



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ ÖNCESİ
VERİLEN PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİKLERE BAKTERİ DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI : PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

DR. EBUBEKİR AKGÜNEŞ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. LOKMAN İRKİLATA

EĞİTİM SORUMLUSU

DOÇ. DR. MUSTAFA KEMAL ATİLLA

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2017

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ ÖNCESİ
VERİLEN PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİKLERE BAKTERİ DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI : PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

DR. EBUBEKİR AKGÜNEŞ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. LOKMAN İRKİLATA

EĞİTİM SORUMLUSU

DOÇ. DR. MUSTAFA KEMAL ATİLLA

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2017

TEŞEKKÜR

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde aldığım eğitim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, zorlu uzmanlık eğitimi süresince her türlü desteğini esirgemeyen, saygın kişiliğiyle uzman hekimlik için rol model olan, saygıdeğer hocam Doç.Dr. Mustafa Kemal Atilla'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşıp desteklerini esirgemeyen, zorlu tez sürecinde bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, klinik hekimlik, hastaya yaklaşım ve cerrahi ilkeleri konusunda bana örnek olan ve benden hiçbir zaman ağabeyliğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç.Dr.Lokman İrkilata'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşıp desteklerini esirgemeyen, klinik hekimlik ve hastaya yaklaşım konusunda bana örnek olan, cerrahi nosyon kazanmamda desteğini hep hissettiğim değerli Başasistanım Op.Dr.Mustafa Aydın'a da bana kattığı değerler için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimin son 3 yılında tanışma ve birlikte çalışma şerefine sahip olduğum, tüm bilgi ve deneyimlerini içtenlik ve samimiyetle bana aktarıp, gerek laparoskopi, gerekse perkütan taş cerrahisinde aşama kaydetmemde çok önemli bir paya sahip olan değerli abim Op. Dr. Alper Bitkin'e de teşekkürü borç bilirim.

Cerrahi özgüvenimin gelişmesinde çok büyük emeği olan, yaşama dair tecrübelerini ve cerrahi tecrübelerini benden hiç esirgemeyen, her türlü olumlu, olumsuz durum karşısında hep arkamda duran, sevgili abim Op.Dr. Acun Saylık'a da teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde birlikte olmaktan büyük keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Dr. Caner Moral, Dr. Mevlüt Keleş, Dr. Ramazan İnan ve Dr.Emrah Küçük'e de teşekkürlerimi sunarım.

Ameliyathaneyi keyifli kılan cerrahi ekip arkadaşlarım ve değerli ablalarım Nurdan Kaya ve Ayten Soytorun başta olmak üzere, tüm üroloji ameliyathane hemşireleri ve personeline de teşekkürlerimi sunarım.

Ve tüm zorlu eğitim sürecim de yanımda olan, sabır ve anlayışı ile desteğini hep kalbimde hissettiğim, hayat arkadaşım, biricik eşim Arzum'a, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, başımın tacı annem, babam ve kardeşlerime çok teşekkür ederim...



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	5
SİMGELER VE KISALTMALAR	6
ŞEKİLLER	7
RESİMLER	8
TABLolar	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.A. PROSTAT BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ	12
2.B. PROSTAT ANATOMİSİ	13
2.C. PROSTAT HİSTOLOJİSİ	17
2.D. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ.....	17
2.D.1. Transrektal Prostat Biyopsisi Komplikasyonları.....	20
2.E. TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİ ÖNCESİ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ.....	21
2.F. TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİ SONRASI ENFEKSİYON GELİŞİMİ.....	22
2.F.1. Akut Prostatitler	22
2.F.2. .Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar'ın Genel Özellikleri	23
2.G. ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRILMASI.....	24
3. AMAÇ	32
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
4.A. MATERYAL VE METOD.....	33
4.B. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
5. BULGULAR.....	38
6. TARTIŞMA.....	46
7. SONUÇLAR.....	57
8. ÖZET	58
9. ABSTRACT.....	61
10.KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKa: Prostat Kanseri

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSAP: Prostat Spesifik Asit Fosfataz

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

HGPIN: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (High Grade Prostatik İntraepitelyal Neoplazi)

ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (Atypical Small Acinar Proliferation)

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

TRIB: Transrektal Prostat İğne Biyopsisi

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (Extended spectrum beta-lactamase)

TMP-SMX: Trimethoprim-Sulfometaksazol

E.coli: Eschericia coli

K.pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

S.aureus: Staphylococcus aureus

P.mirabilis: Proteus mirabilis

PINATYP: Atipik Küçük Glandların Eşlik Ettiği Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (Prostatic İntraepithelial Neoplasia With Adjacent Small Atypical Glands)

ŞEKİLLER

Şekil 1. Prostat embriyolojisi

Şekil 2. Prostatın dikey kesit genel anatomisi

Şekil 3. Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi

Şekil 4. Prostatın nörovasküler anatomisi

Şekil 5. Prostatın innervasyonu

Şekil 6. Prostatın histolojisi

Şekil 7. a - 6 kor, b - 8 kor, c ve d – 12 kor sistematik prostat biyopsisi şemaları

RESİMLER

Resim 1. Transrektal USG

Resim 2. Biyopsi iğnesi

Resim 3. Kanlı agar besiyeri E.coli üremesi

Resim 4. Antibiyogram diski



TABLolar

Tablo 1: TRUS eşliğinde prostat biyopsisin sık görülen komplikasyonları

Tablo 2. Hastaların Demografik Verileri

Tablo 3. Hastaların PRM ve Patoloji Sonuçları

Tablo 4. Hastaların Gleason Skoruna Göre Evreleri

Tablo 5. Antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının karşılaştırılması

Tablo 6. Bakteri türlerine göre ESBL pozitifliğinin karşılaştırılması

Tablo 7. Bakteri türlerine göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması

Tablo 8. ESBL pozitifliğine göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması

Tablo 9. Prostatit gelişimi ile siprofloksasin direnç/duyarlılığının karşılaştırması

Tablo 10. Prostatit gelişimi ile ESBL bağlantısının incelenmesi

Tablo 11. Prostatit gelişimi ile rektal sürüntü ve idrar kültürlerindeki antibiyotik direnç/duyarlılıklarının karşılaştırılması

Tablo 12. İdrarda üreyen mikroorganizmanın ESBL pozitif/negatifliği ile idrar kültürlerindeki antibiyotik dirençlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Biyopsi sonrası Prostatit gelişen 11 hastanın verileri

Tablo 14. Rektal sürüntülerdeki florokinolon direnci ve biyopsi sonrası prostatit yüzdesi

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

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde en sık tanı konulan kanserlerde ikinci sırada görülmektedir. Dünya çapında 2012 yılında yaklaşık 1,1 milyon yeni kanser teşhisi konmuştur ve tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır(1). Otopsi serilerine bakıldığında 30 yaş altında PKa sıklığı %5 olarak tespit edilmekle beraber, 79 yaş üstü hastalarda bu oran %58 olarak bulunmuştur (2).

Prostat kanseri taramalarında Prostat spesifik antijen (PSA) ve Parmakla rektal muayene (PRM) kullanılan tanısal yöntemlerdir. Genellikle bu iki yöntem beraber kullanılmaktadır. Ancak prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konmaktadır. Bu amaçla prostattan iğne biyopsisi uygulaması uzun yıllardır kullanılan tanı yöntemidir (3). Günümüzde Transrektal Ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB), prostat kanserlerinin tanısında standart teknik olarak kullanılmaktadır (4). İşlem istisnai durumlar dışında lokal anestezi altında ve ofis koşullarında kolaylıkla uygulanabilmektedir. Genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir işlem olmasına rağmen, olguların %50'sinde biyopsi sonrası komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle ağrı eşlik eden hematüri, hematospermi, üriner retansiyon ve enfeksiyon olarak karşımıza çıkarlar(3).

TRİB sonrası bildirilen üriner sistem enfeksiyonu insidansı genellikle yaklaşık %2 ile %6 arasındadır. Bu hastalarda %30-%50 arasında eşlik eden bakteriyemi mevcuttur (5,6). TRİB sonrasında %0,1-2,2'ye kadar bakteriyeminin eşlik ettiği ağır sepsis tabloları görülebilmektedir(5). Biyopsi sonrası enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için, biyopsi öncesi antimikrobiyal kullanımını öneren güçlü kanıtlar mevcuttur. Ancak antibiyotik seçimi ve uygulama süresi ile ilgili farklı yaklaşımlar bildirilmektedir. Birçok çalışma profilaktik antibiyotik kullanımının bakteriüri, bakteriyemi, ateş, üriner sistem enfeksiyonu ve hospitalizasyonu azalttığını bildirmiştir. Bunun nedeni olarak da florokinolonların prostat dokusuna iyi geçişi gösterilmektedir. Genellikle profilaksi seçiminde ilk seçenek olarak florokinolonların tercih edilmesi önerilmektedir (7). Birçok ülkede florokinolon kullanımı dirençli *Escherichia coli* (*E.coli*) suşlarını artırması açısından tartışmalıdır. Klasik yaklaşımın yerine yeni öneri biyopsi öncesi hastalarda dirençli patojene yönelik tarama olarak önerilmektedir (8).

Bu alışmada TRİB yapılan hastalarda, biyopsi öncesi verilen antibiyotiklere bakteri direncinin araştırılması amaçlanmıştır. Elde edeceğimiz verilerle TRİB yapılan hastalarda profilaktik ajan seçerken hangi antibiyotik grubunun tercih edilmesi gerektiği ve bu konuda rektal sürüntü almanın etkinliği tartışılacaktır.

