



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT BİYOPSİSİNDE PROFİLAKTİK KULLANILAN
ANTİBİYOTİKLERİN BİYOPSİ SONRASI GELİŞEN
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. LEZGİN KIRAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT BİYOPSİSİNDE PROFİLAKTİK KULLANILAN
ANTİBİYOTİKLERİN BİYOPSİ SONRASI GELİŞEN
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. LEZGİN KIRAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET KAMURAN BİRCAN

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Sadece uzmanlık eğitim sürecimde değil, tüm meslek hayatıma da yön verecek bilgi ve birikimini, cerrahi tecrübesini aktaran; iyi bir hekim olabilmek için bilimden ve etik ilkelerden vazgeçilmemesi gerektiğini öğreten, çok değerli tez hocam Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Kamuran BİRCAN hocama;

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, uzmanlık eğitimim boyunca her alanda desteklerini esirgemeyen, cerrahi deneyimi ile eğitimime özel katkı sunan, mesleki ve klinik anlamda gelişmemi sağlayan çok kıymetli Prof. Dr. Abdullah GEDİK hocama;

Hekimliğin ince ayrıntılarını görmemi sağlayan, hekimliğin sabır işi olduğunu bana aşılayan Doç. Dr. Mansur DAĞGÜLLİ hocama; hekimliğin heyecanlı ve güzel yönlerini görmemi sağlayan, cerrahi deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sunan Doç. Dr. Onur DEDE hocama, mesleki gelişimime destek olan Doç. Dr. Mazhar UTANGAÇ hocama;

Asistanlık dönemimin büyük kısmını birlikte geçirdiğim, iyi ve zor günlerde güzel paylaşımlar yaşadığımız, yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Yekta BICAK ve Dr. Meryem Han GÖKDEMİR'e; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Çağdaş DİKMEN, Dr. Engin PALA, Dr. Hakan YARKA ve aramıza sonradan katılan Dr. M. Ali ÇİÇEK, Dr. M. Enes GÖNEN ve Dr. H. İbrahim GÖRDÜK'e;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Üroloji kliniğinde görevli sorumlu hemşire Perihan Hanım'a, hemşire arkadaşlarım Furkan Bey ile Evin Hanım'a, sevgili Zülküf Bey'e, taş kırma ünitesinde desteklerini esirgemeyen Ruken Hanım ile Recep Bey'e, ameliyathane ekibi Hacı Bey ve Sıddık Bey'e;

Her zaman sevgi ve destekleri ile arkamda olan meslek hayatımdaki tüm zorluklara benimle katlanmak zorunda olan annem ve babama; aynı zamanda meslektaş olmakla da gururlandığım sevgili abilerim Dr. Şeyhmus ve Dr. İdris'e ve ailemin diğer üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Prostat biyopsisi yapılan hastalara profilaktik olarak uygulanan fosfomisin, amoksisilin+klavulanik asit ve sefiksim grubu antibiyotiklerin biyopsi sonrası görülebilecek komplikasyonların engellenmesine olan etkilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması ve profilaksi için en uygun ilacın tespit edilmesi amaçlandı.

Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun (Tarih:12.12.2022, no:2) onayını takiben 1 Eylül 2021 ve 31 Temmuz 2022 yılları arasında Dicle Üniversitesi Üroloji Polikliniğine başvuran biyopsi endikasyonu konarak biyopsi yapılan hastalar kullandıkları profilaktik antibiyotikler yönünden üç gruba ayrılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Bir grup (Grup 1, n:31) fosfomisin, bir grup (Grup 2, n:34) amoksisilin+ klavulanik asit, bir grup (Grup 3, n:31) sefiksim kullandı. Kontrole gelen hastalar işlem sonrası hematüri, hematospermi, rektal kanama, ateş, ağrı, labaratuvar değerleri, IPSS ortalamaları, idrar kültüründe üreme ve hastane yatış gerekliliği açısından değerlendirilip karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya kriterleri karşılayan 96 erkek hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar işlem sonrası değerlendirildiğinde, gruplar arasında hastane yatış gerekliliği ve idrar kültüründe üreme açısından karşılaştırıldığında oranların fosfomisin ve sefiksim kullanan gruplarda düşük olduğu bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. İşlem sonrası WBC, CRP, ateş, ağrı, hematüri, hematospermi, rektal kanama ve IPSS ortalamaları yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: Prostat biyopsisi planlanan hastalarda amoksisilin+klavulanik asit düşük etkinlik nedeni ile profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Yüksek profilaktik etkinlikleri ile fosfomisin ve sefiksimin iyi birer profilaktik ajan olduklarını belirtiyor ve fosfomisinin kolay kullanım özelliği ve ekonomik olması nedeni ile öncelikle tercih edilmesini öneriyoruz.

AnahtarKelime: Prostat biyopsisi, Fosfomisin, Sefiksim, Amoksisilin+klavulanik asit, Profilaksi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to choose an appropriate prophylactic antibiotic which will prevent the post procedural complications in patients undergoing prostate biopsy by comparing the prophylactic efficacy of fosfomycin, amoxicillin+clavulanic acid and cefixim.

Method: Data of patients with suspicion of prostate cancer and whom underwent transrectal prostate biopsy between September 2021 and July 2022, at Dicle University Urology Outpatient Clinic following the approval of local ethic committee (Date:12.12.2022, No:2) retrospectively reviewed. Patients were divided into three groups according to the antibiotics they used. First group (Group 1, n:31) received fosfomycin as prophylactic antibiotic, second group (Group 2, n:34) received amoxicillin+ clavulanic acid, third group (Group3, n:31) received cefixim. Patients were evaluated and compared in terms of post procedure hematuria, hematospermia, rectal bleeding, fever, pain, laboratory values, IPSS scores and hospitalization.

Results: 96 male patients were included in the study. When the patients were evaluated after the procedure, there was a statistically significant difference between the groups in terms of hospitalization and urine culture growth. The hospitalization and urine culture growth numbers in the cefixim and fosfomycin were low and statistically significant. No statistically significant difference was observed between groups in terms of WBC, CRP change after the procedure. There was no statistically significant difference between fever, pain, hematuria, hematospermia, rectal bleeding and the mean scores of IPSS after the procedure.

Conclusion: As its efficacy is low amoxicillin+clavulanic acid should not be used prophylactically in patients scheduled for prostate biopsy. With their high efficacy fosfomycin and cefixim appears as an attractive alternative prophylactic agents. With its price and easy application fosfomycin has more advantages and should be preferred primarily.

KeyWords: Prostate Biopsy, Fosfomycin, Cefixim, Amoxicillin+clavulanic acid, Prophylaxis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	3
2.2. Prostat Bezi Anatomisi	3
2.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	6
2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi.....	7
2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyolojisi.....	8
2.5.1. Prostat kanserinde tanı ve tarama.....	9
2.5.1.1. Parmakla rektal muayene.....	10
2.5.1.2. Prostat spesifik antijen(PSA).....	10
2.5.1.3. Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme.....	12
2.6. Prostat biyopsisi.....	14
2.6.1. Prostat biyopsisi için hasta hazırlığı.....	15
2.6.2. Transrektal prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar.....	16
2.6.2.1. Biyopsi sonrası görülen enfeksiyonlar.....	17
2.6.2.2. Kanama.....	18
2.6.2.3. Diğer komplikasyonlar.....	18
2.7. Antibiyotik Proflaksisinin Önemi.....	18

2.8. Antibiyotiklerin Etki Mekanizması ve Antibiyotik Direnci.....	19
2.8.1. Fosfomisin.....	20
2.8.2. Florokinolonlar.....	21
2.8.3. Sefalosporinler.....	22
2.8.4. Beta laktamaz inhibitörleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Düşük tPSA değerlerine göre biyopsi ile tanımlanan PKa riski.....	11
Tablo 2. PIRADS risk sınıflaması.....	12
Tablo 3. Transrektal prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonların oranları	16
Tablo 4. Kinolonların sınıflandırılması.....	21
Tablo 5. İşlem öncesi grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 6. İşlem öncesi grupların CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 7. İşlem sonrası grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 8. İşlem sonrası grupların CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 9. İşlem sonrası, işlem öncesine göre oluşan WBC değişimlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. İşlem sonrası, işlem öncesine göre oluşan CRP değişimlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo: 11. İşlem sonrası gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi.....	31

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1. Prostat bezi zonal anatomisi.....	4
Figür 2. Lateral görünümdeki sol paramedian kesit.....	6
Figür 3. Gleason dereceleri.....	13

KISALTMALAR

PKa: Prostat Kanseri
PSA: Prostat Spesifik Antijen
PRM: Parmakla Rektal Muayene
mpMRG: Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme
TRUS: Transrektal Ultrason
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
PAP: Prostatik Asit Fosfataz
HGPIN: High Grade Prostate Intraepitelial Neoplazi
DHT: Dihidrotesteron
sPSA: Serbest PSA
tPSA: Sotal PSA
TİT: Tam İdrar Tetkiki
İKAB: İdrar Kültür Antibiyogram
WBC: White Blood Cell
CRP: C-Reaktif Protein
IPSS: International Prostate Symptom Score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Avrupa ülkelerinde, 70 yaş üstü erkeklerde en sık görülen solid organ tümörü prostat kanseridir(PKa) (1). Türkiye’de ise sağlık bakanlığı verilerine göre insidans 37,6/100.000 olarak saptanmış, 2013 yılında yapılan Protürk çalışmasında da 35/100.000 oranı ile PKa erkeklerde ikinci sıklıkta kanser olarak görülmüştür(2).

PKa, genel olarak erken dönemde semptomsuz olduğu için tanı almayan hasta grubunun tanı alan gruptan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Erken tanı almış olmak hastalığa bağlı sağ kalımı arttırmaktadır(3). Bu nedenle, 50 yaş üzerindeki bütün erkeklerde PKa taraması önerilmektedir. Eğer aile öyküsü var ise yaş sınırı 45 yaşa , Afro-Amerika kökenli ise yaş sınırı 40 yaşa inmekte olup bu yaşlar üzerindeki erkekler PKa için yüksek riskli grupta olduğundan tarama uygulanmalıdır(4).

Serum prostat spesifik antijen (PSA) , parmakla rektal muayene (PRM) ve PSA yüksekliği durumunda multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile taranan hastalarda klinik şüphe olması durumunda prostat biyopsisi yapılarak PKa tanısı doğrulanmaktadır(5). Biyopsinin yaygınlaşması ile erken dönemde kanser tanısı saptanarak organa sınırlı hastalık tespitinde ve tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır(6).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi günümüzde standart yöntemdir. Prostat biyopsisi transperineal ya da transrektal yolla yapılabilmektedir. Bazı çalışmalar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını göstermektedir(7). Daha güvenli olmasına karşın uygulamada zorluklar nedeni ile transperineal biyopsi uygulaması sayıca az merkez tarafından tercih edilmektedir. Halen günümüzde en çok tercih edilen yol transrektal yoldur.

Transrektal yol ile yapılan prostat biyopsisi sonrası gelişebilecek olası komplikasyonlardan biz ürologları tedirgin eden enfektif komplikasyonlar; idrar yolu enfeksiyonu, prostatit, epididimit, orşit, bakteriyemi ve sepsistir. Transrektal prostat biyopsisi sonrası gelişen enfektif hadiseler en sık neden olan mikroorganizma Escherichia coli'dir(8). Enfektif komplikasyonların önlenmesi için proflaktik antibiyoterapi önerilmekte ve bu tedavinin işlemden bir gün önce başlanıp işlemden sonra üç gün boyunca devamı önerilmektedir. Kliniklerde bu amaçla en sık

florokinolon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır(9). Fakat florokinolon grubuna dirençli etkenlerle kolonize olmuş hastalarda biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir(10). EAU 2022 güncel kılavuzda florokinolon grubu antibiyotikler artık önerilmemektedir. Rektal sürüntü veya dışkı kültürüne göre hedefe yönelik biyopsi ve artırılmış profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı ile) ve transrektal biyopsi için antibiyotik profilaksisinde alternatif antibiyotikler (örn., fosfomisin trometamol, sefalosporin) önerilmektedir (11).

