diagnosis, staging, and prevention*, in *Robotic Radiosurgery. Treating Prostate Cancer and Related Genitourinary Applications*. 2012, Springer. p. 29-40.
26. Mauroy, B., et al., *The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques*. Surgical and Radiologic Anatomy, 2003. **25**(1): p. 6-15.
27. Cellini, N., et al., *Lymphatic drainage and CTV in carcinoma of the prostate*. Rays, 2003. **28**(3): p. 337-341.
28. Şentürk, A.B., *Prostat Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi*. Derman tıbbi yayıncılık, 2015.
29. Knox, J.D., et al., *Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate*. The American journal of pathology, 1994. **145**(1): p. 167.
30. Brady, L.W. and C.A. Perez, *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
31. McVary, K.T., et al., *Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia*. The Journal of urology, 2011. **185**(5): p. 1793-1803.
32. Malmsten, U.G., et al., *Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45–103 years*. European urology, 2010. **58**(1): p. 149-156.
33. Coffey, D. and P. Walsh, *Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia*. The Urologic clinics of North America, 1990. **17**(3): p. 461-475.
34. Ali Atan, D., E. Köseoğlu, and Ö. Baran, *Benign prostat hiperplazisi/alt üriner sistem yakınmalarının medikal tedavisinde tadalafil*.
35. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
36. Presicce, F., et al., *The influence of the medical treatment of LUTS on benign prostatic hyperplasia surgery: do we operate too late?* Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology, 2016. **69**(3): p. 242-252.
37. Yüçetürk, C.N., B.C. Özgür, and H. SARICI, *Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu Tanı ve Tedavisi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014. **23**(4): p. 693-704.
38. Nickel, J.C., et al., *Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index*. The Journal of urology, 2001. **165**(3): p. 842-845.
39. Meares, E., *Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis*. Invest Urol, 1968. **5**: p. 492-518.

40. Drach, G.W., et al., *Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia?* The Journal of urology, 1978. **120**(2): p. 266-266.
41. Carver, B.S., et al., *The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen.* The Journal of urology, 2003. **169**(2): p. 589-591.
42. Bozeman, C.B., et al., *Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen.* The Journal of urology, 2002. **167**(4): p. 1723-1726.
43. Zhou, C.K., et al., *Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group.* International journal of cancer, 2016. **138**(6): p. 1388-1400.
44. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006.* CA-ATLANTA-, 2006. **56**(2): p. 106.
45. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021.
46. Bashir, M.N., *Epidemiology of prostate cancer.* Asian Pacific journal of cancer prevention, 2015. **16**(13): p. 5137-5141.
47. Pienta, K.J. and P.S. Esper, *Risk factors for prostate cancer.* Annals of internal medicine, 1993. **118**(10): p. 793-803.
48. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer.* World journal of urology, 2012. **30**(2): p. 143-148.
49. Huggins, C. and C.V. Hodges, *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.* Cancer research, 1941. **1**(4): p. 293-297.
50. Andriole, G.L., et al., *Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer.* N Engl J Med, 2010. **362**: p. 1192-1202.
51. Hu, W.-Y., et al., *Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells.* Endocrinology, 2011. **152**(6): p. 2150-2163.
52. Mackay J, J.A., Lee NC, Parkin DM. Risk factors. In: Mackay J, Jemal A, Lee, P.D. NC, editors. The cancer atlas. Atlanta: American Cancer Society,, and p. 24–25.
53. Vakkila, J. and M.T. Lotze, *Inflammation and necrosis promote tumour growth.* Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(8): p. 641-648.
54. De Marzo, A., *platz eA. Sutcliffe S, Xu J, grönberg h, Drake cg, et al. inflammation in prostate carcinogenesis.* nat rev cancer, 2007. **7**: p. 256-69.
55. Dunn, G.P., et al., *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape.* Nature immunology, 2002. **3**(11): p. 991-998.
56. Putzi, M.J. and A.M. De Marzo, *Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.* Urology, 2000. **56**(5): p. 828-832.
57. Ozmen, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer.* Endocrine regulations, 2017. **51**(3): p. 131-136.
58. Lee, Y.S., et al., *Prognostic impact of a new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patients.* BMC cancer, 2017. **17**(1): p. 1-8.
59. Lin, K., et al., *Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the US Preventive Services Task Force.* Annals of internal medicine, 2008. **149**(3): p. 192-199.
60. Albright, F., et al., *Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history.* The Prostate, 2015. **75**(4): p. 390-398.