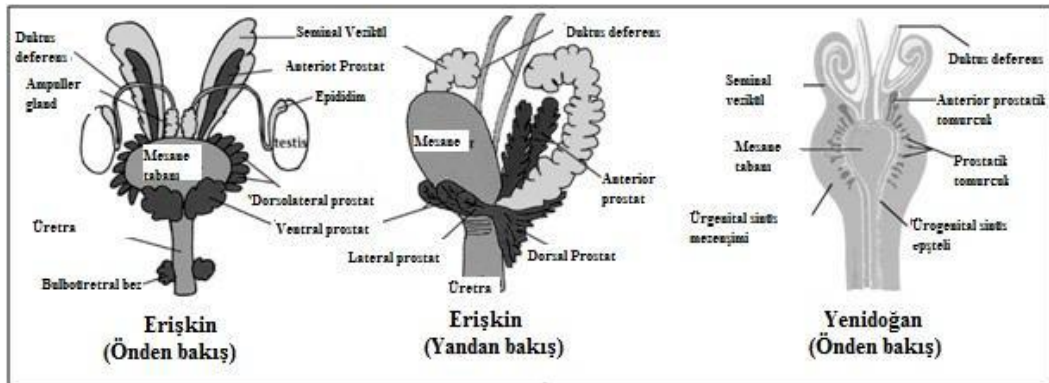


2. GENEL BİLGİLER

2.A. PROSTAT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişmeye başlar ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Daha sonra bu tübüler oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar da gelişmesini sürdürür (9).

Bu beş grup epitel tomurcuğundan anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayrı olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşip diğer lobları ile aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar, (Şekil 1).



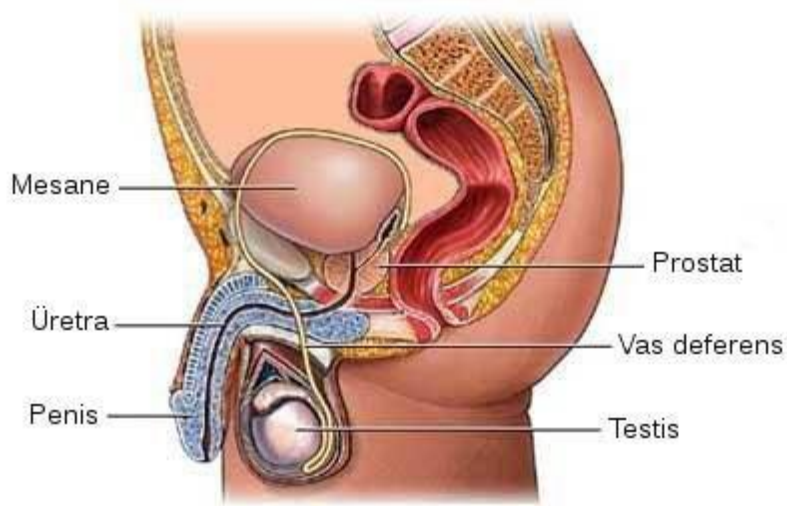
Şekil 1. Prostat embriyolojisi

2.B. PROSTAT ANATOMİSİ

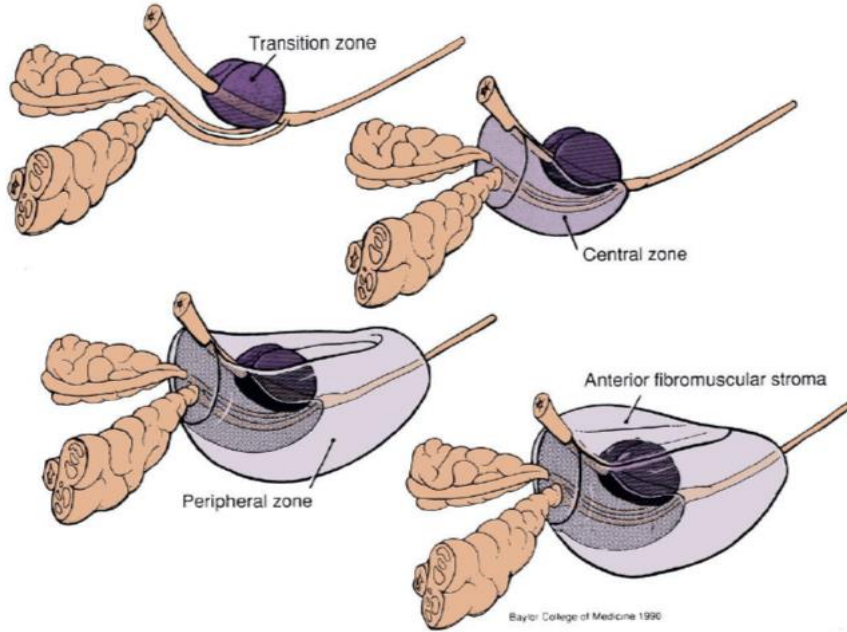
Prostat normal erişkinde 18–20 gram ağırlığında, yaklaşık 4 cm genişliğinde, 3 cm uzunluğunda, 2 cm kalınlığında olup fibromusküler stroma ile çevrilidir ve içerisinden prostatik üretra geçer. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yönlerle sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir bölüme sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denovillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Kapsül apekte devamlılık göstermez. Prostat önden puboprostatik bağlar, alt yüzden ürogenital diyaframla desteklenir. Prostata arka yüzden giren ejakülatuar kanallar verumontanum içinden eğimli geçerek çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimalinde posterior üretraya boşalır. Prostat bezi arka yüzde Douglas çıkmasının serozal kalıntıları olan ürogenital diyaframa kadar uzanan Denovillier fasyası ile rektumdan ayrılır (10,11). (Şekil 1)

Prostatın yaklaşık %30'u musküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna açılırlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır (10,11). Lowsley sınıflandırmasına göre prostat anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 lobdan ibarettir (12).

McNeil'in 1968'de yaptığı sınıflamaya göre glandüler kısım periferik zon, santral zon, transizyonel zon olmak üzere üç kısma, nonglandüler kısım preprostatik sfinkter ve fibromusküler stroma olmak üzere ikiye ayrılır (12) (Şekil 2).



Şekil 2. Prostatın dikey kesit genel anatomisi



Şekil 3. Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi

Preprostatik Sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Anterior Fibromusküler Stroma: Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve musküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrüsor kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromusküler dokunun bir uzanımıdır.

Santral Zon: Santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Santral zon içerisinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Santral zon periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (13).

Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmaya rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen hiperplaziye bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zonlardan 'cerrahi kapsül' adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır (13).

Periferik Zon: Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür ve prostatın yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve 'trapezoid bölge' olarak adlandırılır (13). Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Prostatın arteriyal kanlanması sıklıkla inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler posterolateralden prostatovezikal bileşkeye penetre olur ve üretraya dik olarak içeri doğru ilerler (10). Benign prostat hiperplazisinde adenomun esas kanlanması bu arterler sağlar (14).

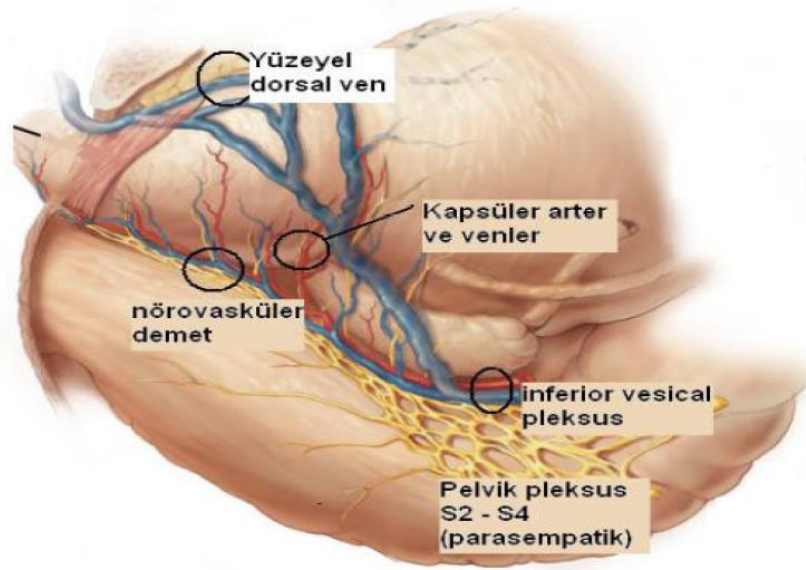
Gland enükle edildiğinde kanama büyük oranda mesane boynundan özellikle de saat 4 ve 8 düzeylerinden olur (10).

Prostatik arterin ikinci ana dalı kapsüler arterdir. Bu arter kavernöz sinirlerle birlikte prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda son bulur (10) (Şekil 4).

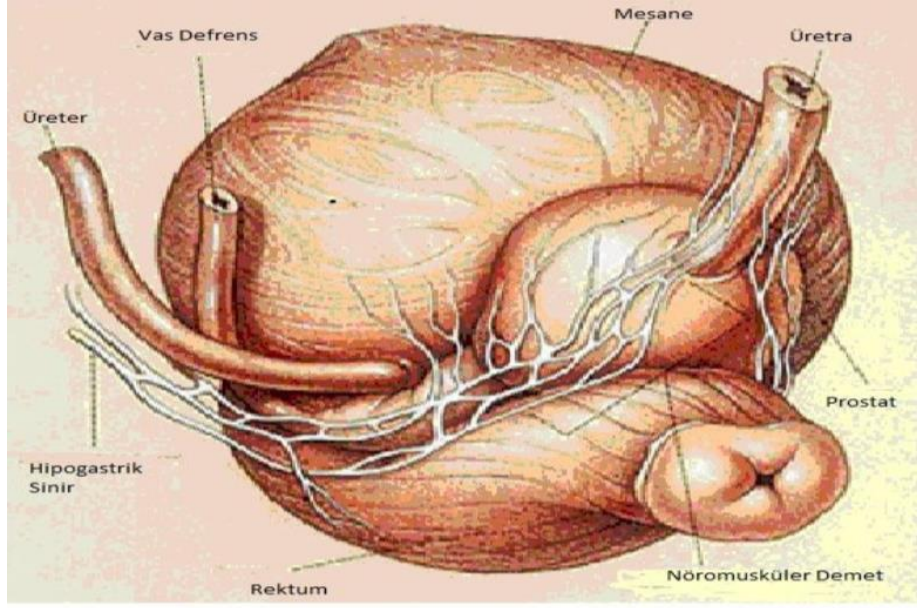
Prostatın venöz drenajı, parankim içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülmesi ile gerçekleşir, prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (16,44) (Şekil 4)

Prostatın lenfatikleri internal iliak, sakral, vezikal, eksternal iliak lenf düğümlerine boşalır (10,11).