Bu nedenle kliniğimizde uzun süredir florokinolonlar profilatik olarak kullanılmamaktadır. Profilaktik antibiotik seçimi EAU 2022 kılavuzuna göre yapılmaktadır. Türkiye’de mevcut olan florokinolon direncini göz önüne alarak, bu tezimizde, geçmişte kliniğimizde transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalara verilen profilaktik antibiyotikleri ve gelişen komplikasyonları karşılaştırarak florokinolon grubuna alternatif olabilecek antibiyotikleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

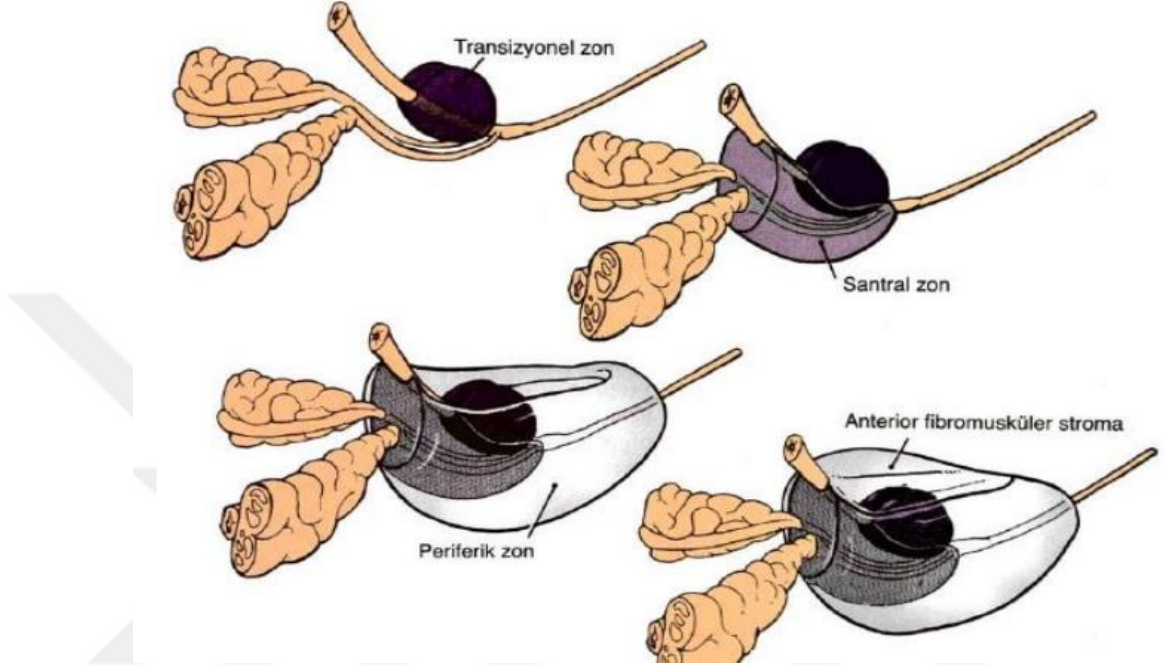
Antenatal dönemde 8-12. haftalarda human koryonik gonadotropin etkisi ile salgılanan testosteron ile ürogenital sinüsten köken alan prostat bezi gelişmeye başlar. Prostat bezine ait epitel ürogenital sinusun endoderm tabakasından köken alırken çevre mezenkimal dokular ise kas ve stromasını oluşturur. Prostat bezi puberteye kadar latent dönemde olup pubertenin başlaması ile büyümeye başlar(12).

2.2. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi minör pelviste, simfizis pubisin arkasında, ürogenital diyaframın üzerinde, mesanenin altında ve ampulla rectinin üzerinde bulunur. Ortalama olarak 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup 18-20 gr ağırlığındadır. Ovoid yapıdaki bu sekretuar bezin anterior, posterior ve lateral kenarları olup apekse doğru daralan bir yapısı mevcuttur. Daralan apeks yapısı ürogenital diyaframa uzanan en distal kısmıdır. Prostat bezinin ortasından prostatik üretra geçer. Prostat kapsülü kollajen, elastin ve düz kastan oluşur. Ortalama 0.5 mm kalınlığındadır. Denonvilier fasyası ürogenital diyaframa kadar uzanır prostat ile rektumu ayırır. Ejakülator kanallar prostata posterior kısmından girer. Verumontanum içinden geçerek eksternal çizgili üriner sfinkterin proksimalinde posterior üretraya açılır(13).

Prostatın zonal anatomisi 1968 yılında McNael tarafından geliştirilmiştir. Prostat bezi %70 glandüler, %30 fibromuskuler stromadan oluşur. Nonglandüler yapılar anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkterden, glandüler yapılar santral zon, transizyonel zon ve periferik zondan oluşur(14).

Figür 1: Prostat bezi zonal anatomisi(14)



Anterior fibromuskuler tabaka prostat bezinin yaklaşık 1/3'ini oluşturur. Prostatın ön yüzünü kaplar ve glandüler yapı içermez. Preprostatik sfinkter üretrayı tamamen sarar, glandüler yapı içermez ve retrograde jekulasyonu önlemede yardımcıdır(15).

Santral zon prostat bezinin yaklaşık 1/4' ini oluşturur. Seminal veziküller ve duktus deferens prostat bezinde birleşerek prostatik üretraya açılırlar. PKa yaklaşık %5-10 oranında bu zondan gelişirler.

Transizyonel zon, prostatik zonların en küçüğü olup preprostatik ve prostatik üretra kesişiminden başlar. Prostat bezinin %5-10'luk kısmını oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) en sık bu zondan geliştiği için obstrüktif işeme semptomlarına neden olur. PKa %20 oranında bu zondan gelişmektedir.

Periferik zon, prostat bezinin %70'lik, en büyük kısmını oluşturur ve prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarından oluşur. Kronik prostatit ve PKa en sık bu zondan gelişir (16).

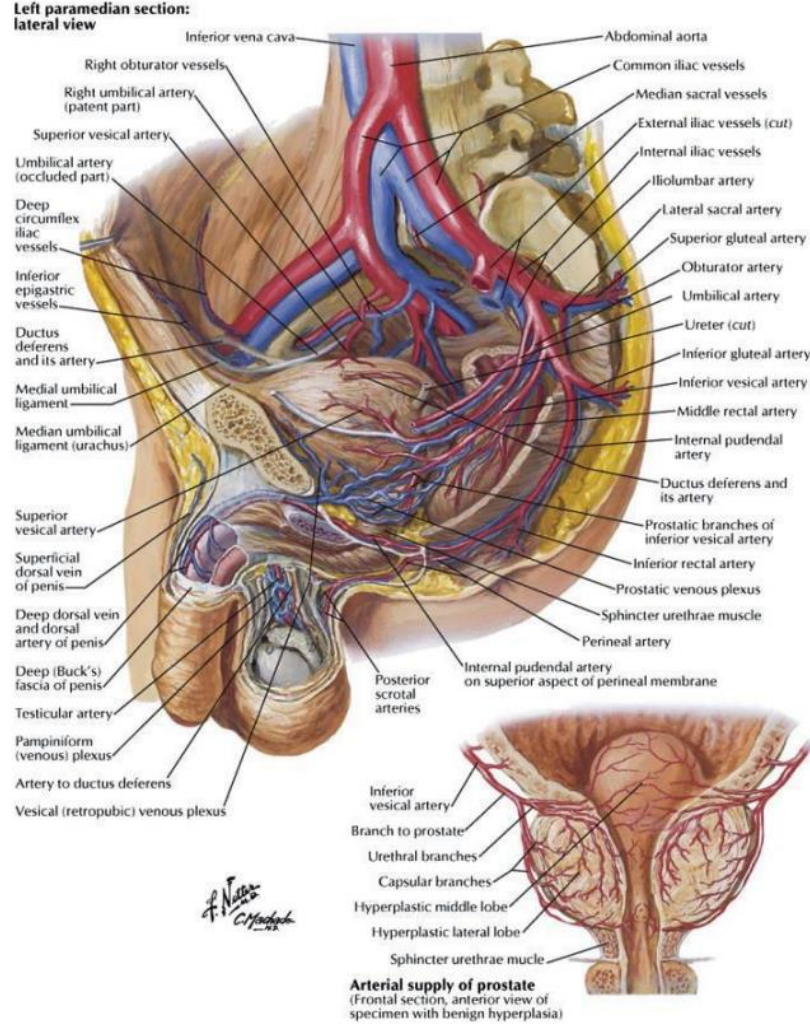
Prostatın arteriyal beslenmesi internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Üretral dalları mesane boynuna saat 1,5,7 ve 11 hizasında bulunurlar. Kapsüler arter ise kapsülün üzerinde dallara ayrılmaktadır. Bu arterin büyük kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder (nörovasküler oluşum) ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostat bezinin arteriyal beslenmesinin büyük bir bölümü bu dal ile sağlanır. Ayrıca prostat bezinin beslenmesine internal pudental arter ve rektalis media arteri de katkı sağlar(17,18).

Prostatın venöz drenajı ise prostatik pleksusla önce santorini pleksusuna sonra da internal iliak vene olur. Prostatik pleksusun presakral, prevertebral ve inferior hipogastrik pleksus ile bağlantıları mevcuttur. Prostatik pleksusun, presakral vertebral pleksusla (Batson venleri) anastomoz yapması, PKa vertebral metastazlarını açıklar. Prostatik pleksus, penisin derin dorsal veni ile anastomoz yaparak internal iliak venlere drene olur(19,18).

Prostatın invazyonu pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifler içeren kavernöz sinir aracılığı ile olur. Sempatik lifler düz kas ve stromayı inerve ederken, parasempatik lifler sekresyonu sağlayan glanduler dokuları inerve eder(20).

Prostatın lenfatik drenajı ise primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodları ile sağlanır(21).

Figür 2: Lateral görünümdeki sol paramedian kesit (19).



2.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat bezi föbromuskuler stroma ve glandüler yapılardan oluşan, yaklaşık 30-50 adet tubuloalveolar yapıda gland içeren sekretuar bir organdır. Glandüler yapılar bazal membranlara sahip olup fibromuskuler stroma bu membranları birbirinden ayırır(20).

Prostat bezinin epitelyal glandüler elemanları bazal hücreler, sekretuar hücreler, transizyonel epitel ve endokrin-parakrin hücreler olmak üzere 4 adet hücre

grubundan oluşur. Prostat epitelinin çoğunlukla luminal epitelyal hücrelerden oluşur. Bu hücreler epitelin devamlılığından ve prostatik sekresyondan sorumludur(21).

Sekretuar hücreler, prostatik asit fosfataz (PAP), PSA, lösin amino peptidaz, 15-lipoksijenaz-2 gibi proteinleri sentezler. İmmunhistokimyasal olarak PSA ve PAP ile pozitif boyanırlar(22).

Bazal hücreler, sekretuar hücreleri bazal membrandan ayırırlar. Mitotik indeksleri düşüktür. Karsinomlarda bulunmadığı için bu hücre grubunun biyopsilerde ayırt edilmesi tanı açısından oldukça önemlidir(23).

Nöroendokrin hücreler nöral uyarıya cevap olarak hormon salgılayan hücre grubudur. Üretra epitelyumunda ve sekretuar epitelyal hücrelerin arasında bulunur. Serotonin gibi hormonal peptidlerin salgılanmasından sorumludurlar(24).

Prostatik hücreler, bazal membrandaki tip-4 kollajene, ekstrasellüler matriksin glikoprotein yapıdaki laminine tutunur. BPH, high grade prostatik intraepitelyal neoplazi(HGPIN) ve yüksek dereceli prostat kanserlerinde laminin yapısının bozulduğu gösterilmiştir(25).

2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Yardımcı üreme organlarının en büyüğü prostat bezidir. Yoğun miktarda düz kasa sahip olup kapsülü fibroelastik bağ dokusu yapısındadır. Lobları meydana getiren yapılar kapsülden iç kısma doğru ilerleyen septumlardır. Stromal dokuyu ise elastik bağ dokusuyla düz kas lifleri meydana getirir. Glandların çevresini kuşatarak periferde kapsül ile devam eder. Ejekülasyon sırasında kasların kasılması prostatik salgıların dışarı çıkmasına sebep olur(26).

Prostat sıvısı süt kıvamında, beyaz, pH'ı alkali olan akışkan bir sıvıdır. Asidik yapıdaki vajen içerisinde spermlerin canlı kalabilmeleri için prostat salgılarının alkaloz yapıda olması önemlidir. Prostat salgısı semenin yaklaşık %30'unu meydana getirir. İçerisinde çinko, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipid, prostoglandin, PSA, seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen yapılarını içerir. Ejakulasyondan

sonra semenin pıhtılaşması vajene yapışması sağlanırken ejakulasyondan yaklaşık 10-25 dakika sonra likefaksiyon ile profibrinolizine dönüşerek pıhtıyı yok etmesi sağlanır.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli bir yere sahiptir. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon ile girer. Daha sonra prostatik enzimler yardımıyla diğer steroidlere metabolize edilir. Testosteronun büyük kısmı 5-alfa redüktaz enzimiyle en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak dönüştürülür. DHT embriyolojik olarak prostatın olgunlaşmasında ve erkek dış genital organların oluşmasında önemli bir role sahiptir(27).

2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Avrupa ülkelerinde, 70 yaş üstü erkeklerde en sık görülen solid organ tümörü prostat kanseridir(PKa) (1). Türkiye’de ise sağlık bakanlığı verilerine göre insidans 37,6/100.000 olarak saptanmış, 2013 yılında yapılan Protürk çalışmasında da 35/100.000 oranı ile PKa erkeklerde ikinci sıklıkta kanser olarak görülmektedir(2).

PKa insidansına baktığımızda bölgeler arası farklılıklar olduğunu görmekteyiz. Avustralya kıtasında, Kuzey ve Orta Avrupa’da ve Kuzey Amerika’da yüksek, Doğu, Güney ve Orta Asya’da ise düşüktür(28). Bölgeler arasındaki farklılık etnik köken, PSA taraması ile tanı alma oranlarındaki farklılıklar, ortalama yaşam süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir(29).