61. Taneja, S.S., *Re: Strategy for Detection of Prostate Cancer Based on Relation between Prostate Specific Antigen at Age 40-55 and Long Term Risk of Metastasis: Case-Control Study*. The Journal of Urology, 2014. **191**(1): p. 75-75.
62. Kamangar, F., G.M. Dores, and W.F. Anderson, *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(14): p. 2137-2150.
63. Droz, J.-P., et al., *Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(9): p. e404-e414.
64. Loeb, S., et al., *Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening*. The Journal of urology, 2006. **175**(3): p. 902-906.
65. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. The Journal of urology, 1994. **151**(5): p. 1283-1290.
66. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less*. The Journal of urology, 1999. **161**(3): p. 835-839.
67. Kuriyama, M., et al., *Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer*. Cancer research, 1981. **41**(10): p. 3874-3876.
68. Mottet, N., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. European Urology, 2020.
69. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges*. Jama, 1993. **270**(7): p. 860-864.
70. Stephan, C., et al., *Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update*. Clinical chemistry, 2006. **52**(1): p. 59-64.
71. Roobol, M.J., et al., *A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer*. European urology, 2010. **57**(1): p. 79-85.
72. Esfahani, M., N. Ataei, and M. Panjehpour, *Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015. **16**(7): p. 2601-2611.
73. Humphrey, P.A., *Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate*. Modern pathology, 2004. **17**(3): p. 292-306.
74. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(2): p. 244-252.
75. Falzarano, S.M. and C. Magi-Galluzzi, *Staging prostate cancer and its relationship to prognosis*. Diagnostic Histopathology, 2010. **16**(9): p. 432-438.
76. Cooperberg, M.R., et al., *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. The Journal of urology, 2005. **173**(6): p. 1938-1942.
77. Simardi, L.H., et al., *Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study*. Urology, 2004. **64**(6): p. 1098-1101.
78. Grabe, M., et al., *Guidelines on urological infections*. European association of urology, 2015. **182**.

79. Kaygısız, O., et al., *Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2006. **9**(3): p. 235-238.
80. Karazanashvili, G. and L. Managadze, *Prostate-Specific Antigen (PSA) Value Change after Antibacterial Therapy of Prostate Inflammation, as a Diagnostic Method for Prostate Cancer Screening in Cases of PSA Value within 4–10 ng/ml and Nonsuspicious Results of Digital Rectal Examination*. European urology, 2001. **39**(5): p. 538-543.
81. Akduman B, A.D., Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, Mungan NA. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. Urology. 2011 Aug;78(2):250-5. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.065. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21705048.
82. Feliciano, J., et al., *The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy—are fluoroquinolones still effective prophylaxis?* The Journal of urology, 2008. **179**(3): p. 952-955.
83. Rittenhouse, H.G., et al., *Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 1998. **35**(4): p. 275-368.
84. Arcangeli, C.G., et al., *Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: the United States experience*. Urologic Clinics of North America, 1997. **24**(2): p. 299-306.
85. POTTS, J.M., *Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen*. The Journal of urology, 2000. **164**(5): p. 1550-1553.
86. Irani, J., et al., *Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value*. The Journal of urology, 1997. **157**(4): p. 1301-1303.
87. Stancik, I., et al., *Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA*. European urology, 2004. **46**(6): p. 760-764.
88. Kehinde, E., et al., *High serum prostate-specific antigen levels in the absence of prostate cancer in Middle-Eastern men: the clinician's dilemma*. BJU international, 2003. **91**(7): p. 618-622.
89. Zorlu, F., et al., *Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study*. 2014.
90. Luderer, A.A., et al., *Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen*. Urology, 1995. **46**(2): p. 187-194.
91. Partin, A.W., et al., *Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age*. Urology, 1996. **48**(6): p. 55-61.
92. Garzotto, M., et al., *Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels ≤ 10 ng/mL*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2003. **98**(7): p. 1417-1422.
93. Suzuki, H., et al., *Development of a nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy among Japanese patients*. Urology, 2006. **67**(1): p. 131-136.
94. Templeton, A.J., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2014. **106**(6).

95. Ethier, J.-L., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Breast Cancer Research, 2017. **19**(1): p. 1-13.
96. Sun, Z., et al., *Clinical implications of pretreatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer*. Journal of clinical laboratory analysis, 2018. **32**(3): p. e22277.
97. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>.
98. Mantovani, A., et al., *Cancer-related inflammation*. nature, 2008. **454**(7203): p. 436-444.
99. Karin, M., *Nuclear factor- κ B in cancer development and progression*. Nature, 2006. **441**(7092): p. 431-436.
100. Punturieri, A., et al., *Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research*. Journal of the National Cancer Institute, 2009. **101**(8): p. 554-559.
101. Aggarwal, B.B., R. Vijayalekshmi, and B. Sung, *Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe*. Clinical cancer research, 2009. **15**(2): p. 425-430.
102. Rodier, F., et al., *Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion*. Nature cell biology, 2009. **11**(8): p. 973-979.
103. Cheng, I., et al., *Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study*. PLoS One, 2010. **5**(1): p. e8736.
104. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. Journal of surgical oncology, 2005. **91**(3): p. 181-184.
105. Colotta, F., et al., *Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability*. Carcinogenesis, 2009. **30**(7): p. 1073-1081.
106. Minardi, D., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer*. Springerplus, 2015. **4**(1): p. 1-5.
107. Joyce, J.A., *Therapeutic targeting of the tumor microenvironment*. Cancer cell, 2005. **7**(6): p. 513-520.
108. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. cell, 2011. **144**(5): p. 646-674.
109. Van Soest, R.J., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials*. Annals of Oncology, 2015. **26**(4): p. 743-749.
110. Cho, I.R., et al., *Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer*. Gastric cancer, 2014. **17**(4): p. 703-710.
111. Szkandera, J., et al., *Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients*. British journal of cancer, 2013. **108**(8): p. 1677-1683.
112. Guo, J., et al., *Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: a meta-analysis of results from multivariate analysis*. International Journal of Surgery, 2018. **60**: p. 216-223.
113. Gokce, M.I., et al., *Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: Results of 1836 patients*. Canadian Urological Association Journal, 2015. **9**(11-12): p. E761.
114. Sciarra, A., et al., *Prostate growth and inflammation*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2008. **108**(3-5): p. 254-260.