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinirler aracılığıyla yapılır. Parasempatik sinirler asinoslarda sonlanırlar ve sekresyonu boşaltırırlar. Sempatik liflerse kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar (12,13) (Şekil 5).



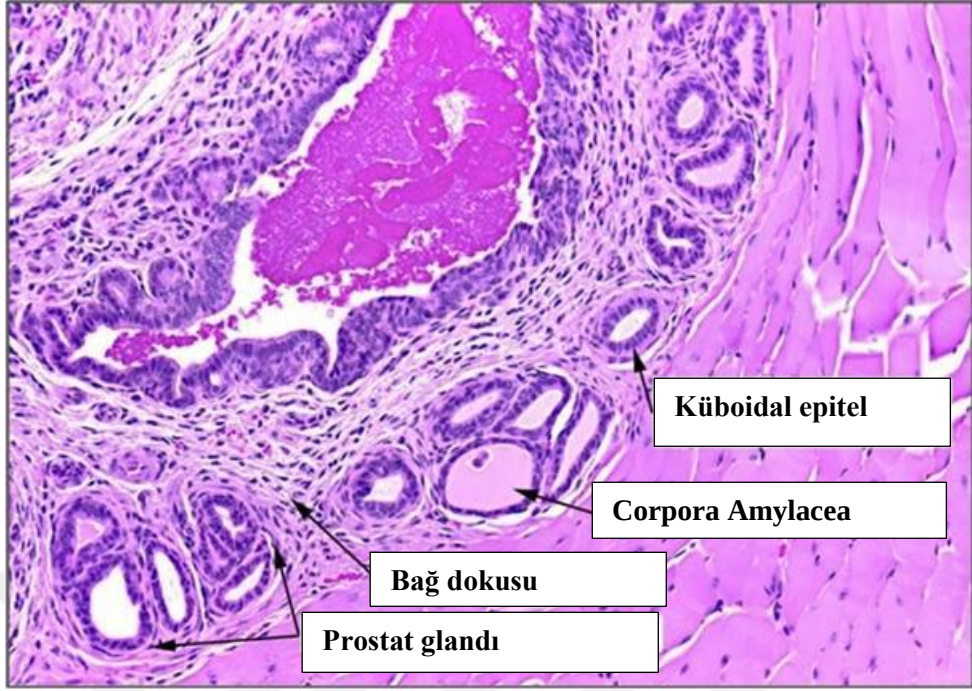
Şekil 4. Prostatın nörovasküler anatomisi



Şekil 5. Prostatın innervasyonu

2.C. PROSTAT HİSTOLOJİSİ

Prostat bütün zonlarında hem duktus hem de asiniler sekretuar epitelyum tarafından döşenmiştir. Glandüler epitel üç tip hücreden oluşur: 1-sekretuar hücreler, 2-bazal hücreler, 3-nöroendokrin hücreler. Sekretuar hücreler, glandın luminal yüzeyinde yerleşirler. Kolumnar ya da küboidal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler seminal sıvıyı sekrete ederler. PSA ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar (15,16,17). Çoğu kez normal histolojiden farklı olarak ortaya çıkan oluşumlar postinflamatuar atrofi, bazal hücre hiperplazisi, benign nodüler hiperplazi, atipik adenomatoz hiperplazi ve duktus asiner displazisidir. Bu lezyonlar çoğu zaman özellikle de biyopsi materyallerinde karsinoma ile karıştırılmaktadır (18) (Şekil 6).



Şekil 6. Prostatın histolojisi

2.D. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFI EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ

Prostat kanseri taramasında kullanılan iki önemli yöntem parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeyidir. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) tarama amacı ile kullanılması ise önerilmemektedir (19). Parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu ve/veya serum PSA değerleri doğrultusunda prostat kanseri şüphesi olan ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalarda tanıyı kesinleştirmenin yolu prostat iğne biyopsisi ile alınan dokulara yönelik yapılacak histopatolojik incelemedir. Prostat biyopsisi için önerilen yöntem TRUS eşliğinde yapılan organ biyopsisidir.

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları:

- 1.PRМ'de nodül, sertlik,
- 2.Yüksek serum PSA seviyesi ve/veya PSA dansitesi,
- 3.Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,

4. Transüretral prostatektomi materyalinde insidental prostat kanseri tanısı alan vakaların rezidüel tümör yönünden değerlendirilmesi.

Tekrar biyopsi endikasyonları:

1. Negatif ilk biyopsiye rağmen yükselen ve/veya persiste yüksek PSA düzeyleri,
2. Negatif ilk biyopsiye rağmen devam eden şüpheli PRM bulguları,
3. Üç veya üzeri odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HG PIN) saptanması (% 30 PKa riski)
4. İlk biyopside ASAP (Atipik Küçük Asiner Proliferasyon) saptanması (%40 PKa riski),
5. HG PIN alanlarına komşu atipik glandların varlığı (Prostatic İntraepithelial Neoplasia With Adjacent Small Atypical Glands) (PINATIYP) saptanması (%50 PKa riski)
6. Tek bulgu olarak intraduktal karsinom saptanması (>%90 yüksek grade PKa riski),
7. Pozitif multiparametrik MRI bulguları saptanması (20).

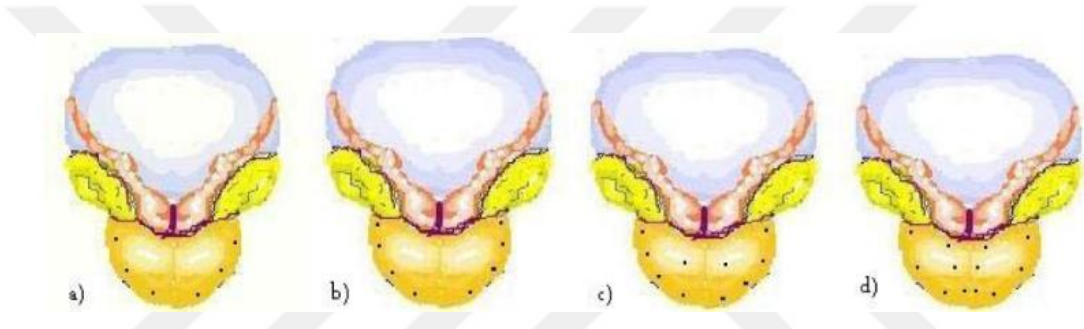
Prostat kanser tanısındaki en önemli engel, TRUS ile tespit edilen hipoekoik lezyonların çoğunun kanser olmayışı ve palpabl olmayan kanserlerin %50'sinin 1 cm'nin altında olması ve bu kanserlerin TRUS ile tespit edilememesidir (21).

Sadece TRUS ile görülen hipoekoik alanlardan biyopsi alınırsa kanserlerin %25 ile %50'si gözden kaçırılmaktadır. Çünkü hipoekoik alanlar izoekeik alanlara göre iki misli kanser olma olasılığı taşımaktadır (22). PRM'si anormal olan ya da PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi yapılması gerekmektedir. TRUS'un en önemli avantajı prostat biyopsisi sırasında geniş alanların örneklenmesini sağlamasıdır.

Prostat biyopsisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal

hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (23). Stamey ise biyopsi sayısını değiştirmeden, iğneyi daha laterale kaydırarak daha iyi örnekleme yapılabileceğini ileri sürmüştür (24). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından klasik sekstant biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferik zonun lateralinden biyopsiler eklenerek geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu (%23,1 vs %31) ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiğı gösterilmiştir (26).

Benzer sonuçlar ProtecT 23 çalışmasında da ortaya konmuştur. (25,26). İlk biyopside kor sayısının 12 den fazla olmasının kanser yakalanma oranında anlamlı artışa yol açmadığı bildirilmiştir (27).



Şekil 7. a - 6 kor, b - 8 kor, c ve d – 12 kor sistematik prostat biyopsisi şemaları.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi esnasında lokal anestetikler ile periprostatik alana bilateral sinir blokajı yapılmasının alınan kor sayısından bağımsız olarak ağrı skorlarını düşürdüğü bulunmuştur (28). Gan ve ark. periprostatik sinir blokajının büyük hacimli prostatlarda ve artırılmış kor sayıları durumlarında dahi enfektif komplikasyonları artırmadığını tespit etmişlerdir (29)

2.D.1. Transrektal Prostat Biyopsisi Komplikasyonları

TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin komplikasyonları Tablo 1’de özetlenmiştir (20).

Tablo 1. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin sık görülen komplikasyonları

Komplikasyonlar	Etkilenen hasta yüzdesi
Hematospermi	%37,4
Hematüri >1 gün	%14,5
Rektal kanama <2 gün	%2,2
Prostatit	%1,0
Ateş>38.5°C	%0,8
Epididimit	%0,7
Rektal kanama >2 gün (Cerrahi müdahale gerektiren)	%0,7
Üriner retansiyon	%0,2
Hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	%0,3

2.E.TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİ ÖNCESİ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Biyopsi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği yapılmış prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur (61,62). Bu konuda görüş birliği olmasına rağmen hangi antibiyotiğin, hangi dozlarda ve ne kadar süreyle verileceği konusunda belirgin netlik yoktur. Kullanılan antibiyotiklerden bağımsız olarak enfeksiyon oranı ileri derecede düşük (%1’den az), sepsis veya bakteriyemi gelişme riski ise %0,1-%0,5 arasında değişmektedir (30). Antibiyotik profilaksisi uygulanmadığı zaman TRİB sonrasında bakteriyemi %16-76, üriner enfeksiyon %32 ve febril atak oranı %33 oranında rapor edilmektedir (31).