Etiyolojisine baktığımızda ise tam aydınlatılmamış olmakla birlikte multifaktöryel olduğunu görüyoruz. Bunlar yaş, etnik köken, genetik ve çevresel faktörlerdir.

En önemli risk faktörü ise yaştır(30).

Bir diğer önemli faktör ise etnik kökendir. Afrika kökenli Amerikalılarda ve siyahi ırkta erken yaşta daha agresif PKa saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur(31).

Genetik faktörler de PKa için bir risk faktörüdür. PKa hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında PKa saptanma insidansının arttığını gösteren çalışmalar olsa da herediter geçiş %9 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada, herediter geçişli PKa tanısı için en az 3 veya daha fazla akrabada ya da 55 yaş altında en az 2 akrabada PKa tanısı saptanması gerektiği belirtilmiştir(32). BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu ve Lynch sendromu gibi hastalıklarda da PKa riski arttığı belirtilmiştir(33).

Hormonal faktörlerin de PKa oluşumunda önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Prostat gelişiminde önemli bir rolü olan androjenlerin puberteden önce konjenital veya akkiz nedenlere bağlı olarak salgılanmadığı durumlarda PKa gelişmediği görülmüştür(34).

PKa riski ile metabolik sendromun ilişkisi zayıftır. Metabolik sendromun komponentleri ayrı incelendiğinde hipertansiyon %15, bel çevresi ölçümlerinin %56 oranında PKa riskini arttırdığı görülmüştür(35). Normal erkeklere göre vücut kitle indeksi 35-40 arasında olan erkeklerin prostat kanserinden ölümü %34 daha fazladır (36). Etiyolojide etkili olabileceği söylenen diğer faktörler ise; ejakülasyon sıklığı, ultraviyole ışınlar, kronik enflamasyon, radyasyona maruziyet ve mesleki maruziyettir(37).

2.5.1. Prostat kanserinde tanı ve tarama

PKa kesin tanısı biyopsi sonrası histopatolojik tanı ile konulur. Hastalığa dair şüphe uyandıran bulguların olması durumunda PRM ve kanda PSA bakılarak gerekli hastalara TRUS veya MR füzyon prostat biyopsisi yapılmaktadır.

Kanser taramalarının amacı, küratif tedavi sağlanabilecek hasta grubunun bu şansını yitirmeden tespit edilmesi ve uygun tedavinin gecikmemesidir.

Yapılan son çalışmalarda 50 yaş üzeri, PKa aile öyküsü olan 45 yaş üstü ve Afro-Amerika kökenli 40 yaş üzerindeki erkekler PKa için yüksek riskli grupta olduğundan tarama programına alınmaları önerilmektedir(4). Yapılan çalışmalar beklenen yaşam süresi 15 yıldan az olan bireylerde taramanın gereksiz olduğu yönündedir(38).

Mevcut hasta grubunda tarama amacı ile PRM yapılır ve serum PSA düzeyine bakılır(39). Gereken durumlarda MRG de yapılmalıdır.

2.5.1.1. Parmakla rektal muayene(PRM)

PRM, PKa taramasında kullanılan bir muayene yöntemidir. Muayenede prostat kıvamının sert olması, sınırlarının düzensiz olması, nodul olması, çevre dokulara fikse olması PKa düşündürülen bulgulardır. Fakat PRM bulgularının normal olması riski tamamen dışlamaz. PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 aralığındadır. Sadece PRM ile biyopsiye karar verme durumunda kanserlerin %23-45'i gözden kaçabilir(40). Serum PSA değerinden bağımsız olarak hastaların %18'i anormal PRM bulgularına göre tanı alırlar(41). PKa çoğunlukla periferik zondan gelişir. PRM ile tespit edilebilmesi için hacmi yaklaşık 0.2 ml veya daha büyük olması gerekir(42).

2.5.1.2. Prostat spesifik antijen (PSA)

1980'de PKa'li hastaların serumunda PSA varlığı gösterildikten sonra PSA PKa hastaların tanı ve takiplerinde önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır(43).

PSA 19. kromozomun uzun kolu üzerinde kallikrein gen ailesinin bir üyesi olan insan kallikrein (hK3) tarafından sentezlenen, karbonhidrat ve proteinden oluşan 273 aminoasitli bir serin proteazdır(44). PSA organa spesifik olup kansere spesifik değildir(45). Benign patolojilerde de PSA düzeyi yükselebilmektedir. Benign prostat hiperplazisi, inflamasyon, enfeksiyon, yaş, prostat hacmi, prostat masajı, biyopsi alınması, üriner retansiyon, ejakülasyon ve üretral girişimlerden etkilenebilmektedir(46).

PSA'nın dokudaki asinus ve duktus lümenindeki seviyeleri, plazma seviyelerinin yaklaşık 106 katıdır. Serumda bağlı ya da serbest formda bulunabilmektedir. Serbest formu (sPSA) aktiftir, semenin likefaksiyonundan sorumlu olup hareketli spermatozooları açığa çıkarır(47).

Önceleri birçok çalışmada total PSA (tPSA) eşik değeri 4 ng/ml olarak kabul edilmesine karşın günümüzde PSA için eşik değer belirlemek zor olmakla birlikte 2.5 olarak kabul edilmektedir. tPSA değerlerine göre biyopsi ile tanımlanan PKa

riski Tablo-1 de gösterilmiştir. Sadece tPSA biyopsi yapılacak hasta seçiminde yeterli olmadığından riskli hastaları seçebilmek için birçok PSA türevi geliştirilmiş ve halen geliştirilmektedir. Bunlardan bir tanesi olan yaşa göre PSA değerlerinin kullanılması gerektiğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur(48). Bu çalışmalar doğrultusunda PSA aralıkları 40-49 yaşlarında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşlarında 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaşlarında 0- 4,5 ng/ml, 70 yaş üzerinde ise 0-6,5 ng/ml olarak belirlenmiştir(49-50).

Tablo 1. Düşük tPSA değerlerine göre biyopsi ile tanımlanan PKa riski(50).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of ISUP grade $\geq$ 2 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Serbest/total PSA oranı: plazmadaki serbest PSA değerinin total PSA değerine oranıdır. Yapılan çalışmalarda PKa olgularında serbest PSA düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. PSA düzeyi 4-10 ng/ml aralığında (gri zon) olan hastaların serbest/total PSA oranları karşılaştırılmış ve bu oran %10'dan düşük olan hastalarda %56 oranında PKa saptanırken, %25'ten yüksek olanlarda ise %8 oranında PKa saptanmıştır(51).

PSA velositesi: PSA'nın yıllık artış hızına denir (ng/ml/yıl). 0,75 ng/ml/yıl lik bir artışın gri zon hastalarında PKa tanısına katkı sunabileceği gösterilmiş olmakla birlikte tek başına kullanıldığı zaman PSA'dan üstün değildir(52).

PSA dansitesi: PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde edilen değer gri zon hastalarında PKa öngörme konusunda yardımcı olabilir(47). PSA dansitesi ile kanser olasılığı arasında doğrudan bir ilişki belgelenmiştir. PSA düzeyleri 4 ila 10 ng/mL arasında ve normal PRM bulguları olan

erkeklerde 0.15 veya daha büyük bir değerde prostat biyopsisi önerilmektedir ve bu değer ile PKa agresifliği arasında doğrudan ilişki tespit edilmiştir(53).

Diğer belirteçler: Ek serum testleri, PHI (Prostate Health Index) ve 4K skor testidir. Ek idrar testleri ise PCA3 antijeni, Select MDX, 11 Michigan Prostate Score (MiPS), ExoDX olarak bilinmektedir(54).

2.5.1.3.Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme

Gelişen teknoloji ile mpMR ile hem anatomik hem de lezyonun karakteri hakkında bilgi sağlanmaktadır. Kılavuzlarda biyopsi öncesi MpMRG yapılması 1a kanıt düzeyindedir, ilk kez biyopsi yapılacak olan hastalarda MpMRG’de PIRADS 3 ve üzeri lezyon saptananlarda standart biyopsiye ek olarak hedefe yönelik biyopsi yapılması, PIRADS 2 ve altı lezyon saptanan hastada ise PKa şüphesi kuvvetli olmaması durumunda hasta ile beraber karar verilmesi önerilmektedir. PIRADS risk sınıflaması Tablo-2’ de gösterilmiştir.

Tablo-2.PIRADS risk sınıflaması.

PI-RADS 1	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak anlamlı kanser şüpheli
PI-RADS 4	Klinik olarak anlamlı kanser olması yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak anlamlı kanser olması çok yüksek

MpMRG kılavuzluğunda biyopsiler MR görüntüleri ile USG görüntülerinin birleştirilme şekline göre; kognitif füzyon biyopsisi, direkt MRG eşliğinde (in- bore) füzyon biyopsisi ve MpMRG/TRUS füzyon biyopsisi olarak 3 farklı yöntemle yapılabilmektedir(55).

Prostat biyopsisi ile histolojik değerlendirme sağlanır ve bu amaçla Gleason derecelendirme sistemi kullanılır. Düşük dereceli büyütmede, baskın patern ve ikinci en yaygın paterne 1 ile 5 arasında ve toplamı da 2 ila 10 arasında olacak şekilde puan verilir(56). Karışıklıkların önüne geçmek amacı ile 2013 yılında 5 dereceli grup sistemi olan ISUP geliştirilmiştir(57). Gleason skoru 6 grup1, gleason skoru 3+4 grup2, gleason skoru 4+3 grup 3, gleason skoru 4+4 grup 4, gleason skoru 9 ve 10 ise grup 5 olarak derecelendirilmiştir. Figür 3’ te gösterilmiştir.

Bu yeni sistem ile derecelendirme daha basitleştirilmiş olup prognoz daha doğru tahmin edilebilir olmuştur(57).

Figür3:

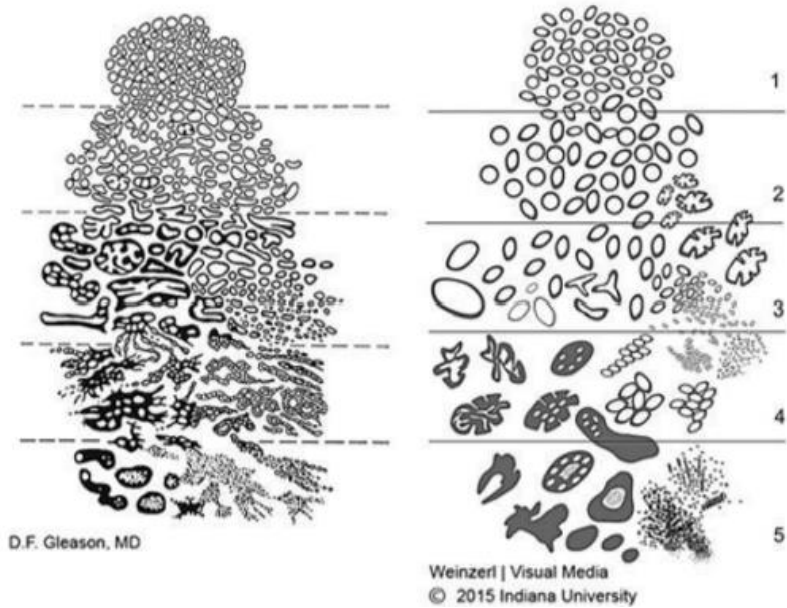
ISUP Derece Grup 1 = Gleason skoru ≤ 6

ISUP Derece Grup 2 = Gleason skoru 3+4=7

ISUP Derece Grup 3 = Gleason skoru 4+3=7

ISUP Derece Grup 4 = Gleason skoru 4+4=8

ISUP Derece Grup 5 = Gleason skorları 9 ve 10



2.6. Prostat Biyopsisi

PKa kesin tanısı biyopsi ile konulur. Prostat biyopsisi ilk olarak 1930 yılında transperineal olarak yapılmıştır. Daha sonra 1937 yılında parmak yardımı ile transrektal olarak yapılmaya başlanmıştır. 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından TRUS rehberliğinde yapılan biyopsilerin etkinliği gösterilene kadar bu yöntem yaygın olarak kullanılmıştır(58).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi günümüzde standart yöntemdir. Prostat biyopsisi transperineal ya da transrektal yolla yapılabilir. Bazı çalışmalar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını göstermektedir(7). Daha güvenli olmasına karşın uygulamada zorluklar nedeni ile transperineal yol ile biyopsi uygulaması sayıca az merkez tarafından tercih edilmektedir. Halen günümüzde en çok tercih edilen yol transrektal yoldur.

1980'li yıllarda 6 kadrandan yapılan biyopsilerin PKa saptamada yetersiz olduğunun gösterilmesi üzerine günümüzde rutin olarak 10-12 kadrandan biyopsi yapılması önerilmektedir(59). Yapılan çalışmalarda 18-24 kadrandan alınan biyopsilerde PKa saptamada anlamlı artış görülmemiştir(60).

Sıklıkla TRUS probu ile uyumlu 18 Gauge tam otomatik tru-cut biyopsi iğneleri kullanılır. TRUS görüntüsü iğnenin ilerlemesi beklenen yolu gösteren kılavuz çizgiyle aynı hizaya getirilmeli ve biyopsi iğnesi 0,5 cm ilerletilerek sonrasındaki 1,5 cm'lik dokudan örnek alınır(61).