115. Huang TB, M.S., Lu SM, Yu JJ, Luan Y, Gu X, Liu H, Zhou GC, Ding XF. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diagnosis of prostate cancer among men who underwent template-guided prostate biopsy: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(44):e5307. doi: 10.1097/MD.0000000000005307. PMID: 27858908; PMCID: PMC5591156.



8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlandı

İletişim adresi:

Telefon:

Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

1. Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği (2019-2021)
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (2016-2019)
3. Ankara Tıp Fakültesi (2006-2013)
4. Niksar Anadolu Lisesi (2002-2006)
5. Dr. İsmet Sakarya İlköğretim Okulu

Mesleki Deneyimi

1. Reşadiye Devlet Hastanesi (2013-2015)
2. Özel Medikal Park Tokat Hastanesi (2015)
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2019)
4. Ankara Şehir Hastanesi (2019-2021)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Üroloji Derneği

Bilimsel Faaliyetler

1. Tonyali S, Aksoy E, **Sobaci E**, Akdogan M, Ceylan C, Bostancı EB, Akoglu M. Is Serum Prostate-Specific Antigen a Reliable Prostate Cancer Marker in Liver Transplant Candidates. *Exp Clin Transplant*. 2019 Aug;17(4):536-539. doi: 10.6002/ect.2017.0259. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29619912.
2. Kasap Y, Yılmaz M, Olcucuoglu E, Tastemur S, Biçer S, Karaaslan M, **Sobaci E**, Ceylan C. The relationship Between Insulin-Like growth Factor-1 and Biochemical Recurrence in Patients with Negative Surgical Margin and Prostate Cancer Due to Prostate Cancer. 4. Urological Surgery Congress, 31 October-4 November 2018, Antalya, Turkey
3. Tonyali S, Aksoy E, **Sobaci E**, Akdogan M, Ceylan C, Bostancı EB, Akoglu M. Prostat Spesifik Antijen Heptik Yetmezlikli Hastalarda Güvenilir Bir Prostat Kanseri Belirteci midir? 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017, Girne, K.K.T.C.. Poster sunumu
4. Karaaslan M, Ceylan C, **Sobaci E**, Kapusuzoğlu Nİ, Ozogul YB. Kasa İnvaze Mesane Kanseri Nedeniyle Radikal Sistoprostektomi ve İleal Loop Diversiyon Sonrası Parastomal Gelişen Desmoid Tümör. 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim , K.K.T.C. Poster sunumu.
5. Ceviz K, Polat ME, Celik M, **Sobaci E**, Ceylan C. Parsiyel Nefrektomi Sonrası Saptanan Epiteloid Anjiomiyolipom Vaka Sunumu. 29. Ulusal Üroloji Online Kongresi, 17-21 Kasım 2020. Poster sunumu
6. **Sobaci E**, Karaman H, Ceviz K, Polar ME, Ceylan C. Travma Sonrası Böbrek Üst Pol Tam Kat Ruptürü Vaka Sunumu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Online Üroloji Günleri, 12-14 Şubat 2021. Poster sunumu

9. EKLER

EK 1. AKADEMİK KURUL ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/01/2020-E.266



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-100
Konu : Dr. Erdem SOBACI'nın Tez Konusu
Onayı Hk.

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Erdem SOBACI
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Üroloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi (Ankara Türkiye Yüksek İhtisas SUAM)

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	02.01.2020
Karar No:	2020 / 1
Tez Konusu:	() Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-21-226 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği’nden “Prostat Spesifik Antijen Yüksekliği Nedeniyle Ampirik Antibiyotik Tedavisi Verilen Hastalarda Prostat Biyopsisi Sonuçlarına Göre Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Diagnostik Önemi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

24/02/2021

Doç.Dr.Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:772997--772998