Profilaktik antibiyotik rejiminin şekli hakkında kesin bir fikir birliği yoktur ancak birçok klinik işlem öncesinde başlanan ve biyopsi sonrası birkaç gün kullanılan bir oral kinolon türevi antibiyotiklerden oluşan rejimleri uygulanmaktadır. Bazı araştırmacılar anaeroblara karşı ek antibiyotik kullanılmasını önermektedirler (32). İmplant protezi ya da kalp kapak hastalığı olan hastalarda, 1 gr ampisilin intramusküler (penisilin alerjisi olanlar da 1 gr vankomisin intravenöz) ve 80 mg intramusküler gentamisin ile ek profilaksi önerilmektedir (32). Genel olarak komplike olmayan hastalarda en sık kullanılan protokol, biyopsi işleminden 1 saat önce ve 2-3 gün sonrasına kadar oral florokinolon kullanımıdır (32). Bununla birlikte bazı çalışmalar göstermiştir ki, transrektal prostat biyopsisi sonrasında hastalarda florokinolon direnci gelişmektedir (33,34). Çünkü florokinolonlar geniş spektruma sahiptirler dolayısıyla kinolon grubu ilaçların fazla miktarda kullanılması, bu ilaçlara karşı direnç gelişimini artırmaktadır. TRİB sonrasında akut prostatit gelişen hastalarda yapılan idrar kültüründe antibiyogram sonuçları incelendiğinde, genellikle kinolon türü antibiyotiklere karşı direnç mevcuttur ve bu hastalar hastaneye yatırılarak gözlem altında, parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmektedirler.

2.F. TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ SONRASI ENFEKSİYON GELİŞİMİ

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi sonrası görülen çoğu enfeksiyöz tablolar semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ve hafif ateşli klinik tabloyla sınırlıdır ve çoğunlukla oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi ile düzelir. Son yıllarda rutin antibiyotik kullanımı sonrası yapılan çalışmalarda ateşli üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi veya akut prostatit ve intravenöz tedavi gerektiren hastanede kalış hastaların sadece %2'sinde saptanmıştır (35). Prostat biyopsisinin en önemli komplikasyonu bakteriyel sepsistir ve acil müdahale gerektirir. Sepsise bağlı nadir de olsa ölüm olguları bildirilmiştir (11).

2.F.1. Akut Prostatitler:

Prostat biyopsisi komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilen akut prostatitler prostat bezinin jeneralize bir enfeksiyonudur ve alt üriner traktus ve jeneralize

sepsis bulgularıyla karakterizedir. *E.coli*'nin alt üriner traktusta kolonize olması mannoz duyarlı fimbria olarakta bilinen Tip 1 fimbriyası ile kolaylaşmaktadır. Reseptörü üroepitelyal üromukoidde sıklıkla bulunur. İnsanda sistit yanında prostatit oluşmasında da bu birlikteliğin sıklıkla var olduğu gösterilmiştir (36).

Akut bakteriyel prostatit irritatif ve obstrüktif işeme semptomlarına, akut gelişen ağrının eşlik ettiği ve ateşli sistemik hastalık bulgularının da tabloya eklendiği bulgularla karakterizedir. Hastalar tipik olarak poliüri, urgency ve dizüriden şikâyetçidirler. Kesik kesik idrar yapma, idrar kalibrasyonda azalma, idrar yaparken ıkınma ve hatta akut üriner retansiyonun dahil olduğu obstrüktif işeme şikâyetleri sık gözlenir. Hastalar perineal ya da suprapubik ağrıdan yakınırırlar ve bu tabloya eksternal genitalyadaki ağrı ya da rahatsızlık şikayeti eşlik edebilir. Ek olarak; ateş, terleme, halsizlik, bulantı, kusma ve hatta hipotansiyonun eşlik ettiği septisemi bulguları, anlamlı sistemik semptomlar olarak sıklıkla hastalık tablosuna eşlik eder (10). Fizik muayene prostatitli bir hastanın değerlendirilmesinde önemli bir basamaktır fakat genellikle prostatitli bir hastanın kesin tanısının konmasında yetersizdir. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı parmakla rektal muayeneyi güçleştirebilir. Prostatın kendisi genelde sıcak, yumuşak kıvamlı ve aşırı hassastır. Prostatik sıvının elde edilmesi çoğu zaman gereksizdir. PRM, şiddetli ağrı olması ve bakteriyemi riski sebebiyle kontrendikedir (10). Alt üriner traktusun laboratuvar değerlendirilmesinde idrar kültürü yapılması gerekmektedir. Tedavide sıklıkla florokinolonlar kullanılmaktadır ve özellikle *E.coli* ve diğer enterobakterlerin sebep olduğu prostatitlerde terapötik sonuçlarda iyileşme sağlamakta ancak *Pseudomonas aeroginoza* ya da *Enterokok* prostatitinde bu etki oluşmamaktadır (10). Ancak daha önce bahsettiğimiz gibi bazı çalışmalar göstermiştir ki, transrektal prostat biyopsisi sonrasında hastalarda florokinolon direnci gelişmektedir (11,35). Son yıllarda prostat biyopsisi sonrası florokinolon dirençli *E.coli* nedeniyle oluşan akut prostatit olgularının artması, alternatif antibiyotik profilaksi seçeneklerinin araştırılmasına gereksinim doğurmuştur.

2.F.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar'ın(ESBL) Genel Özellikleri:

1977'li yılların sonu ve 1980'li yılların başında 3. kuşak sefalosporinler kullanıma girdiğinde, gram negatif enterik çomaklar içinde bu antibiyotikleri

hidrolize edebilecek plazmid bağlantılı herhangi bir beta-laktamaz enzimi yoktu. İlk olarak 1983 yılında Almanya’da bir *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) suşunda seftazidim ve sefotaksimi belirgin değerlerde hidrolize eden ilk ESBL enzimi tanımlandı. Bu tarihlerden sonra birçok ülkeden genişlemiş spektrumlu betalaktamaz enzimlerini bildiren çalışmalar sıralandı. ESBL enzimleri yaklaşık 10 yıllık bir süre içinde tüm dünya için ciddi bir sağlık sorunu haline geldi (37). Bulunuşundan günümüze kadar ESBL’lerin sayısında ve çeşidinde hızlı bir artış dikkati çekmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, orjinal enzimlerin aksine geniş spektrumlu sefalosporinleri, aztreonamı ve diğer tüm penisilinleri hidrolize ederler. ESBL fenotipleri, ülkeler, şehirler ve hatta hastaneler arasında dahi farklılık gösterebilmektedir. ESBL enzimleri hakkında duyulan başlıca kaygılardan biri, ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada görülme sıklığındaki hızlı bir artıştır. *Klebsiella pneumoniae* suşlarının hastanın derisinde olabildiğinden daha uzun süre yaşayabilmesi, ESBL enzimlerinin *Klebsiella*’larda neden fazla gözlemlendiğinin önde gelen nedenidir. Plazmidlerle aktarım, direncin hızlı yayılımında başlıca öneme sahiptir (38). ESBL sentezleyen *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşları birçok antibiyotiğe dirençli olduklarından bunlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. ESBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların diğer infeksiyonlara göre hastanın hastanede yatış süresini uzattığı, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara neden olduğu ve morbidite oranlarının yükselmesine neden olduğu saptanmıştır(39). Karbapenemler, ESBL üreten bakterilere karşı kullanılabilecek en etkili antibiyotik olma özelliklerini hala devam ettirmektedir (40).

2.G. ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRILMASI

Mikroorganizmaların sadece üremelerini durduranlar için “mikrobiyostatik” (eğer bakteri söz konusu ise bakteriyostatik), mikroorganizmanın ölümüne neden olanlar için ise “mikrobiyosidal” (bakteri söz konusu ise bakterisidal) etkili antibiyotik terimleri kullanılmaktadır. Günümüzde mikroorganizma hücrelerini oluşturan değişik yapılar üzerinde farklı mekanizmalarla etki ederek o organizmanın üreyip çoğalmasını engelleyebilen ya da ölümüne neden

olan çok sayıda gerek biyostatik gerekse biyosidal etkili antimikrobiyal ilaç kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bazıları bakteri hücre duvarının yapımını, bazıları hücre zarının yapımını ya da zarın fonksiyonlarını engelleyerek, bazıları protein sentezinin yapı taşları olan ribozomları, bazıları ise onun yeni nesiller vermesinde en önemli oluşumları olan nükleik asitlerini hedef alarak etkilerini gösterirler (41).

1-Hücre duvarı sentezini inhibe edenler

Beta-laktamlar

- o Penisilinler
 - Doğal penisilinler
 - Semisentetik penisilinler
 - Geniş spektrumlu penisilinler
- o Beta-laktamaz inhibitörleri
- o Sefalosporinler
- o Karbapenemler
- o Monobaktamlar

Glikopeptidler

- o Vankomisin
- o Teikoplanin

Sikloserin

Basitrasin

Fosfomisin

2-Protein sentezini inhibe edenler

30S ribozomal alt üniteyi etkileyenler

- o Aminoglikozitler
- o Tetrasiklinler

50S Ribozomal alt üniteyi etkileyenler

- o Kloramfenikol
- o Makrolidler
- o Linkozamidler
- o Fusidik asit
- o Puromisin

3-Nükleik asit sentezini inhibe edenler

DNA sentezini inhibe edenler

- o Sülfonamidler ve trimetoprim
- o Kinolonlar

RNA sentezini inhibe edenler

- o Rifampin

4-Hücre zarının fonksiyonunu değiştirenler

- o Polimiksinler
- o Polienler
- o Azoller

5-Etki mekanizması bilinmeyenler

- İzoniazid
- Metranidazol

Çalışmayla ilgili antibiyotikler aşağıda detaylandırılmıştır.