Kognitif biyopside ise hekim, MRG inceleyerek şüpheli lezyonları tanımlar ve TRUS ile lokalizasyonu tespit ederek hedefe yönelik biyopsi alır. Standart TRUS biyopsi ile aynı basamaklar izlenir, yapan kişiye bağlı olması ise en büyük dezavantajıdır.

In-Bore biyopside hasta MRG cihazı içerisinde iken şüpheli lezyonlardan gerçek zamanlı olarak biyopsi alınma işlemidir. Hasta konforu iyi olmamakla beraber işlem süresinin uzun olması en büyük dezavantajıdır.

MRG füzyon biyopside ise MRG ve TRUS görüntülerinin yazılım bazlı programlarla füzyon edilmesi sonrası MRG'deki şüpheli alanların TRUS altında

biyopsi alınmasıdır. Yazılım bazlı cihazların oluşturduğu maliyeti ve öğrenme eğrisi en büyük dezavantajdır.

2.6.1. Prostat biyopsisi için hasta hazırlığı

Anlamalı koagülopati, şiddetli immünsupresyon ve akut prostatit gibi kontrendikasyonlar dışlandıktan sonra hasta biyopsi için hazırlanır.

Hastaya işlem hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatılır. Düşük doz aspirinin kesilmesine gerek yoktur(62). Varfarin, klopidoğrel gibi antikoagölan tedavilerin işlemden 7-10 gün önce, apixaban, dabigatran gibi yeni oral antikoagölanların işlemden 2-5 gün önce kesilmesi önerilmektedir(63).

Öncelikle idrar kültürü alınarak var olan enfeksiyonun tedavisi ve idrarın steril hale gelmesi gereklidir.

Biyopsi öncesi temizleme lavmanı kullanılması ultrason görüntüsündeki kaliteyi arttırmakla birlikte lavmanların rektal flora üzerine etkileri nedeni ile tartışmalıdır. Povidon iyot ile rektal temizlik ise EAU 2022 güncel kılavuzda güçlü düzeyde önerilmektedir(11).

Lokal anestezikler ile periprostatik infiltrasyon anestezisi ile güçlü bir analjezi sağlanmaktadır. TRUS biyopsi kanalından, uzun bir spinal iğne yardımı ile bupivacain uygulanabilir. İntrarektal, topikal olarak lokal anestezi kullanılması periprostatik infiltrasyona göre daha az analjezi sağlamaktadır(64).

Transrektal prostat biyopsisi için hastalar genellikle sol lateral dekübit pozisyonunda dizler 90 derece bükülerek konumlandırılır. Bunun dışında, özellikle transperineal biyopsiler için, litotomi pozisyonunda da biyopsi yapılabilir.

Biyopsi sonrası görülen enfektif komplikasyonlardaki artış ve gelişen antibiyotik dirençleri bu konuda yeni stratejiler geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

EAU 2022 güncel kılavuzda florokinolon grubu antibiyotikler artık önerilmemektedir. Rektal sürüntü veya dışkı kültürüne göre hedefe yönelik biyopsi ve artırılmış profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı ile) ve transrektal

biyopsi için antibiyotik profilaksisinde alternatif antibiyotikler (örn., fosfomisin trometamol, sefalosporin, aminoglikozit) önerilmektedir(11).

2.6.2. Transrektal prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar

Her girişimsel işlem sonrasında olduğu gibi prostat biyopsisinden sonra da bazı komplikasyonlar görülebilir. Hastane yatışı gerektiren ciddi komplikasyon oranı nispeten düşüktür(<%1). Hastane yatışı gerektiren komplikasyonların yaklaşık %72'si bakteriyel enfeksiyonlara bağlıdır. Hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, 38,5 dereceden yüksek ateş, epididimit, idrar retansiyonu diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir(64). Tablo-3'te prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar ve oranları gösterilmiştir.

Tablo-3. Transrektal prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonların oranları

Komplikasyon	Görülme sıklığı (%)
Hematospermi	37.4
1 günden uzun süren hematüri	14.5
2 günden kısa süren rektal kanama	2.2
Prostatit	1.0
38,5°C üstü ateş	0.8
Epididimit	0.7
2 günden uzun süren veya cerrahi müdahale gerektiren kanama	0.7
Üriner retansiyon	0.2
Yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0.3

2.6.2.1.Biyopsi sonrası enfeksiyonlar

Enfeksiyon, prostat biyopsisinden sonra görülen en önemli komplikasyondur ve florokinolona dirençli E.coli biyopsi sonrası enfeksiyonlarda en önemli mikroorganizmadır. Bildirilen enfektif komplikasyon oranları antibiyotik profilaksi rejimlerine bağlı olarak %0.1 ile %7.0 ve sepsis oranları %0,3 ile %3.1 arasında değişmektedir(65). TRUS prostat biyopsilerinden sonra gelişen enfektif komplikasyonların büyük bir kısmı, semptomatik idrar yolu enfeksiyonu ve düşük dereceli ateşle seyretmekte, oral veya intravenöz antibiyotikler ile tedavi edilmektedir. Fakat biyopsi sonrası hastaneye yatış ve sepsise bağlı ölüm insidansı da artmaktadır(66). Enfektif komplikasyonlar için hastaneye yatış oranı %0.6 ile %4.1 arasında değişmekte iken idrar yolu enfeksiyonu insidansı %2 ile %6 arasındadır(67). Prostat biyopsisinden sonra sepsis nedeniyle hastaneye yatışlar artsa da veriler bu gruptaki mortalitenin diğer benzer sistemik enfeksiyonlara oranla daha fazla olmadığını göstermektedir(68). Sepsis, vücuttaki enfeksiyöz sürece yanıt olarak gelişen sistemik inflamatuvar hadisedir. Semptomlar ateş, hipotermi, taşipne, taşikardi, değişmiş zihinsel durum ve hipotansiyon gibi non-spesifik semptomlardır. Prostat biyopsisinden sonra ateşi olan her hasta mutlaka sepsis açısından değerlendirilmelidir.

Prostat biyopsisinden sonra meydana gelen şiddetli enfeksiyon halinin sorumlusu florokinolona dirençli fekal bakteriler olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda rektal flora sürüntüsü sonucuna göre hedefe yönelik antibiyotik kullanımının daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Sepsise en sık neden olan mikroorganizma E.coli olup florokinolonlara, trimetoprim-sülfametoksazole ve ampisiline karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tüm E.Coli izolatlarının; ikinci ve üçüncü nesil sefalosporinlere, amikasin ve karbapenemlere duyarlı olduğu gösterilmiştir(68).

Prostat biyopsisinden sonra gelişen enfeksiyonlar için risk faktörlerine baktığımızda siyah ırk, artmış komorbidite, diabetes mellitus, yabancı ülkelere seyahat, son antibiyotik kullanımı ve önceki biyopsilerin sayısı olduğunu görmekteyiz(69).

2.6.2.2. Kanama

Prostat biyopsilerinden sonra hematüri riski orta düzeydedir. Normal INR, platelet sayısına sahip hastalarda dahi hematüri sık görülen bir komplikasyondur. Yapılan araştırmalarda prostat biyopsisinden sonra erkeklerin %23-%63'ünde hematüri ve %0.7'sinde pıhtı retansiyonu saptamıştır(70). Rektal kanama ise hastaların %2.1- %21.7'sinde görülebilmektedir. Hematospermi hastaların %9.8-%50.4'ünde görülmektedir ve hasta bu konuda bilgilendirilmediğinde kaygıya neden olabilmektedir.

2.6.2.3. Diğer komplikasyonlar

Geçici kateterizasyon gerektiren akut üriner retansiyon hastaların %0.2-%0.4'ünde gelişmektedir. Akut üriner retansiyon gelişme riski prostat boyutu büyük olan ve uluslararası prostat semptom skoru(IPSS) yüksek olan hastalarda daha yüksektir(70).

2.7. Antibiyotik Profilaksisinin Önemi

Profilaksi amacı ile kullanılan antibiyotiğin dokudaki düzeyinin cerrahi işlem süresince minimal inhibitör konsantrasyonunun üzerinde olması amaçlanır. Serum ve dokuda ulaşılması istenen antibiyotik düzeyleri ilacın uygulama yolu ve farmakokinetik özellikleri ile değişkenlik göstermektedir(71). Bu nedenle profilaksi amacı ile uygulanan antibiyotiğin cinsi kadar uygulanma zamanı, şekli ve dozu da önemlidir.

Transrektal prostat biyopsisinde profilaktik antibiyotik uygulaması kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Fakat hangi antibiyotiği, hangi dozda uygulanmasına ilişkin bir fikir birliği henüz yoktur.

Antibiyotik profilaksisinin amacı biyopsi sonrasında gelişen bakteriüri insidansını azaltmaktır. Buna karşın bakteriüri olan tüm hastalar semptomatik değildir fakat biyopsi sonrası enfektif komplikasyon gelişen tüm semptomatik hastalar bakteriüridir(72,73).

Yapılan çalışmalarda biyopsi öncesi uygun antibiyotik profilaksisi uygulanması durumunda bakteriüri %5, üriner sistem enfeksiyonu %2-6, ateş %2-3 oranlarında saptanırken, antibiyotik profilaksisi uygulanmaması durumunda bakteriüri %8- 44, bakteriyemi %16-70, üriner sistem enfeksiyonu %32 ve ateş %33 oranında bildirilerek ciddi bir artış olduğu görülmektedir(72,74). Hastaneye yatış oranlarının ise antibiyotik profilaksisi uygulanması durumunda daha düşük olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar ışığında prostat biyopsisinde uygun antibiyotik profilaksisi uygulamanın morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir rolünün olduğunu görmekteyiz. Uygun profilaktik antibiyotik seçimi için profilaktik antibiyotik kullanım bilgisi ve antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve spektrumlarının iyi bilinmesi gereklidir.

2.8. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları ve Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olup kullanılan ilacın dozu ve süresinden etkilenmektedir. Kullanılan antimikrobiyal ajan ne kadar uzun süre kullanılmışsa direnç o kadar artmaktadır. Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında florokinolonların artmış ve uygunsuz kullanımı dirence neden olmuştur. Avrupa hastalık önleme ve kontrol merkezinin 2015'te yayınlanan raporuna göre E. Coli suşlarının %22.8'i ve %29.7'sinde ve K. Pneumoniae izolatları arasında florokinolon direnci saptanmıştır. Yoğun bakım üniteleri veya bakım evleri gibi ortamlarda, genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten E.Coli ve K. Pneumoniae izolatları florokinolonlara karşı %40 ile %45 direnç oranına sahiptir(75). Daha önce florokinolon kullanımı, altta yatan ürolojik patolojiler dirençli suşların oluşmasında önemli belirleyicilerdir. Ayrıca florokinolon direnci çoklu ilaç direnciyle ilişkili bulunmuştur(76).

Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına baktığımızda hücre duvarı yapımını bozma, hücre zarına zarar verme, folik asit, nükleik asit yapımını bozarak etki ettiklerini görmekteyiz.

2.8.1.Fosfomisin

Fosfomisin, *Streptomyces* spp. türlerinin kültürlerinden izole edilen düşük moleköl ağırlıklı (138 Da) bir fosfonikasid türevidir. İspanya’da 1969 yılında orijinal ismiyle “fosfonomisin” olarak keşfedilmiştir(77,78).

Fosfomisin fosfoenol pirüvat (PEP) analogu olarak hareket ederek hücre duvarının temel bileşeni olan peptidoglikan sentezinin ilk basamağını inhibe ederek bakterisidal etkinlik gösterir(79).

Ek olarak biyofilm tabakasına etki etme özelliğine sahiptir. Birkaç deneysel çalışmada, fosfomisinin tek başına ya da diğer antibiyotiklerle kombine olarak biyofilmleri azalttığını, yok ettiğini ve biyofilm yapısında değişikliklere yol açtığını gösterilmiştir(80,81).

Fosfomisin, oral alınmayla birlikte hızla emilir ve serbest asit olan fosfomisine dönüştürülür. Fosfomisin trometamolün oral biyoyararlanımı yaklaşık %40 (%34-58) olup, idrarla %30-60’ı değişmeden atılır(82). Ortalama eliminasyon yarı ömrü 5,7 saattir. Emilim ince bağırsakta meydana gelir ve gıdayla birlikte uygulanmasının ilacın emilimini azaltmaktadır. Fosfomisin metabolize edilmeden idrarla glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Üç gram tek doz fosfomisinin ardından, tepe idrar konsantrasyonlarına yaklaşık dört saat içinde ulaşılır, idrar ve mesane dokusunda 1-2 gün boyunca yüksek konsantrasyonda kalır. Bu doz üropatojenlerin çoğunu ortadan kaldırmak için yeterlidir(83).

Böbrek yetmezliğinde serum tepe konsantrasyonu ve yarı ömrü artar, idrarda atılımı ve konsantrasyonu azalır. Böbrek yetmezliği olanlarda intravenöz formun doz ayarlaması gerekmektedir ve kreatin klirensi <10 ml/dk olanlarda kullanılmamalıdır(84).