Amoksisilin (Aminopenisilinler)

Bu grupta ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin bulunur. Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılabilir. Gruptaki diğer ilaçların yalnız oral kullanımları vardır. Amoksisilinin biyoyararlanımı ampisiline göre daha yüksektir.

B laktamaz üretmeyen gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, Neisseria türleri, Haemophilus türleri ve Pasteurella multocida gibi gram negatif bakterilerle Treponema ve Leptospira gibi spiroketlere etkilidir (54). *E.coli*, *P.mirabilis*, Salmonella ve Shigella türleri gibi bazı gram negatif bakteriler de etki alanına girer. Ayrıca enterokoklara penisiline göre daha etkilidirler. Listeria monocytogenes'e etkinliği oldukça iyidir. B- laktamaz üreten tüm bakterilere ve *P. aeruginosa*'ya etkisizdirler. (48).

Fosfomisin

Hücre duvarı biyosentezi üzerine primer etkili antibiyotiklerden bir diğeri de bir fosfonik asit türevi olan fosfomisindir. Fosfomisinin etkisi piruvil transferaz üzerinedir. Piruvil transferaz peptidoglikan sentezinin ilk basamağını katalizleyen sitoplazmik bir enzimdir. Üriner sistem enfeksiyonlarında önerilen bu geniş spektrumlu ilaç *E.coli*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa* ve Klebsiella spp. gibi Gram negatif ve Staphylococcus aureus (*S.aureus*), Enterococcus faecalis gibi Gram pozitif üropatojenik bakteriler üzerinde etkili olmaktadır. Sikloserinle benzer yan etkileri olan bir ilaçtır (42,43).

Aminoglikozitler

Aminoglikozitlerin bir kısmı (gentamisin, sisomisin ve netilmisin) Micromonospora spp, bir kısmı ise (streptomisin, neomisin, kanamisin tobramisin ve paramomisin) Streptomyces spp organizmalarından izole edilmektedir.

Streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin ve gentamisin doğal olarak elde edilirken, amikasin ve netilmisin ise kanamisin ve sisomisinin semisentetik antibiyotiklerdir. Aminoglikozitler bakterilerde ribozomlara bağlanarak, protein sentezinin inhibe edilmesine, mRNA'daki kodonların yanlış okunmasıyla sentez edilecek polipeptide yanlış aminoasitlerin girmesi ve fonksiyonu olmayan veya işlevi büyük çapta azalmış proteinlerin sentezine ve bir kodonun bitiş kodonu gibi okunmasına yol açarak protein sentezinin tamamlanmadan sonlanmasına neden olarak bakterisidal etki gösterirler (41). Aminoglikozitler primer olarak aerobik Gram-negatif basillere ve *S.aureus*'a etkilidir. Ancak stafilokok enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamaları önerilir.

Stafilokok, enterokok veya streptokok enfeksiyonlarında, gentamisine ilave olarak penisilin veya vankomisin kullanılır. Aminoglikozitler Gram-negatif bakterilere bakterisidal etki gösterirken, Gram pozitif bakterilerde ise bir beta-laktam antibiyotikle kombine edilmedikçe bakteriyostatik etkilidirler. Aminoglikozitler, anaerob bakterilere etkisizdirler. Aminoglikozitlerin etki spektrumu birbirine benzese de bazı farklı özellikleri de vardır. Örneğin; streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e, gentamisin *Serratia* türlerine, tobramisin *P.aeruginosa*'ya, netilmisin ve amikasin ise Enterobacteriaceae familyasına daha fazla etkilidir (41).

Kinolonlar

Bu grupta bulunan antimikrobikler arasında, ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin ve moksifloksasin yer almaktadır. Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Etkileri bakterisidaldir. Kinolonlar bakteri hücreindeki DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimine bağlanıp, bakterilerin bölünmesini engelleyerek etki ederler. Bu şekilde bakteri anormal şekilde uzayarak ölür. Kinolonlar; Enterobacteriaceae ailesine çok etkilidir. Siprofloksasin'in hem *P.aeruginosa*' ya hem de Mikobakterilere karşı etkinliği iyidir. Kinolonlar; *Haemophilus Influenzae* (*H.influenzae*), *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*' e karşı da çok etkilidirler. Kinolonların Gram-pozitif etkinliği Gram negatif etkinliklerine göre çok sınırlıdır (44).

Sefalosporinler

Sefalosporinler antibakteriyel etki spektrumlarına göre 4 kuşakta gruplandırılırlar. Bu gruplandırma 1'den 4'e kadar gram pozitif bakterilere etkinin azalıp gram negatiflere daha çok etki gösterecek şekilde yapılmıştır (46)

Birinci Kuşak Sefalosporinler

Gram pozitif bakterilere en etkili gruptur. Streptokokların, metisiline duyarlı *S.aureus* ve *S.epidermidis*'in tedavilerinde çok etkilidir (47). Stafilokok infeksiyonlarının ve penisilinlerin kullanılmadığı nonenterokokal streptokokal infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bunların dışındaki diğer gram negatif aerobik mikroorganizmalara ise etkisizdir. Gram negatif etkinlikleri *E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae* ve *M.catarrhalis* gibi bakterilerle sınırlıdır (46). Sefalotin, sefazolin parenteral, sefalekssin, sefadroksil oral ve sefradin hem parenteral, hem de oral olarak kullanılır. Sefazolinin parenteral formu, uzun yarılanma ömrü nedeniyle cerrahi profilakside en çok tercih edilen ilaçtır (48).

İkinci Kuşak Sefalosporinler

Gram pozitif bakterilere etkileri birinci kuşak sefalosporinlere benzemektedir buna ek olarak *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, Neisseria ve *S.pneumoniae* cinsi bakterilere daha etkilidir. Sefuroksimin *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* üzerindeki etkinliği oldukça iyidir. Sefoksitin diğer sefalosporinlerden farklı olarak oldukça iyi bir antianaerop etkinliğe sahiptir (46), bundan dolayı intraabdominal, pelvik ve jinekolojik infeksiyonların tedavisinde kullanılır (48). Sefuroksim ve sefoksitin parenteral, diğerleri oral yoldan kullanılır. Sefuroksim aksetil, sefuroksimin oral kullanıma elverişli olan formudur. Sefoksitin kolorektal cerrahi profilaksisinde kullanılabilir. Sefaklor oral yoldan kullanılır ve diğerlerinden farklı olarak *H.influenzae* suşlarına olan etkinliği daha fazladır (46). Seröz sıvılarda ve orta kulakta yüksek kemoteropatik konsantrasyonlara erişmesi nedeniyle otitis media infeksiyonlarında, pnömonide, üst solunum yolu infeksiyonlarında, sinüzit, otit, yumuşak doku infeksiyonlarında, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında, intraabdominal ve jinekolojik

infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (46,47,48). Sefamandol, sefonisid, sefonarid, sefotiam, sefmetazol, sefotetan gruptaki diğer sefalosporinlerdir (49).

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler

Etki spektrumları bir ve ikinci kuşak sefalosporinlerden daha geniştir. Bunların etki spektrumunda bulunan bakterilere ek olarak, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* ve *Enterobacter* gibi gram negatif bakterilere etki gösterirler (46). *E.coli*, *P.mirabilis*, *Klebsiella*, *Neisseria* ve *H. influenzae* gibi birçok bakteriye karşı son derece etkili olmalarına rağmen hiçbirinin iyi bir anti-anaerop etkinliği yoktur (48). Diğer kuşaklardan en önemli üstünlüğü BOS'a geçmeleridir. *P.aeruginosa*'ya karşı sadece seftazidim antipsödomonal etkinlik gösterir (46). Sefotaksim ve seftriakson genellikle penisiline dirençli pnömokoklara da etkilidir. Gram pozitif etkinliği en iyi olan sefotaksimdir. Bunun dışında 1. kuşağa kıyasla oldukça düşüktür. Bu gruptaki antibiyotikler parenteral yoldan kullanılırlar. Oral olarak sadece sefiksim kullanılır. Sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefiksimin BOS'a geçişi iyi olduğu için aminoglikozitlerle kombine olarak akut pürülan menenjit tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Pnömonide, ciddi üriner sistem infeksiyonlarında, viridans streptokok kaynaklı endokarditlerde, gonokok infeksiyonları ve hastane ortamında gelişen ciddi infeksiyonların tedavisinde, yumuşak doku infeksiyonlarında, osteomyelit, septik artrit, akut bakteriyel menenjit, abdominal, jinekolojik ve diyabetik ayak infeksiyonlarında ve çeşitli gram negatif bakterilerle oluşan sepsis olgularında kullanılmaktadır (50). Seftazidim *P.aeruginosa*'nın kuşkulu infeksiyonlarında, nötropenik ateşin tedavisinde amikasinle kombine olarak kullanılır (46,47,48).

Sefoperazon psödomonaslara orta derecede etkilidir. Ancak ciddi psödomonas infeksiyonlarında önerilmemektedir. Seftriakson gonokokal infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiktir, Şankroid tedavisinde de tek doz seftriakson önerilir. Sefiksim de komplike olmamış gonorede kullanılabilir (51). Sefotaksim, seftizoksim, moksolaktam, sefsulodin, sefmenoksim, sefpiramid gruptaki diğer sefalosporinlerdir (49).

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler

Gram pozitif koklara ve gram negatif enterik bakterilere etkilidirler. Sefepim, pnömokoklara ve metisiline duyarlı *S.aureus*'a karşı sefotaksim ve seftriaksona benzer ölçüde etkilidir. Beta laktamazlara sahip olan *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* ve *Serratia* gibi gram negatif enterik bakterilere karşı daha fazla etkinlik gösterir.

Sefepim, *P. aeruginosa*'nın seftazidime duyarlı ve dirençli pek çok izolatına karşı etkilidir. 3. kuşaklardan farklı tarafı gram pozitif bakterilere daha etkili olmalarıdır. Fakat antianaerop etkinliği iyi değildir. Sadece parenteral kullanım için uygundur.

BOS'a geçişlerinin iyi olmasından dolayı akut bakteriyel menenjit tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir. Sefepim cerrahi profilakside kullanılmaz. Kullanım alanları 3. kuşak sefalosporinler gibidir (47,48,50).

Trimetoprim sülfametoksazol

Genellikle sülfonamidlerden sülfometoksazol ile 1k trimetoprim 5k sülfometoksazol ölçüsünde ko-trimoksazol kombinasyonu şeklinde kullanılır (52).

Trimetoprim, tetrahidrofolik asit üretimini inhibe eder. Mekanizması dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etmek suretiyle gerçekleşir. Sülfometoksazol ile aynı yolun farklı noktalarını etkileyerek etki gösterirler. Bu kombinasyonun olumlu yanları, bir ilaca dirençli mikroorganizmaların diğeri tarafından inhibe edilmesi, iki ilacın birlikte sinerjik etki yapabilmeleridir (53).

Tek başına Türkiye'de kullanımı yoktur. Ko-trimoksazol şeklinde ise idrar yolu infeksiyonları, *Pneumocystis* pnömonisi, *Şigella* tedavisinde, nokardiasisde, granüloopenik hastalarda fırsatçı infeksiyonların önlenmesinde kullanılır (52,53).

3. AMAÇ

Bu çalışmada TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda,

- i. Biyopsi öncesi verilen antibiyotiklere bakteri direncinin araştırılması,
- ii. Antibiyotiklerin biyopsi sonrası prostatit gelişimini önlemesi açısından aralarında fark olup olmadığı,
- iii. Prostatit gelişimi ile bakterilerdeki ESBL pozitifliği ile ilişkisinin incelenmesi,
- iv. Rektal sürüntü almanın antibiyotik seçiminde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.A. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma için Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan 26.12.2014 tarihinde 2014/7 sayı numarasıyla çalışma onayı alınmıştır. Çalışmaya alınacak minimum hasta sayısını belirlemek için daha önce yapılmış çalışmalar göz önüne alınarak power analiz yapılmış, klinik anlamlı sonuçlar elde edebilmek için hastaneye son 6 ayda başvuran hasta sayısı kriter alınarak çalışmaya dahil edilecek kişi sayısı “basit tesadüfi örnekleme” metodu ile belirlenmiş olup %95 güven seviyesinde ve %5 hata payı ile en az 181 hasta ile çalışılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışma onayı alındıktan sonra Ocak 2015–Aralık 2016 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği bünyesinde TRUS eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB) yapılan 351 erkek hasta, prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

Hastaların her birine biyopsiden 1 gün önce, biyopsi olacağı gün ve biyopsi sonrası 5 gün olmak üzere Siprofloksasin ile toplam 7 gün antibiyotik profilaksisi uygulandı. Tüm hastalara biyopsi öncesi tam idrar analizi yapıldı, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara TRUS eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi yapıldı. Anormal parmakla rektal muayene bulguları, >4 ng/mL serum total prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve/veya anormal PSA derivelerinin varlığı biyopsi kararı kriterleri olarak belirlendi.

Antiagregan tedavi alan hastaların tedavileri, ilgili kliniklerle konsülte edilerek biyopsi işleminden 7 gün önce kesildi.

Biyopsi işlemi, lateral dekübitus pozisyonunda, standart gri-skala ultrasonografi ve 7.5 MHz frekanslı rektal prob (Mindray M5, Shenzen, P.R.China) (Resim 1) eşliğinde 18 Gauge biyopsi iğnesive otomatik biyopsi tabancası (GEOTEK Estacore, Daventry, UK) (Resim 2) kullanılarak yapıldı.

Her hastadan 12 adet parça alındı, tüm parçalar ayrı ayrı numaralandırılmış tüplerde patolojik inceleme için gönderildi.



Resim 1. Transrektal USG



Resim 2. Biyopsi iğnesi

Kolorektal patolojisi bulunan hastalar, TRİB sonrası enfektif komplikasyon gelişme riskini arttırabilecek, dirençli mikroorganizmaya bağlı üriner enfeksiyonu olanlar, üretral katateri olan, kalp kapak protezi bulunan hastalar ve rektal sürüntülerinde non-patojen bakteri üreyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm dışlama kriterleri sonrasında 251 hasta değerlendirildi. Hastaların her birinden biyopsi öncesinde rektal mukozadan sürüntü örneği alındı ve bu örnekler Kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekildi (Resim 3). Bu besiyerlerinde *E.coli* ve *Klebsiella* türü bakterilerin üremelerine bakıldı ve üreme gerçekleşen bu bakteriler alt grublarına identifiye edildi ve direnç veya duyarlılık açısından antibiyogram çalışıldı (Resim4). Antibiyogramda bakılacak olan antibiyotikler amoksisilin, siprofloksasin, gentamisin, seftriakson, fosfomisin, trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMX), seftazidim, sefoksitin ve sefazolin olarak belirlenmiştir.



Resim 3.Kanlı agar besiyeri *E.coli* üremesi



Resim 4. Antibiyogram diski

4.B. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın sonuçları istatistiksel olarak IBM SPSS V23 kullanılarak analiz edilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Duyarlılık oranlarının karşılaştırılması ise R Project paket programı kullanılarak Marascuillo tekniği ile gerçekleştirildi. Sonuçlar frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



5. BULGULAR

Çalışmada 2015–2017 yılları arasında kliniğimizde transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB) yapılan 351 erkek hasta prospektif olarak değerlendirildi.

Kolorektal patolojisi bulunan, TRİB sonrası enfektif komplikasyon gelişme riskini arttırabilecek; dirençli mikroorganizmaya bağlı üriner enfeksiyonu olan, üretral katateri olan, kalp kapak protezi bulunan ve rektal sürüntülerinde non-patojen bakteri üreyen hastalar çalışma dışında bırakılarak kalan 251 hastanın sonuçları analiz edildi.

Toplam 251 hastanın ortalama yaşı 66 (44–93) idi. Total PSA seviyeleri ortalama 7 ng/ml (0,6–704), serbest PSA seviyeleri 1,8 ng/ml (0,2-90) idi. Ortalama prostat hacmi 45 cc (18–220) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Demografik Verileri

	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	66,0	44,0	93,0
T.Psa	7,0	0,6	704,0
F.Psa	1,8	0,2	90,0
Volüm	45,0	18,0	220,0

Parmakla rektal muayene (PRM) sonrasında 111 (%44,2) hastada patolojik bulgular (prostatda düzensizlik, sertlik, nodül) tespit edildi. Hastaların 75'inde (%29,9) patoloji sonucu adenokarsinom, 176'sında (%70,1) benign prostat hiperplazisi olarak rapor edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların PRM ve Patoloji Sonuçları

	Frekans	Yüzde
PRM		
Benign	140	55,8
Sert	111	44,2
Patoloji		
Benign	176	70,1
Malign	75	29,9

Adenokarsinom tespit edilen hastaların 34'ü (%45,3) gleason 6 ve altı, 19'u (%25,3) gleason 7 ve 22'si (%29,3) gleason 8 ve üstü olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Gleason Skoruna Göre Evreleri

		Gleason			
			≤6	7	≥8
Patoloji	Adenokarsinom		34 (45,3)	19 (25,3)	22 (29,3)

Çalışmamızda mikroorganizma bağımsız antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldığında en düşük duyarlılık oranı amoksisilinde elde edilmiştir. Siprofloksasin ikinci en düşük duyarlılık oranına sahip antimikrobiyal ajan olarak saptandı ve TMP-SMX ile aralarında duyarlılık oranları bakımından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Seftriakson duyarlılık oranı ile sefazolin ve gentamisin duyarlılık oranları arasında da fark yoktu. En yüksek duyarlılık oranları fosfomisin ve seftazidimde elde edilmiştir. Seftazidim ile sefoksitin arasında da istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5.Antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının karşılaştırılması

	Duyarlı	Rezistan
Amoksisilin	75 (29,9)f	176 (70,1)
Siprofloksasin	146 (58,2)d	105 (41,8)
Seftriakson	192 (76,5)e	59 (23,5)
TMP-SMX	149 (59,4)d	102 (40,6)
Seftazidim	230 (91,6)c	21 (8,4)
Fosfomisin	245 (97,6)b	6 (2,4)
Sefoksitin	218 (86,9)ac	33 (13,1)
Sefazolin	202 (80,5)ae	49 (19,5)
Gentamisin	208 (82,9)ae	43 (17,1)

a-f: Aynı harfe sahip antibiyotikler duyarlılık açısından farklılık göstermemektedir.

Çoklu oran karşılaştırması Marascuillo tekniği ile gerçekleştirilmiştir

Çalışmamızda Klebsiella ve E.coli'ye karşı antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldığında amoksisilin, seftazidim ve sefoksitin antibiyotiklerine karşı direnç Klebsiella'da E.coli'ye oranla daha yüksek olarak tespit ettik.

Siprofloksasin, seftriakson, tmp-smx, fosfomisin, sefazolin ve gentamisin antibiyotiklerinin direnç/duyarlılıklarının mikroorganizma türüne bağlı olmadığını istatistiksel olarak tespit ettik (Tablo 6).