Komplike olmayan sistit için oral fosfomisin trometamol tedavisi için önerilen doz 3 gramlık tek dozdur(85,86). Bazı yazarlar komplike sistit tedavisinde gün aşırı oral fosfomisin trometamol 3 gram kullanımını önermektedir(87,88).

Gebeler, yaşlılar ve böbrek / karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda oral 3 g fosfomisin trometamolün doz ayarlanmasının gerekli olmadığını göstermektedir(89).

2.8.2.Florokinolonlar

Kinolonlar ilk olarak 1962’de nalidiksik asitle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda kimyasal yapıda gerçekleştirilen değişikliklerle ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak kinolonlar geliştirilmiştir.

Tablo-4. Kinolon grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması(90)

Kinolonların Sınıflandırılması			
Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Nalidiksik asit	Norfloksasin	Sparfloksasin	Trovafloksasin
Sinoksasin	Siprofloksasin	Gatifloksasin	Moksifloksasin
	Lomefloksasin	Grepafloksasin	Gemifloksasin
	Ofloksasin	Levofloksasin	

Birinci kuşak kinolonların etki spektrumları dar iken siprofloksasinin de içinde yer aldığı ikinci kuşakta etki spektrumu genişlemiştir fakat anaerob etkinlik bulunmamaktadır. Üçüncü ve dördüncü kuşakta ise hem gram pozitif etkinlik hem de anaerob etkinlik arttırılmıştır.

Kinolonlar konsantrasyona bağımlı etkinlik göstermektedir. Bakterisidal aktivite minimal inhibitör konsantrasyonunun 30 katına ulaşana kadar artış göstermektedir. Daha yüksek konsantrasyonlarda paradoksal olarak RNA ve protein sentezinin inhibe olması nedeniyle bakterisidal aktivite azalmaktadır. Oral kullanımda gastrointestinal sistemden emilimleri iyidir. Ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasinin biyoyararlanımı %90’nın üzerinde olup oral yoldan alınınca tama yakın absorbe olurlar. Siprofloksasinin %70’i emilmektedir(90).

Kinolon grubu antibiyotikler, bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan tip 2 topoizomerazlar, DNA giraz ve topoizomeraz 4’ ün aktivitesini inhibe

ederek DNA sentezini durdurmaktadır. Kinolon grubu antibiyotiklere direnç hedef enzimdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atılımına bağlı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kinolon direncinde plazmid aracılı mutasyonların da rol oynadığı gösterilmiştir(91).

Florokinolonlar nefrotoksik değildir ancak böbrek yetmezliği serum yarı ömürlerini uzatır ve 30 mL/dakikadan daha az glomerüler filtrasyon hızı olan hastalarda düzeltilmiş dozaj gerektirirler(92).

2.8.3.Sefalosporinler

Sefalosporinler kimyasal olarak etki mekanizmaları ve toksisiteleri ile penisilinlere benzerdirler. Ortak çekirdek 7-aminosefalosporanik asidin (7-ASA) üzerinde yapılan değişiklikler çok sayıda sefalosporin geliştirilmesini sağlamıştır. Birçok beta laktamaz tipine penisilinlerden daha fazla dayanıklıdır. Birinci kuşaktan beşinci kuşağa doğru artmış beta laktamaz direncinin olduğunu ve gram negatiflere etkinliğin arttığını görmekteyiz. Atılım genellikle tübüler sekresyonla olur fakat seftriaksonun %40'ı ve sefoperazonun %75'i safradan elimine edilir. Makulopapüler döküntüler, ürtiker, nadiren anafilaktik şok meydana gelebilir. Bazı olgularda alkole intolerans rapor edilmiştir. Oral formları ile normal floranın bozulmasına bağlı diyare meydana gelebilir. Gebelerde kullanımı güvenlidir(92).

2.8.4.Beta laktamaz inhibitörleri

Beta laktam antibiyotiklere yapıca benzerler fakat çok zayıf antibakteriyel etkileri vardır. Bakteriyel beta laktamazların çoğunun güçlü inhibitörüdürler ve beta laktamazlar tarafından parçalanabilen penisilinlerin ve sefalosporinlerin enzimlerle inaktivasyonunu önleyebilirler. Bu yüzden spesifik penisilinlerle kombinasyon şeklinde kullanılırlar.

- 1- Amoksisilin+ klavulanik asit
- 2- Ampisilin+ sulbaktam
- 3- Piperasilin+ tazobaktam sodyum

- 4- Sefoperazon+ sulbaktam
- 5- Tikarsilin+ klavulanat potasyum

Makulopapüler döküntüler, ürtiker ve anafilaktik reaksiyonlar, gastrointestinal sistem Őikayetleri, merkezi sinir sistemi Őikayetlerine neden olabilirler. Gebelikte kullanımı güvenlidir(92).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.12.2022 tarihli, 2 oturum numaralı kararı ile onay verilmiştir. Tezimizde yaptığımız çalışmaya Diyarbakır Dicle Üniversitesi Hastaneleri Üroloji Kliniği'nde 1 Eylül 2021 ve 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik verileri, işlem öncesi hemogram, CRP (C-reaktif protein), TİT (tam idrar tetkiki) ve İKAB (idrar kültür antibiyogram) sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden taranmıştır. Yine işlem sonrası rutin poliklinik kontrolüne gelen hastaların ağrı, hematüri, hematospermi, rektal kanama, uluslararası prostat semptom skoru(IPSS), ateş, hemogram, CRP, TİT ve İKAB sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden taranmıştır. Randomizasyon yapılmadan, retrospektif olarak incelenen ve 3 farklı profilaktik antibiyotik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara işlemden 1 gün önce ya fosfomisin ya amoksisilin+klavulanik asit ya da sefiksim başlanmıştır. Daha önce incelenen yayınlarda ve EAU kılavuzlarında, prostat biyopsilerinde profilaktik antibiyotiklerin dozlarının tamamlaması önerildiğinden amoksisilin+klavulanik asit ve sefiksim kullanan hasta grubu işlemden sonra 5 gün boyunca tedavilerini almaya devam etmiştir.

Fosfomisin kullanan hasta grubu işlemden 1 gün önce tek doz, 3 gr olarak ilacı kullanmıştır. Amoksisilin+klavulanik asit kullanan hasta grubu 1 gün önce ilaca başlamış olup 1000 mg, günde iki kez olacak şekilde ilacı kullanmıştır. Sefiksim kullanan hasta grubu ise işlemden 1 gün önce 400 mg, günde bir kez olacak şekilde ilacı kullanmıştır. Her iki hasta grubu işlemden sonra 5 gün boyunca ilaca devam etmiştir.

İşlem öncesi, kliniğimizde rutin olarak her hastadan yazılı ve sözlü onam alınarak işlemin yapılış şekli ve olası komplikasyonlar hakkında hastalar bilgilendirilmektedir.

İşlem öncesi tüm hastalara povidin iyot ile rektal temizlik yapılmıştır. Sonrasında prilokainin %2'lik enjeksiyonlu solüsyonu periprostatik sinir blokajı olarak yapıp, lidokain jel intrarektal uygulandıktan sonra hastalardan standart 12

kor prostat biyopsisi alınmıştır. Hastalar işlem sonrası inatçı hematüri, rektal kanama, ateş, üriner retansiyon, prostatit hakkında detaylı bilgilendirilmiş olup bu komplikasyonların gelişmesi halinde kliniğimize ivedilikle başvurmaları gerektiği anlatılmıştır. Kliniğimizde prostat biyopsisi yapılan tüm hastalar işlemden 2 hafta sonra patoloji sonucunu değerlendirmek için rutin olarak poliklinik muayenesine çağrılmakta ve ağrı, hematüri, hematospermi, rektal kanama, IPSS, ateş sorgulanmaktadır. Hastalara hemogram, CRP, TİT ve İKAB çalışılmaktadır. Ateş nedeni ile hastaneye başvuran hastalar hospitalize edilerek intaniye konsültasyonu doğrultusunda IV antibiyoterapi başlanmaktadır. İşlem sonrası hemogram, CRP, TİT, İKAB, üriner retansiyon, hematospermi, hematüri, rektal kanama, ateş, ağrı, IPSS, hastane yatış gerekliliği gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrole gelen ve biyopsi sonrası rutinleri yapılan hastalar çalışmaya alınmış ancak kontrole gelmeyen veya rutinlerini tamamlamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda veri tabanın oluşturulmasında ve uygun istatistiksel analizlerin yapılmasında Statistical Package for Social Sciencesfor Windows 24.0 (SPSS, Inc; Chicago, USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca değer) olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilirken çeşitli grafiksel testlerden ve analitik testlerden Kolmogrov-Simironov testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 1 Eylül 2021 ve 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında kliniğimizde prostat biyopsisi yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Biyopsi sonrası kontrole gelmeyen veya rutinlerini tam yaptırmayan hastalar çalışmaya alınmadı .Çalışmaya kriterleri sağlayan toplam 96 hasta dahil edildi. Profilaksi amacı ile 31 hastaya fosfomisin trometamol (Grup 1) , 34 hastaya amoksisilin ve klavulanik asit (Grup 2) ve 31 hastaya sefiksim (Grup 3) uygulandı. Hasta grubu yaş ortalamalarına bakıldığında fosfomisin trometamol grubu yaş ortalaması 65.12 ± 0.70 yıl, amoksisilin ve klavulanik asit grubu yaş ortalaması 64.64 ± 0.71 yıl, sefiksim grubu yaş ortalaması 64.97 ± 0.99 yıl olup üç grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.067$).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te işlem öncesi WBC(White Blood Cell) ve CRP (C Reaktif Protein) değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacı ile yapılan Kruskal Wallis H test sonucuna göre gruplar arasında işlem öncesinde WBC ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p=0.712$, $p= 0.213$; Tablo 5, Tablo 6).

Tablo- 5. İşlem öncesi grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	8.22±1.80	8.00		
Grup 2	34	8.05±2.28	7.85	0.678	p=0.712
Grup 3	31	7.85±1.78	7.80		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Tablo- 6. İşlem öncesi grupların CRP değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	0.51±0.48	0.34		
Grup 2	34	1.06±2.84	0.34	3.091	p=0.213
Grup 3	31	0.75±0.82	0.47		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te işlem sonrası da WBC ve CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan Kruskal Wallis H test sonucuna göre gruplar arasında işlem sonrası WBC ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görüldü. (p=0.449, p=0.191; Tablo 7, Tablo 8)

Tablo-7. İşlem sonrası grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	8.29±1.98	8.00		
Grup 2	34	8.40±4.05	7.40	1.599	p=0.449
Grup 3	31	9.39±4.54	8.00		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Tablo-8. İşlem sonrası grupların CRP değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	0.85±1.70	0.39		
Grup 2	34	4.65±7.55	0.47	3.31	p=0.191
Grup 3	31	2.52±3.92	0.80		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Hasta grupları arasında profilaksi amacı ile kullanılan antibiyotik çeşidine göre WBC ve CRP düzeylerinin işlem sonrası ve işlem öncesine göre oluşan değişimleri arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacı ile yapılan Kruskal Wallis test sonucunda; kullanılan profilaktik antibiyotik çeşidine WBC ve CRP düzeylerinin işlem sonrası işlem öncesine göre oluşan değişimleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0.300, p=0.238; Tablo 9, Tablo 10).

Tablo-9. İşlem sonrası işlem öncesine göre oluşan WBC değişimlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	0.067±1.90	-0,10		
Grup 2	34	0.35±4.26	-0,10	2.40	p=0.300
Grup 3	31	1.54±4.10	0.00		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Tablo-10. İşlem sonrası işlem öncesine göre oluşan CRP değişimlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	(mean±sd)	Median	H	p*
Grup 1	31	0.34±1.69	-0,10		
Grup 2	34	3.58±8.25	0.12	2.87	p=0.238
Grup 3	31	1.76±3.97	0.20		

N: sayı, sd: standard deviation, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Kruskal Wallis H test istatistiksel anlamlılık değeri, H: Kruskal Wallis H Test test değeri

Kullanılan profilaktik antibiyotik çeşidine göre hastaların işlem sonrası genel sağlık durumları ve gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

İşlem sonrası hastaneye yatış oranları incelendiğinde Grup 1’de 1 (%3.2, n=31) hastada, Grup 2’de 11 (%32.4, n=34) hastada, Grup 3’te ise 3 (%9.7, n=31) hastada yatış yapma gerekliliği olduğu görüldü. Grup 2’de, Grup 1 ve Grup 3’e göre işlem sonrası yatış sıklığının istatistiksel açısından anlamlı şekilde yüksek

olduğu (**p=0.003, p=0.026**) ; Grup 1 ve Grup 3 arasında ise işlem sonrası yatış sıklığında istatistiksel açılarından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (**p=0.301**).

İşlem sonrası ateş görülme sıklığına bakıldığında Grup 1’de 1 (%3.2, n:31) hastada, Grup 2’de 7 (%20, n:34) hastada, Grup 3’te 3 (%9.7, n:31) hastada ateş yüksekliği olduğu görüldü. Gruplar arası işlem sonrası ateş yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.092).

İşlem sonrası ağrı Grup 1’de 5 (%16.1, n:31) hastada, Grup 2’de 3 (%21.4, n:34) hastada, Grup 3’te 6 (%19.4, n:31) hastada olduğu görüldü. Gruplar arasında işlem sonrası ağrı sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.448).

İşlem sonrası idrar retansiyonu Grup 1’de 2 (%6.5, n:31) hastada, Grup 2’de 2 (%5.9, n:34) hastada görülmüştür. Grup 3’teki hastalarda idrar retansiyonu görülmemiştir. Gruplar arasında işlem sonrası idrar retansiyonu görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.543).

İşlem sonrası hematospermi Grup 1’de 11 (%35.5, n:31) hastada, Grup 2’de 14 (%41.2, n:34) hastada, Grup 3’te 11 (%35.5, n:31) hastada olduğu görüldü. Gruplar arası işlem sonrası hematospermi sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.859).

İşlem sonrası hematüri Grup 1’de 9 (%29.0, n:31) hastada, Grup 2’de 8 (%23.5, n:34) hastada, Grup 3’te 7 (%22.6, n:31) hastada olduğu görüldü. Gruplar arasında işlem sonrası hematüri sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.817).

İşlem sonrası rektal kanama Grup 1’de 2 (%6.5, n:31) hastada, Grup 2’de 3 (%8.8, n:34) hastada, Grup 3’te 3 (%9.7, n:31) hastada olduğu görüldü. Gruplar arasında işlem sonrası rektal kanama sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.892).

İşlem sonrası bakılan idrar kültürlerinde; Grup 1’de 1 (%3.2, n=31) hastada, Grup 2’de 11 (%32.4, n=34) hastada, Grup 3’te ise 3 (%9.7, n=31) hastada idrar

kültürlerinde üreme olduğu görüldü. Grup 2’de Grup 1 ve Grup 3’e göre işlem sonrası idrar kültüründe üreme sıklığının istatistiksel açısından anlamlı şekilde yüksek olduğu (**p=0.003, p=0.026**) ; Grup 1 ve Grup 3 arasında ise işlem sonrası idrar kültüründe üreme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (**p=0.301**).

Tablo-11. İşlem sonrası gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=34)	Grup 3 (n=31)	χ^2	P
Post operatif yatış sıklığı					
Var	1 (%3.2)	11 (%32.4)	3 (%9.7)	9.811	0.003
Yok	30 (%96.8)	23 (%67.6)	28 (%90.3)		
Post operatif ateş					
Var	1 (%3.2)	7 (%20.6)	3 (%9.7)	4.961	0.092
Yok	30 (%96.8)	27 (%79.4)	28 (%90.3)		
Post operatif ağrı					
Var	5 (%16.1)	3 (%8.8)	3 (%9.7)	1.532	0.448
Yok	26 (%96.8)	23 (%67.6)	28 (%90.3)		
Post operatif hematospermi					
Var	11 (%35.5)	14 (%41.2)	11 (%35.5)	0.304	0.859
Yok	20 (%64.5)	20 (%58.8)	20 (%64.5)		
Post operatif hematüri					
Var	9 (%29.0)	8 (%23.5)	7 (%22.6)	0.405	0.817
Yok	22 (%71.0)	26 (%76.5)	24 (%77.4)		
Post operatif bakılan idrar kültürlerinde					
Var	1 (%3.2)	11 (%32.4)	3 (%9.7)	9.811	0.003
Yok	30(96.8)	23(%67.6)	28 (%90.3)		
Post operatif glob					
Var	2 (%6.5)	2 (%5.9)	0	2.003	0.543
Yok	29(%93.5)	32(%94.1)	31 (%100)		
Post operatif rektal kanama					
Var	2 (%6.5)	3 (%8.8)	3 (%9.7)	4,531	0.892
Yok	29(%93.5)	32(%91.2)	28 (%90.3)		

n: sayı, Grup 1: Fosfomisin trometamol kullanıcıları, Grup 2: Amoksisilin ve klavulanik asit kullanıcıları, Grup 3: Sefiksim kullanıcıları, p*: Ki-kare testi istatistiksel anlamlılık değeri,

Gruplar arası işlem sonrası IPSS ortalamaları karşılaştırıldığında Grup 1’de 14.13 ± 2.97 , Grup 2’de 14.26 ± 4.38 , Grup 3’te ise 13.67 ± 4.41 olduğu görülmüş olup gruplar arasında işlem sonrası IPSS açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.239$).



5. TARTIŞMA

Toplumda prostat kanseri farkındalığının artması ile giderek daha çok hastaya tarama yapılmaktadır. Taramada kullanılan yöntemler olan rektal muayene , prostat spesifik antijen (PSA) türevleri ve multiparametrik MR (mpMR)'ın yaygın ve etkili kullanımı ile birçok hastada erken dönemde prostat kanseri ön tanısı konabilmektedir. Tarama yapılan hasta sayısının artmasına bağlı olarak kesin doku tanısı için giderek artan sayıda hastaya prostat iğne biyopsisi yapılmaktadır. Yıllık prostat biyopsi sayısının 1 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir (93). Biyopsi için uygulanabilecek metotlar transperineal veya transrektal yoldur. Transrektal yol ile yapılan biyopsilerde enfektif komplikasyonlar , transperineal yola göre daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bazı ürologlar bu olası komplikasyonlarla karşılaşmamak için transperineal yolu tercih etmektedirler. Ancak transperineal uygulamalarda da özellikle üriner retansiyon gibi non enfektif komplikasyon oranlarının fazlalığı, genel anestezi ve özel cihazlar gerektirmesi nedeni ile uygulama halen pratik sorunlarla karşı karşıyadır. Bu olumsuzluklar nedeni ile enfeksiyon komplikasyonların riskine rağmen , pratikteki uygulama kolaylığı nedeni ile en çok tercih edilen yol halen transrektal yol olup bu füzyon biyopsi için de geçerlidir. Tümör belirleyicilerde ve görüntüleme yöntemlerinde beklenen gelişmeler olana kadar da en çok tercih edilen yolun transrektal yol olacağı tahmin edilmektedir (93).

Biyopsi uygulamalarının yaygınlaşması ile biyopsi öncesi hazırlık, antibiyotik profilaksisi, biyopsinin yapılış tekniği ve işlem sonrası gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yönetim şekli daha çok tartışılır hale gelmiştir.

TRUS prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonlar dışında karşılaşılabilecek diğer komplikasyonlar hematospermi, hematüri, rektal kanama, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlardır. Bizim çalışmamızda 96 hastanın 24'ünde hematüri, 26'sında hematospermi, 8'inde rektal kanama görülmüş olup görülen bu komplikasyon oranlarının literatürde bildirilen komplikasyon oranlarına paralel olduğu görülmüştür. Hematüri, hematospermi, rektal kanama gibi gelişen komplikasyonların kullanılan antibiyotik profilaksisinden bağımsız geliştiği

gösterilmiştir. Çalışmalarda hematürinin %40 oranında görülebildiği ve hidrasyon ile takiple düzeldiği saptanmıştır (94). İşlem sonrası görülen bir diğer komplikasyon olan idrar retansiyonu yaklaşık %2 oranında görülmektedir ve üretral kateter uygulaması sonrası genelde kendiliğinden düzelmektedir. Bizim çalışmamızda 96 hastanın 4'ünde idrar retansiyonu gelişmiş olup bu durum kullanılan antibiyotik profilaksisinden bağımsız olarak gelişmiştir. Bu hastalar glob vesikale ile hastanemize başvurmuş olup hastalara transüretral foley kateteri uygulanarak glob vesikale durumu çözülmüştür.

Cai T ve arkadaşları transrektal prostat biyopsi uygulamasında profilaktik olarak fosfomisin ile siprofloksasini değerlendirdikleri çalışmalarında non enfeksiyöz komplikasyonları da değerlendirmişlerdir. En sık görülen non enfeksiyöz komplikasyon hematüri olmuştur. Hematüri görülme oranı her iki grupta yakın değerlerde olup istatistiksel fark bulunmamıştır (95).

TRUS eşliğinde yapılan transrektal prostat biyopsilerinde rektal floranın biyopsi iğnesi ile üriner sisteme taşınması nedeni ile asemptomatik bakteriüriden septik şoka kadar değişen spektrumda enfektif komplikasyonlar karşımıza çıkabilmektedir. Olası septik şoka bağlı mortalite de olasılık dahilinde olan ve tüm ürologları korkutan en kötü komplikasyondur. Bu enfektif komplikasyonları önlemek amacı ile povidin iyot ile mekanik temizlik ve profilaktik antibiyotik önerilmektedir. 2021 yılında Pradere ve ark. yaptığı toplam 90 randomize kontrollü araştırmanın (16.941 katılımcı) metaanalizine baktığımızda povidin iyot ile rektal temizliğin enfeksiyöz komplikasyonları ve hastaneye yatışı azalttığını görmekteyiz(96). Biyopsi öncesi povidin iyot ile rektal temizlik, kliniğimizde rutin olarak uygulanmaktadır.

Antibiyotik profilaksisi ile ilgili çalışmalara baktığımızda ise Kısa E ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada 110 hastanın rektal sürüntü kültürü incelenmiş ve florokinolon direnci hastaların %60.9'unda bulunmuştur. Bu yüksek oranın florokinolon grubunun yaygın kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür(97). Yine Nasu Y ve arkadaşları transrektal biyopsilerden önce 337 hastada yaptıkları rektal sürüntü kültürünün 45 tanesinde florokinolona dirençli bakteri saptamışlardır(98). Ülkemizde de florokinolon direnci yüksektir ve EAU kılavuzlarında da florokinolonlar artık önerilen antibiyotikler içinde değildir. Bu

nedenle uzun bir süredir kliniğimizde florokinolonlar profilaksi amacı ile kullanılmamakta ve profilaksi için diğer değişik antibiyotikler kullanılmaktadır. Bunlar arasından kliniğimizde daha önce incelenen yayınlar ve EAU 2022 kılavuzlarına da uygun olarak en çok tercih edilen profilaktik antibiyotikler fosfomisin, amoksisilin+klavulanik asit, sefiksimdir. Bu çalışmada bu antibiyotiklerin prostat biyopsisi sonrası gelişebilecek komplikasyonları önlemedeki etkinlikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Oral yoldan kullanılan bir sefalosporin olan ve bakterisid etki gösteren sefiksim, yapısı, geniş spektrumu ve beta-laktamaz dayanıklılığı ile parenteral kullanılan bir sefalosporin olan sefotaksime benzer. Sefiksimin etki mekanizması bakteri hücre duvar sentezini inhibe etmesi temeline dayanır. Sefiksim, beta-laktamazlara yüksek düzeyde dayanıklı olduğundan, birçok penisilin dirençli ve bazı sefalosporin dirençli patojenler sefiksime duyarlıdır. Bu nedenlerle kliniğimizde florokinolonlara alternatif prostat iğne biyopsisinde profilaktik olarak kullanılmıştır.

Sefiksim dışında diğer bir alternatif olarak kullandığınız ajan ise amoksisilin+klavulanik asittir. Klavulanik asit yapısal olarak penisiline benzer bir beta-laktam bileşimidir. Bu madde beta laktamaz enziminin aktif merkezine bağlanarak bu enzimi inaktive eder ve böylece amoksisilini, birçok patojen bakteri tarafından salgılanan beta-laktamaz enzimiyle parçalanmaktan korur. Bu şekilde amoksisilin etki spektrumu klinikte önem taşıyan birçok dirençli bakteriyi kapsayacak şekilde genişler. Klavulanik asit özellikle klinikte önem taşıyan ve bakteri plasmidleri aracılığı ile üretilen beta laktamazlara karşı aktiftir. Bunlar penisilin ve sefalosporinlere karşı aktarılabilen (transferabl) direnç gelişmesinden sorumludur. Amoksisilin+klavulanik asit, beta-laktamaz yapan veya yapmayan mikroorganizmaların çoğu suşlarına karşı etkilidir. Bu geniş etki spektrumu nedeni ile kliniğimizde florokinolonlara alternatif prostat iğne biyopsisinde profilaktik olarak tercih edilen diğer bir antibiyotik olmuştur.

Hücre duvarının temel bileşeni olan peptidoglikan sentezinin ilk basamağını inhibe ederek bakterisidal etkinlik gösteren ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotik olan fosfomisin etkinliğini bakteri hücre duvarı sentezinin ilk evresinde gösterir. Fosfomisin trometamol üriner sistem

enfeksiyonlarında sık olarak izole edilen E.coli, Citrobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Serratia spp., P. aeruginosa ve Enterococcus faecalis gibi birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteriye karşı etkilidir. Geniş etkili olması ve yayınlarda gösterilen etkinliği ile kliniğimizde prostat iğne biyopsisinde profilaktik olarak tercih edilen üçüncü antibiyotik olmuştur.

Kliniğimizde florokinolonların profilaktik olarak kullanılmamasını takiben profilaktik olarak kullandığımız bu üç antibiyotik bu çalışmada prostat biyopsisine bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemedeki etkileri yönünden retrospektif olarak incelenmiştir.