Tablo 6. Bakteri türlerine göre antibiyotiklerin direnç/duyarlılıklarının karşılaştırılması

Antibiyotik	Duyarlılık/ Rezistan	Bakteri Türü		Test İstatistiği	p
		E.Coli	Klebsiella		
Amoksisilin	Duyarlı	75 (31,4)	0 (0)	$\chi^2=5,370$	0,020
	Rezistan	164 (68,6)	12 (100)		
Siprofloksasin	Duyarlı	142 (59,4)	4 (33,3)	$\chi^2=3,194$	0,074
	Rezistan	97 (40,6)	8 (66,7)		
Seftriakson	Duyarlı	185 (77,4)	7 (58,3)	$\chi^2=2,312$	0,128
	Rezistan	54 (22,6)	5 (41,7)		
TMP-SMX	Duyarlı	144 (60,3)	5 (41,7)	$\chi^2=1,636$	0,201
	Rezistan	95 (39,7)	7 (58,3)		
Seftazidim	Duyarlı	221 (92,5)	9 (75)	$\chi^2=4,548$	0,033
	Rezistan	18 (7,5)	3 (25)		
Fosfomisin	Duyarlı	233 (97,5)	12 (100)	$\chi^2=0,309$	0,579
	Rezistan	6 (2,5)	0 (0)		
Sefoksitin	Duyarlı	210 (87,9)	8 (66,7)	$\chi^2=4,497$	0,034
	Rezistan	29 (12,1)	4 (33,3)		
Sefazolin	Duyarlı	194 (81,2)	8 (66,7)	$\chi^2=1,530$	0,216
	Rezistan	45 (18,8)	4 (33,3)		
Gentamisin	Duyarlı	200 (83,7)	8 (66,7)	$\chi^2=2,330$	0,127
	Rezistan	39 (16,3)	4 (33,3)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Bakteri türüne göre ESBL pozitifliği incelendiğinde E.coli'de %3,8 pozitiflik oranına karşın, Klebsiella'da ESBL pozitifliği %25 olarak elde edildi.(p=0,001) (Tablo 7)

Tablo 7. Bakteri türlerine göre ESBL pozitifliğinin karşılaştırılması

		ESBL		Test İstatistiği	p
		Negatif	Pozitif		
Bakteri	E.Coli	230 (96,2)	9 (3,8)	$\chi^2=11,317$	0,001
	Klebsiella	9 (75)	3 (25)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Çalışmamızda bakterilerin ESBL pozitifliğine göre antibiyotik direnç/duyarlılıklarını karşılaştırdığımızda; bakterilerde ESBL pozitifliğinin amoksisilin, siprofloksasin, seftriakson, TMP-SMX, seftazidim ve sefazolin direncini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Gentamisin ve fosfomisin de ise benzer bir ilişki saptanmadı. Bakterilerin ESBL pozitifliğinin gentamisin ve fosfomisin direnci için etkili bir faktör olmadığı, dolayısı ile bu antibiyotiklerin ESBL pozitif bakteri varlığında biyopsi işleminde profilaktik ajan olarak kullanılabileceğini tespit ettik. (Tablo 8)

Tablo 8. ESBL pozitifliğine göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması

Antibiyotik	Duyarlılık /Rezistan	ESBL		Test İstatistiği	p
		Negatif	Pozitif		
Amoksisilin	Duyarlı	75 (31,4)	0 (0)	$\chi^2=5,370$	0,020
	Rezistan	164 (68,6)	12 (100)		
Siprofloksasin	Duyarlı	146 (61,1)	0 (0)	$\chi^2=17,523$	<0,001
	Rezistan	93 (38,9)	12 (100)		
Seftriakson	Duyarlı	192 (80,3)	0 (0)	$\chi^2=41,012$	<0,001
	Rezistan	47 (19,7)	12 (100)		
TMP-SMX	Duyarlı	148 (61,9)	1 (8,3)	$\chi^2=13,604$	<0,001
	Rezistan	91 (38,1)	11 (91,7)		
Seftazidim	Duyarlı	230 (96,2)	0 (0)	$\chi^2=138,027$	<0,001
	Rezistan	9 (3,8)	12 (100)		
Fosfomisin	Duyarlı	233 (97,5)	12 (100)	$\chi^2=0,309$	0,579
	Rezistan	6 (2,5)	0 (0)		
Sefoksitin	Duyarlı	218 (91,2)	0 (0)	$\chi^2=83,253$	<0,001
	Rezistan	21 (8,8)	12 (100)		
Sefazolin	Duyarlı	202 (84,5)	0 (0)	$\chi^2=51,953$	<0,001
	Rezistan	37 (15,5)	12 (100)		
Gentamisin	Duyarlı	200 (83,7)	8 (66,7)	$\chi^2=2,330$	0,127
	Rezistan	39 (16,3)	4 (33,3)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Toplamda 105 hastada siprofloksasin direnci görülmüştür. Siprofloksasin direnci olan 105 hastanın 5'inde (%4,8) prostatit gelişimi gözlemlenmiştir. Siprofloksasin direnci olmayan 146 hastanın 6'sında (%4,1) prostatit gelişimi gözlemlenmiştir. Prostatit gelişen hastalarda siprofloksasin duyarlılık oranı %54,5 iken gelişmeyen hastalarda duyarlılık oranı %58,3 olarak elde edilmiş ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Çalışmamızda prostatit gelişiminin, rektal sürüntüdeki siprofloksasin duyarlılık/rezistansına bağlı olmadığını tespit ettik (p=0,803) (Tablo 9).

Tablo 9. Prostatit gelişimi ile siprofloksasin direnç/duyarlılığının karşılaştırması

		Siprofloksasin		Test İstatistiği	p
		Duyarlı	Rezistan		
Prostatit	Negatif	140 (58,3)	100 (41,7)	$\chi^2=0,062$	0,803
	Pozitif	6 (54,5)	5 (45,5)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

ESBL pozitifliği ile prostatit gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, prostatit gelişmeyenlerde ESBL pozitiflik oranı %5 iken prostatit gelişenlerin tamamında ESBL negatif olarak tespit ettik. ESBL pozitifliğinin, prostatit gelişimini etkilemediğini analiz ettik. (p=0,447). (Tablo 10)

Tablo 10. Prostatit gelişimi ile ESBL bağlantısının incelenmesi

	ESBL		Test İstatistiği	p
Prostatit	Negatif	Pozitif		
Prostatit gelişmedi	228 (95)	12 (5)	$\chi^2=0,578$	0,447
Prostatit gelişti	11 (100)	0 (0)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Prostatit gelişen hastaların rektal sürüntülerindeki antibiyogramları ile idrar kültürlerindeki antibiyogramları karşılaştırıldıklarında amoksisilin, siprofloksasin, seftriakson, seftazidim, fosfomisin ve gentamisine direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu antimikrobiyal ajanlar için rektal sürüntüde saptanan direcin, olası bir prostatit gelişiminde antimikrobiyal ajana direnci öngörmeye etkili olabileceğini göstermiştir. TMP-SMX, sefoksitin ve sefazolinde ise tam tersi durum mevcuttur. Bu antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldıklarında, idrar kültürlerindeki direnç oranları rektal sürüntülerdekine göre oldukça fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 11)

Tablo 11. Prostatit gelişimi ile rektal sürüntü ve idrar kültürlerindeki antibiyotik direnç/duyarlılıklarının karşılaştırılması

		İdrar	Rektal	Test İstatistiği	p
Amoksisilin	Duyarlı	3 (27,3)	4 (36,4)	Z = -0,46	0,646
	Rezistan	8 (72,7)	7 (63,6)		
Siprofloksasin	Duyarlı	3 (27,3)	6 (54,5)	Z=-1,35	0,176
	Rezistan	8 (72,7)	5 (45,5)		
Seftriakson	Duyarlı	7 (63,6)	9 (81,8)	Z = -0,98	0,328
	Rezistan	4 (36,4)	2 (18,2)		
TMP-SMX	Duyarlı	5 (45,5)	10 (90,9)	Z = -2,62	0,009
	Rezistan	6 (54,5)	1 (9,1)		
Seftazidim	Duyarlı	7 (63,6)	10 (90,9)	Z = -1,61	0,107
	Rezistan	4 (36,4)	1 (9,1)		
Fosfomisin	Duyarlı	10 (90,9)	11 (100)	Z = -1,05	0,294
	Rezistan	1 (9,1)	0 (0)		
Sefoksitin	Duyarlı	7 (63,6)	11 (100)	Z = -2,51	0,012
	Rezistan	4 (36,4)	0 (0)		
Sefazolin	Duyarlı	4 (36,4)	10 (90,9)	Z = -3,23	0,001
	Rezistan	7 (63,6)	1 (9,1)		
Gentamisin	Duyarlı	9 (81,8)	11 (100)	Z = -1,56	0,118
	Rezistan	2 (18,2)	0 (0)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Çalışmamızda prostatit gelişen hastalarımızın idrar kültürlerinde üreyen bakterilerin ESBL pozitif/negatifliği ile antibiyotiklerin direnç/duyarlılık ilişkisini incelediğimizde seftriakson, seftazidim ve sefoksitin antibiyotığının direnç/duyarlılığının idrar kültüründe üreyen bakterilerin ESBL salgılamasına bağlı olduğunu tespit ettik. ESBL salgılayan bakterilerde bu antibiyotiklere direnç oranı oldukça yüksektir ve tercih edilmemelidir. Amoksisilin, siprofloksasin, TMP-SMX, fosfomisin, sefazolin ve gentamisin antibiyotiklerinin direnç/duyarlılıklarının, idrar kültürlerinde üreyen bakterilerin ESBL pozitif/negatifliğinden bağımsız olduğunu tespit ettik. Bu, antibiyotikleri seçerken ESBL pozitif/negatifliğini göz önünde bulundurmamızın gereği olmadığını göstermektedir (Tablo 12).