Amoksisilin+ klavulanik asit kılavuzlarda belirtildiği gibi işlemden bir gün önce başlanmış ve sonrasında da beş gün devam edilmiştir. Bu grupta maalesef işlem sonrası idrar kültüründe üreme olan hasta sayısı ve hastaneye yatışı yapılan hasta sayısı yüksek bulunmuştur. İdrar kültüründe üreme %32.4 hastada olmuş ve hastaların % 32.4'ü de hastaneye yatırılmıştır. Bu oranlar sefiksime ve fosfomisin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu düşük etki profili belki de bu ilacın toplum direncinin yüksek olma ihtimali ile açıklanabilir. Nasu Y ve arkadaşları transrektal biyopsilerden önce 337 hastada yaptıkları rektal sürüntü kültüründen florokinolona dirençli bakteri üreyen 45 hastayı iki gruba bölerek bir gruba profilaktik olarak beta laktam antibiyotik, diğer gruba ise profilaktik olarak levofloksasin ve amikasin vermişlerdir. Bu dirençli gruplarda bakteri beta laktama duyarlı olmasına rağmen beta laktam kullanan hastaların %28.6 sında febril üriner enfeksiyon gelişmiştir. Febril üriner enfeksiyon gelişme oranı profilaktik olarak levofloksasin ve amikasin verilen grupta %5.9'dur (98). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza paralel olarak beta laktam antibiyotik profilaktik olarak etkisiz bulunmuştur. Beklediğimizden daha düşük bulduğumuz etki nedeni ile amoksisilin+ klavulanik asitin profilaktik olarak kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Beta laktam grubu antibiyotiklerin ürolojide profilaktik kullanımı ile olarak Cimino S ve ark'larının çalışmasına bakıldığında transperineal veya transrektal biyopsi uygulamalarında profilaktik olarak bir gruba fosfomisin, diğer gruba florokinolon veya beta laktam grubu antibiyotikler vererek etkilerini prospektif olarak karşılaştırılmışlardır. Florokinolon veya beta laktam grubu antibiyotikler alan

grupta hematüri ve enfeksiyon oranını daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada fosfomisin etkili bulunmuş, beta laktam veya florokinolon grubu etkisiz bulunmuştur (99). Beta laktam grubu antibiyotiklerin etkisiz bulunduğu bu çalışmada beta laktam grubu antibiyotiklerin hangisi olduğu ve ayrıca bu antibiyotiklerin hangi oranda kullanıldığı belli olmadığından ulaşılan sonucun kesinliği tartışmalıdır.

Chan E.S. ve arkadaşları çalışmalarında amoksisilin+klavulanik asiti tek başına bir gruba , amoksisilin+klavulanik asit ile siprofloksasini kombine ederek diğer gruba transrektal prostat biyopsisi öncesi profilaktik uygulamışlar ve tek başına amoksisilin+klavulanik asiti yetersiz bulmuşlardır. Kliniklerinde bu çalışmadan sonraki dönemde profilaksiyi kombine olarak uygulama kararı almışlardır (100).

Hastanede yatış ve idrar kültüründe üreme oranı amoksisilin+klavulanik asitte belirgin yüksek olmasına rağmen tüm gruplarda ateş, WBC ve CRP oranları arasında istatistiksel bir farklılığın olmamasının biyopsi aldığımız hasta sayısının sınırlı olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yani daha geniş bir hasta grubu ile çalışıldığında istatistiksel bir farklılığın olacağı söylenebilir. Yine biyopsi alınan hastaların ileri yaş grubunda olmaları enfeksiyon durumunda gösterecekleri immun yanıtın sınırlı olmasına neden olmaktadır.

Samarinas M ve arkadaşları prospektif olarak transrektal prostat biyopsisinde sefiksim ve prulifoksasini karşılaştırmışlardır. İlaçlar profilaktik olarak başlanmış ve biyopsi sonrası üç gün devam edilmiştir. Bu çalışmada her iki ilacın enfeksiyöz komplikasyonları önleme yönünden istatistiksel olarak arada fark bulunmadığı görülmüştür. Sefiksimin profilaktik olarak transrektal prostat biyopsi uygulamasında kullanılmasının etkili ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır(101).

Çalışmamızda sefiksim kullanan grupta idrar kültüründe üreme % 9.7 hastada olmuş ve hastaların % 9.7'ü de hastaneye yatırılmıştır. Bu oranlar amoksisilin+klavulanik asit kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Sefiksim, amoksisilin+ klavulanik asite oranla enfektif komplikasyonları önlemede etkili bulunmuştur.

Wenzel M ve arkadaşları 2021 yılında yaptıkları çalışmada transrektal prostat biyopsi öncesi profilaktik olarak üç farklı antibiotik uygulamış ve sonuçlarını

değerlendirilmişlerdir. Hastaların % 16.6'sına tek doz intravenöz sefotaksim, hastaların % 15'ine multiple dozda oral sefpodoksim ve %68.3'üne florokinolon vermişlerdir. Çalışmada enfektif komplikasyon oranı toplamda %1.1 olup gruplara göre enfektif komplikasyon oranları %0.8, %0.8, %1.1 bulunmuştur. Gruplar arasında fark olmaksızın tüm ilaçlar etkili bulunmuştur(102). Bu çalışmada sefiksim kullanılmamış olsa da oral olarak kullanılabilen başka bir sefalosporin kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak sefiksim çoklu doz olarak verilmiş ve etkili bulunmuştur.

Fosfomisin kullanan grupta idrar kültüründe üreme %3.2 hastada olmuş ve hastaların %3.2'si de hastaneye yatırılmıştır. Yine bu oranlar amoksisilin+ klavulanik asite oranla enfektif komplikasyonları önlemede etkili bulunmuştur. Bu oranlar sefiksim kullanan gruba göre daha düşük olsa da sefiksim ve fosfomisin kullanan grup arasında istatistiksel farklılık yoktur. Bu da her iki ilacın (sefiksim ve fosfomisin) enfektif komplikasyonları önlemede etkili olduğunu göstermektedir.

Fosfomisinin ilk kullanımını Ongün ve arkadaşları 2012 yılında tek doz oral fosfomisini, siprofloksasin 500 mg 2x1 5 gün oral ve levofloksasin 500 mg tek doz oral ile karşılaştırdıkları çalışmada görmekteyiz. Bu çalışmanın sonucunda enfeksiyon oranlarının benzer olması ve kullanım kolaylığı nedeni ile fosfomisinin alternatif olabileceği görülmüştür(103). 2018 yılında ise Noreikaite ve ark. tarafından fosfomisin ve florokinolon içeren profilaksi rejimlerinin karşılaştırıldığı sistematik bir derleme ve metaanaliz yayımlanmıştır. Bu metaanalizde fosfomisin grubunda 1447, florokinolon bazlı profilaksi grubunda ise 1665 hastanın olduğu toplamda 5 farklı çalışma incelenmiştir. Buna göre fosfomisin kohortunda anlamlı bir şekilde daha düşük idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır ($p < 0.00001$) (104).

Yine Cai T ve ark tarafından çok merkezli retrospektif çalışmada fosfomisin ve siprofloksasin karşılaştırılmıştır. Fosfomisin biyopsiden önce 3 gram ve işlemden 24 saat sonra 3 gram olarak uygulanmıştır. Siprofloksasin ise işlem öncesi başlanmış ve 5 gün devam edilmiştir. İstatistiksel olarak semptomatik üriner enfeksiyon ve ürosepsis yönünden fosfomisin daha etkili bulunmuş ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur(95). Hem Cimino S. ve ark tarafından yapılan

prospektif çalışma da hem de Cai T. ve ark tarafından çok merkezli retrospektif çalışmada fosfomisin etkili bulunmuştur.

Biz çalışmamızda fosfomisin Ongün ve ark.'larının önerdiği şekilde tek doz olarak uyguladık ancak Rhodes NJ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prostatın transüretal rezeksiyonunda profilaktik fosfomisin kullanarak fosfomisinin serum ve doku konsantrasyonunu ölçmüşler ve profilaktik olarak fosfomisinin işlemden 1 saat ve 4 saat önce olmak üzere iki dozda kullanılmasını önermişlerdir(105). Biz çalışmada tek doz kullanarak etkili olduğunu gösterdik ancak uygulamada bu yayının da göz önünde tutulması gerektiğini ve yeni konsantrasyon çalışmalarına göre doz ayarlaması yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda sefiksime ve fosfomisin etkili bulunmuştur. Her ikisi de çalışmamıza göre transrektal prostat biyopsilerinde profilaktik olarak kullanılabilir. Ancak fiyat ve kullanım kolaylığına baktığımızda fosfomisin öne çıkmaktadır. Sefiksime 5 gün süre ile kullanılması gereken bir ilaçtır. Fosfomisinin tek dozu yeterli olmaktadır. Fiyat olarak sefiksimin güncel fiyatı 163.23 TL'dir (USD kuru 18.85 TL), fosfomisinin güncel fiyatı 55.52 TL'dir (USD kuru 18.85 TL). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye'de yılda 20.000 insan prostat kanseri tanısı almaktadır. Cunha C. prostat biyopsilerinin %25'inin pozitif olduğunu belirtse de (106), Yong J. bu oranın %42'ye kadar çıktığını belirtmektedir(107). Bu oranların farklı olmasını, prostat biyopsisi almak için belirlenen PSA değerinin yaşa göre değişkenlik göstermesine, pozitif biyopsi oranının işlemin yapıldığı merkezin tecrübesine ve uygulanan biyopsi yöntemindeki farklılıklara bağlayabiliriz. Bu oranları göz önüne alırsak bu yıl ülke genelinde olası prostat biyopsi sayısının en az 50.000 olması gerekmektedir. Bu sayıya göre sefiksim kullanıldığında toplam maliyet en az 8.161.500 TL, fosfomisin kullanıldığında ise toplam maliyet en az 2.776.000 TL olacaktır. İlerleyen yıllarda yaşlı nüfusun genel nüfusa göre daha çok artacağı öngörülerek bu maliyetin çok daha fazla olacağı açıktır. Fosfomisin tek doz oral yolla kullanım avantajının yanında çok önemli olarak ekonomik bir avantaja da sahiptir.

TRUS prostat biyopsisi sonrası gelişen enfektif komplikasyonlar bakteriyemi ve sepsise neden olarak mortal seyredebilmektedir. Çalışmalarda %6.9 oranında

sepsis gelişebildiği gösterilmiştir(108). Bu durumda hastalar hospitalize edilerek idrar ve kan kültürleri alınmalı ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu doğrultusunda geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması gerekmektedir.

Japon Üroloji Derneği kılavuzlarında transperineal biyopsilerde tek doz florokinolon, transrektal biyopsilerde ise öncelikle rektal sürüntü kültüründeki dirençli antibiyotik varlığına göre antibiyotik seçimi yapılmasını önermekte ve düşük riskli hastalarda tek doz florokinolon, yüksek riskli hastalarda ise piperasislin+ tazobaktam önermektedir(109).

Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarında ise transperineal biyopsi mümkün ise transrektal biyopsiye göre ilk tercih olmalıdır. Transperineal biyopside antibiyotik profilaksisi de opsiyonel olarak önerilmektedir. Transrektal biyopside ise öncelikle rektal sürüntü alınarak buna uygun bir antibiyotik seçilmesi, alınmamışsa florokinolon ile aminoglikozit veya sefalosporin kombinasyonu veya alternatif olarak fosfomisin trometamol işlemiden önce 3 gr işlemiden sonra 3 gr veya sefalosporin (seftriakson 1 gr intramusküler, sefiksim 400 mg oral) veya aminoglikozit (gentamisin 3 mg/kg intravenöz, amikasin 15 mg/kg intramusküler) önerilmektedir.(11)

Amerika Üroloji Birliği kılavuzlarında ise ilk seçenek olarak oral florokinolon veya intramusküler/intravenöz 3. kuşak sefalosporin, alternatif seçenek olarak oral TMP-SMX veya intramusküler/intravenöz aminoglikozit önerilmektedir(110).

Biz transrektal prostat biyopsilerinde sefiksim ve fosfomisini etkili olarak bulduğumuz için her ikisinin de kullanımını öneriyoruz. Beklediğimizden daha düşük bulduğumuz etki nedeni ile amoksisilin+ klavulanik asitin profilaktik olarak kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Son yıllarda TRUS prostat biyopsisi sıklığının artması ve florokinolon grubuna gelişen direnç, ürologları farklı profilaksi rejimleri açısından arayışa sürüklemiştir. Çalışmamızda florokinolonlara alternatif olabilecek fosfomisin, amoksisilin+ klavulanik asit, sefiksimi karşılaştırdığımızda hastane yatış gerekliliği ve işlem sonrası idrar kültüründe üremenin sefiksim ve fosfomisin grubunda belirgin olarak daha az olduğunu görmekteyiz. Üç gruptaki ilaçların hepsi oral olarak kullanılmasına rağmen fosfomisinin tek doz şaşe olarak kullanılması kullanım kolaylığı ve maliyet açısından avantaj yaratmaktadır. İşlem sonrası hastaların hastaneye yatışlarından dolayı oluşacak maliyete baktığımızda ise fosfomisin grubunun yine daha avantajlı olduğunu görmekteyiz. Beklediğimizden daha düşük bulduğumuz etki nedeni ile amoksisilin+ klavulanik asitin profilaktik olarak kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Biz transrektal biyopsi uygulamasında sefiksim veya fosfomisin kullanımının uygun olduğunu önermekteyiz ancak hasta seçiminde uygun profilaktik rejimlerin EAU kılavuzları doğrultusunda, ülkenin direnç oranları ve hastanın morbiditeleri göz önüne alınarak seçilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. In: European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Volpresented. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> LK - ProstateCancer
Uroweb%7Chttp://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/%7C FG - 0.
2. Ekin RG, Zorlu F. Türkiye verilerine göre prostat kanseri taranmalı mı? Üroonkoloji eBülten. 2013;(12):71-75.
3. Peter T. Scardino, R.W., M'Liss A. Hudson, . Human Pathology,, 1992,, Volume 23,(Issue 3,): p. Pages 211-222.
4. Ruijter, E., et al., Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. Endocrine reviews, 1999. 20(1): p. 22-45.
5. JEMAL, Ahmedin, et al. Cancerstatistics, 2006. CA: a cancer journal for clinicians, 2006, 56.2: 106-130.
6. Dinçel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım.
7. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. EurUrolFocus. 2019;5(1):20-8.
8. Liss MA, Johnson JR, Porter SB et al: Clinical and microbiological determinants of infection after transrectal prostate biopsy. ClinInfectDis 2015; 60: 979.
9. Singh P, Kumar A, Yadav S, Prakash L, Nayak B, Kumar R, Kapil A, Dogra PN. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. InvestigClinUrol. 2017 Sep;58(5):365-370.
10. Roberts MJ, WilliamsonDA,Hadway P et al: Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical oral tered prophylaxis: a bias-adjusted meta-analysis. Int J AntimicrobAgents 2014; 43: 301.

11. EAU klavuzu, Prostat Kanseri, 2022; p: 40-34.
12. BALBAY, M. Derya. Prostat. Güneş, 2008.
13. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. American Journal of Surgical Pathology. 2006 Oct ve 30(10):1281– 91.
14. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J ClinPathol. 1968;49(3):347-57.
15. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists. 2003;16(2):119- 30.
16. Chung, B.I., G. Sommer, and J.D. Brooks, Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi, in Campbell-Walsh Üroloji 2014, Güneş Tıp Kitabevi. p. 33-70.
17. Yaman Ö, Kadioğlu A, Taşçı Aİ. Güncel Üroloji. 2 ed, 2018.
18. Arıncı, K. and A. Elhan, Anatomi. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006: p. 54- 7.
19. Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. Clinical Genitourinary Cancer. 2013 ve 11(4):431–40.
20. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, Temel Üroloji. 4 ed 2011.
21. 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.
22. Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman'sSurgicalPathology. 9 ed, 2004.
23. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet. 2003;361(9360):859-64.
24. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schröder FH. Neuroendocrinecells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. UrolRes. 1995;22(6):333-41.
25. Umbaugh CS, Diaz-Quinones A, Neto MF, Shearer JJ, Figueiredo ML. A dock derived compound against laminin receptor (37 LR) exhibits anti-cancer

- properties in a prostate cancer cell line model. *Oncotarget*. 2018;9(5):5958-78.
26. Ankara, Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. ve 1998.
27. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1997 ve 24(2):247–52.
28. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The world wide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsystudies. *The Canadian journal of urology*. 2008 ve 15(1):3866-71.
29. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health*. 2018 ve 12(6):1807-23.
30. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.
31. Pienta, K.J. and P.S. Esper, Risk factors for prostate cancer. *Annals of internal medicine*, 1993. 118(10): p. 793-803.
32. Hemminki, K., Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*, 2012. 30(2): p. 143-148.
33. Society, A.C., Cancer Facts&Figures 2017. 2017, American Cancer Society Atlanta, GA.
34. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et ol: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*.2004. 101:2371-490.
35. Esposito, K., et al., Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2013. 36(2): p. 132-139.
36. Calle, E.E., et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
37. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*, 2012. 4: p. 1.

38. Droz, J.-P., et al., Management of prostate cancer in older patients: up dated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(9): p. e404-e414.
39. 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.
40. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL JR et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun, 143(6):1146-52 ve 4., discussion 1152.
41. Richie, J.P., Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Effect of patientage on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
42. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patientage on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 ve 74., 42:365-.
43. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *CancerRes*. 1980;40(7):2428-2432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7388802>.
44. LILJA, H. ve ABRAHAMSSON, P.-A. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *The Prostate*, 1988, 12.1: 29-38.
45. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *RevUrol*. 2007;9(4):207- 13.
46. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *UrolInt*. 1994;53(4):186-90.
47. Tok A, Mungan NA. Prostat Kanseri Tanı, Muayene ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2014;7(4):6-15.

48. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277(18):1452-5.
49. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
50. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46.
51. Pettersson K, Piironen T, Seppälä M, Liukkonen L, Christensson A, Matikainen M, et al. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. *Clinical chemistry*. 1995;41(10):1480-8.
52. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9.
53. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Pélouquin F, Nachabe M, Bégin LR, Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*. 1994 Jan;43(1):44-51; discussion 51-2. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80260-2. PMID: 7506853.
54. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-62.
55. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. *Radio Graphics*. 2011;31(3):677-703. doi:10.1148/rg.313105139

56. Patel AA, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA*. 2007 Oct 3;298(13):1533-8. doi:10.1001/jama.298.13.1533. PMID: 17911498.
57. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753-60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23464824; PMCID: PMC3978145.
58. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989;142(1):66-70.
59. Stephan, C., et al., Inter change ability of measurements of total and free prostate specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an up date. *Clinical chemistry*, 2006. 52(1): p. 59-64.
60. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review *J Urol*, 175 (2006), pp. 1605-1612.
61. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *UrolOncol*. 2004;22(4):300-6.
62. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007 Sep;70(3):501-5. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.016. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17688919.
63. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, White JR, Lightner DJ. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1026-34. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.103. Epub 2014 May 21. PMID: 24859439.
64. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis,

- and local treatment with curative intent-update 2013. *EurUrol.* 2014 Jan;65(1):124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046. Epub 2013 Oct 6. PMID: 24207135.
65. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V, Stroup SP. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol.* 2017 Aug;198(2):329-334. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.103. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28363690.
 66. Wagenlehner FM, Pilatz A, Waliszewski P, Weidner W, Johansen TE. Reducing infection rate safter prostate biopsy. *Nat Rev Urol.* 2014 Feb;11(2):80-6. doi: 10.1038/nrurol.2013.322. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24418806.
 67. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *The Urologic Clinics of North America.* 2014 May;41(2):299-313. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.01.011.
 68. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *EurUrol.* 2013 Dec;64(6):876-92. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23787356.
 69. Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M, Giallo-Uvino A, Taur Y, O'Sullivan M, Livingston J, Sogani P, Eastham J, Scardino P, Touijer K. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2014 Mar;191(3):660-4. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.088. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24018237.
 70. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a 91 population-based screening program. *Urology.* 2002 Nov;60(5):826-30. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01958-1. PMID: 12429309.
 71. Öncü, S., Cerrahide antibiyotik profilaksisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2011. 27(3): p. 176-181

72. Zani, E.L., O.A.C. Clark, and N. RodriguesNettoJr, Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. The Cochrane Library, 2011.
73. Wolf, J.S., et al., Best practice polycystatement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. The Journal of Urology, 2008. 179(4): p. 1379-1390.
74. Crawford, E., et al., Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. The Journal of urology, 1982. 127(3): p. 449-451.
75. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. ClinInfectDis. 1996 Oct;23(4):779-84. doi: 10.1093/clinids/23.4.779. PMID: 8909844.
76. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone resistant urinary isolates of Escherichia coli from out patient sare frequently multidrug resistant: results from the North AmericanUrinaryTractInfectionCollaborativeAlliance-QuinoloneResistancestudy. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jun;50(6):2251-4. doi: 10.1128/AAC.00123-06. PMID: 16723598; PMCID: PMC1479132.
77. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, frequency and clinical consequences. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(1):22–8.
78. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. Science 1969 Oct 3;166(3901): 122-3
79. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakasa KZ. Fosfomycin. ClinMicrobiolRev. 2016;29(2):321–47.
80. Mihailescu R, Tabin UF, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of fosfomycin and rifampin again stmethicillin-resistant staphylococcusaureus biofilm in vitroand in an experimental foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2547–53.

81. Cai Y, Fan Y, Wang R, An MM, Liang BB. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):563–6.
82. Grayson ML. Kucers' theuse of antibiotics. 6th ed. Melbourne, Australia: Hodder Arnold; 2010.
83. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. Phase III Profiles. 1993;3(6):1–8.
84. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: An old, newfriend? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2010(29); 127–42.
85. Keating GM. Fosfomycin trometamol: A review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951–66.
86. Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. 60 Clinical out come up hold sthetheories. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(suppl. 2):85–7.
87. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. Therevival of fosfomycin. *Int J InfectDis.* 2011;15(11):e732–9.
88. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in thetreatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichiacoli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):62–5.
89. MONUROL (fosfomycin tromethamine) Product Monograph. 58 https://www.paladin-labs.com/our_products/Monurol-Sachet-PM-En.pdf Temmuz 2021
90. Arda B., KinolonlarEd: H. Leblebicioğlu, G. Usluer, S. Ulusoy, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008 p:497-512.
91. Gür D., Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları, In: Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları Ed: S. Ulusoy, H. Leblebici, D. Arman, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012 p:69-78.

92. Süzer Farmakoloji, 3. Baskı, Klinisyen tıp kitabevleri, 2005 p:358-361.
93. Roberts MJ, et al. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-date meta-analysis J Urol. 2018 Dec; 36:232-330 doi:10.1007/s00345-017-2163-9
94. Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. UrolOncol. 2008 Sep-Oct;26(5):474-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.12.003. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18367116.
95. Cai T, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative J Urol. 2016 Mai: doi: 10.1007/s00345-016-1867-6.
96. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, Cai T, Bruyère F, Bartoletti R, Köves B, Wagenlehner F, Bonkat G, Pilatz A. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2021 Mar;205(3):653-663. doi: 10.1097/JU.0000000000001399. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026903.
97. Kisa E, Altug MU, Gurbuz OA, Ozdemir H. Fosfomycin: a good alternative drug for prostate biopsy prophylaxis the results of a prospective, randomized trial with respect to risk factors. Int Braz J Urol. 2017 Nov-Dec;43(6):1068-1074. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0619. PMID: 28727372; PMCID: PMC5734069.
98. Nasu Y. et al. EAU 2018: Culture-based Targeted Antibiotic Prophylaxis By B-lactams Alone is Not Sufficient to Prevent Infective Complications After Transrectal Prostate Biopsy , 16-20 March 2018 Copenhagen, Denmark (/conference-highlight/eau-2018.html)
99. Cimino S. et al. Complication Rate After Antibiotic Prophylaxis with Fosfomycin Versus Fluorochinolones or B-lactam Antibiotics in Patients Undergoing Prostate Biopsy: A Propensity Score-adjusted Analysis European Urology Focus (2018) , <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.06.014>

100. Chan E.S. et al. Randomized controlled trial of antibiotic prophylaxis regimens for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Chin Med J* 2012;125(14):2432-2435.
101. Samarinas M, Skriapas K, Mitsogiannis I, Gravas S, Karatzas A, Tzortzis V. Cefixime versus prulifloxacin as a prophylactic treatment for prostate biopsy: a randomized study. *Cent European J Urol*. 2020; 73: 544-550.
102. Wenzel M, von Hardenberg J, Welte MN, Doryumu S, Hoe B, Wittler C, Höfner T, Kriegmair MC, Michel MS, Chun FKH, Hermann J, Mandel P and Westhoff N(2021) Monoprophylaxis with Cephalosporin for Transrectal Prostate Biopsy After the Fluoroquinolone -Era: A Multi-Institutional Comparison of Severe Infectious Complications. *Front. Oncol*. 11:684144.doi:10.3389/fonc.2021.684144
103. Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *UrolInt*. 2012;89(4):439-44. doi: 10.1159/000342370. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23006631.
104. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, Chadwick D, Somani BK, Rai BP. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer* 93 *Prostatic Dis*. 2018 Jun;21(2):153-160. doi: 10.1038/s41391-018-0032-2. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29487398.
105. Rhodes NJ. et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2068–2073 doi:10.1093/jac/dkv067
106. https://www.emedicinehealth.com/what_percentage_of_prostate_biopsies_are_cancer/article_em.htm
107. Yong J. et al. Detection rate of prostate cancer following biopsy among the northern Han Chinese population: a single-center retrospective

study of 1022 cases. Jia et al. World Journal of Surgical Oncology (2017) 15:165. DOI 10.1186/s12957-017-1238-9

108. Hadjipavlou G, Titchell J, Heath C, Siviter R, Madder H. Using probabilistic patient flow modelling helps generate individualised intensive care unit operational predictions and improved understanding of current organisational behaviours. J IntensiveCareSoc. 2020 Aug;21(3):221-229. doi: 10.1177/1751143719870101. Epub 2019 Sep 5. PMID: 32782461; PMCID: PMC7401432.
109. <https://www.urol.or.jp/en/>
110. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>