Tablo 12. İdrarda üreyen mikroorganizmanın ESBL pozitif/negatifliği ile idrar kültürlerindeki antibiyotik dirençlerinin karşılaştırılması

		Pozitif	Negatif	Test İstatistiği	p
Amoksisilin	Duyarlı	0 (0)	3 (37,5)	$\chi^2=1,547$	0,214
	Rezistan	3 (100)	5 (62,5)		
Siprofloksasin	Duyarlı	0 (0)	3 (37,5)	$\chi^2=1,547$	0,214
	Rezistan	3 (100)	5 (62,5)		
Seftriakson	Duyarlı	0 (0)	7 (87,5)	$\chi^2=7,219$	0,007
	Rezistan	3 (100)	1 (12,5)		
TMP-SMX	Duyarlı	1 (33,3)	4 (50)	$\chi^2=0,244$	0,621
	Rezistan	2 (66,7)	4 (50)		
Seftazidim	Duyarlı	0 (0)	7 (87,5)	$\chi^2=7,219$	0,007
	Rezistan	3 (100)	1 (12,5)		
Fosfomisin	Duyarlı	3 (100)	7 (87,5)	$\chi^2=0,413$	0,521
	Rezistan	0 (0)	1 (12,5)		
Sefoksitin	Duyarlı	0 (0)	7 (87,5)	$\chi^2=7,219$	0,007
	Rezistan	3 (100)	1 (12,5)		
Sefazolin	Duyarlı	0 (0)	4 (50)	$\chi^2=2,357$	0,125
	Rezistan	3 (100)	4 (50)		
Gentamisin	Duyarlı	3 (100)	6 (75)	$\chi^2=0,917$	0,338
	Rezistan	0 (0)	2 (25)		

Frekans (yüzde), χ^2 : Kikare test istatistiği

Tablo 13. Biyopsi sonrası Prostatit gelişen 11 hastanın verileri

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Yaş	61	73	62	66	65	74	71	77	60	69	56
Prostatit gelişme süresi (gün)	2	13	20	5	14	3	7	13	2	22	2
Patojen bakteri	E.coli	Klebsiella	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli	E.coli
İdrar /Kan kültürü üreme	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar	İdrar
Rektal sürüntü Antibiyogramı											
Amoksisilin	R	R	S	R	S	R	S	S	R	R	R
Siprofloksasin	S	R	S	R	S	S	R	S	R	S	R
Seftriakson	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
TMP-SMX	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
Seftazidim	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
Fosfomisin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sefoksitin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sefazolin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
Gentamisin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
İdrar Antibiyogramı											
Amoksisilin	R	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R
Siprofloksasin	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	R
Seftriakson	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S	R
TMP-SMX	S	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R
Seftazidim	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S	R
Fosfomisin	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Sefoksitin	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S	R
Sefazolin	R	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R
Gentamisin	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S

Hastaların hepsinde idrar kültürlerinde etken patojen tespit edildi. Kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Bir hastada prostatit etkeni patojen Klebsiella iken on hastada etken *E.coli* olarak tespit edildi. Çalışmamızda prostatit gelişme süreleri ortalama 9,3 gün olarak saptandı.

6. TARTIŞMA

Prostatın iyi huylu hastalıkları ve prostat kanseri, genel olarak orta yaş ve üzeri erkekleri etkileyen hastalıklardır. Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olmakla beraber, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanseri için en temel tanı yöntemleri, Parmakla rektal muayene (PRM) ve serum total PSA değerinin ölçülmesidir. Ancak PRM ve serum total PSA ölçümü yeterli özgüllük ve duyarlılıkta olmadığından prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. TRUS eşliğinde yapılacak prostat biyopsisi, günümüzde prostat kanserinin teşhisinde altın standarttır (55).

TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisinde (TRİB) gelişen teknik ilerlemeler, lokal anestezi teknikleri ve tek kullanımlık biyopsi tabancalarının kullanılmasıyla hastaların duydukları rahatsızlık ve komplikasyonların görülme sayısı oldukça azalmıştır. Prostat biyopsisi güvenli bir işlem olarak kabul görmektedir. Ancak biyopsi sırasında ve öncesinde alınan önlemlere rağmen, biyopsi sonrasında istenmeyen minör ve/veya majör komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. TRİB'e bağlı en önemli majör komplikasyon bakteriyel sepsisdir ve acil müdahale ve hospitalizasyon gerektirir. En yoğun profilaksi rejimleriyle bile, hastaların küçük bir kısmında enfektif komplikasyonlar gelişir. Sepsise bağlı nadir de olsa ölüm olguları bildirilmiştir (11). Hastaların %64-78'inde en az bir minör komplikasyon gelişir (32,77). Biyopsi sonrasında en sık görülen minör komplikasyon hematospermi (%37,4) ve hematüridir (%14,5) (20). Bunların yanında hematokezya, idrar retansiyonu, orşit, vazovagal ataklar, hematoma, ağrı ve rahatsızlık hissi gibi minör komplikasyonlar da görülebilir.

TRİB öncesi rektal temizlik yapılması rutin olarak uygulanmamakla beraber, bazı yazarlar önermektedir. Jeon S. ve arkadaşlarının, 879 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların tümüne işlem öncesinde antibiyotik profilaksisi verilmiş ve bisakodil ile rektal hazırlık yapıp yapılmamasına göre iki grup halinde hastalar çalışmaya alınmıştır. Sonuç olarak biyopsi öncesinde rektal hazırlık yapılan grupta daha az oranda enfektif komplikasyon geliştiği görülmüştür (71). Yine benzer bir çalışmada Lindert ve arkadaşları, rektal hazırlık yapılanlarda daha

az enfektif komplikasyonlar geliştiğini savunmuşlardır(35). Buna karşın Carey JM, ve Korman HJ, çalışmalarında rektal temizliğin komplikasyon gelişimi üzerine etkisinin olmadığını savunmuşlardır (72). Vallancien ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada biyopsi öncesi rektal enema uygulamanın, biyopsi sonrasında komplikasyon gelişim riskini arttırdığını savunmuşlardır (73). Biz klinik uygulamamızda biyopsi işleminin daha konforlu olması açısından rektal enema lavmanı işlem öncesi uyguladık.

TRİB sırasında enfekte prostat dokusunun manipasyonu veya rektal flora bakterilerinin biyopsi iğnesi ile taşınarak prostat dokusu, idrar veya kana ekilmesi sonucu asemptomatik bakteriüriden septik şoka kadar uzanan skalada çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. TRİB'e bağlı ciddi komplikasyonların çoğu enfeksiyöz nedenlere bağlıdır (59). Enfeksiyöz komplikasyonların standart tanımlarının olmaması, biyopsi tekniği ve biyopsi öncesi hasta hazırlığında görülen farklılıklar bu komplikasyonların görülme sıklıklarının objektif olarak belirlenmesini güçleştirmektedir (59,60). Biyopsi sonrası gelişen semptomatik enfeksiyonlara en sık *E.coli*, *Enterococcus* ve *Enterobacter spp.* neden olmaktadır (32). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak prostatit gelişen 11 hastamızın 10'unda etken *E.coli*'idi, 1 hastada ise *Klebsiella* tespit edildi.

Üroloji pratiğinde prostat biyopsisi ile birlikte antibiyotik uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Birkaç karşıt görüş bildiren yayın olsa da, profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur (61,62). Ancak profilaktik antibiyotik kullanımının süresi ve kullanılacak antibiyotik çeşidi ile ilgili literatür oldukça çelişkilidir. Puig ve arkadaşları, TRİB yaptıkları 1018 olgudan 614'üne antibiyotik profilaksisi verirken, 404'üne profilaktik antibiyotik vermemişlerdir. Biyopsi sonrası profilaksi alan ve antibiyotik verilmeyen gruplarda enfeksiyöz komplikasyon oranları %3,7'ye karşılık %10,3 olarak bulunmuş ($p=0,0001$) ve görülen ciddi enfeksiyöz komplikasyonların %24,4'ünün antibiyotik profilaksisi alan grupta, %75,6'sının ise antibiyotik profilaksisi uygulanmayan grupta görüldüğü bildirilmiştir ($p=0,041$) (62). Bu veriler eşliğinde TRİB öncesi antibiyotik profilaksisi, önerilen bir uygulamadır. Florokinolonlar prostat biyopsisi profilaksisinde en çok kullanılan ajanlar olmakla birlikte, yıllar içerisinde florokinolon direncinde anlamlı artış söz

konusudur. Herhangi bir hastada biyopsi sonrası enfektif semptomlar görüldüğünde, bunların %50'si florokinolona dirençli patojenlerle oluşmaktadır. Kültüre spesifik tedavi başlanıncaya kadar bu hastalarda seftriakson, seftazidim veya amikasin ile ampirik tedavi başlanması önerilmiştir (34). Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların rektal sürüntü kültürü direnç oranlarına bakıldığında, literatürle uyumlu şekilde, seftriakson, seftazidim ve gentamisin direncinin kinolon direncine göre anlamlı derecede düşük olduğu bu hastalarda saptanmıştır. Bu nedenle TRİB öncesi profilakside, kinolon dışı antibiyotik gruplarının etkinliklerini prospektif randomize kontrollü olarak değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Profilakside kullanılacak antibiyotiklere karar verilirken bölgesel flora ve bakterilerin direnç özellikleri ve bunlarda zaman içinde görülen değişiklikler dikkate alınmalıdır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda siprofloksasin direnç oranlarının %8,3 ile %38 arasında değiştiği gözlenmiştir (87). Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde; değerlendirilen 251 hastanın rektal florasındaki siprofloksasin direnci %41,8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürle karşılaştırıldığında yıllar içerisinde artan siprofloksasin direncini doğrulamaktadır.

Gerek çalışmamızda, gerekse literatürde yer alan birçok çalışma da TRİB öncesi antibiyotik profilaksisi ile ilintili direnç gelişimi ve sepsis riski araştırılmakla beraber, bazı çalışmalarda da farklı nedenlerle antibiyotik tedavisi verilen hastalarda antibiyotik direnç paterni ve sepsis riski araştırılmıştır. Akduman ve arkadaşlarının prostat biyopsisi uygulanmış 558 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, hastalar PSA düşürmek amaçlı 3 hafta levofloksasin 500 mg kullanmış 205 hasta ve herhangi bir antibiyotik almamış 353 hasta olarak iki gruba ayrılmıştır. Biyopsi sonrası uzun süreli antibiyotik almış grupta %5,4 sepsis geliştiği bildirilmişken, antibiyotik almamış grupta bu oran %1,7 olarak bulunmuş ve her iki grupta, sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,0297$) (88). Ancak uzun süreli antibiyotik kullanımıyla artmış sepsis riskini ilişkilendirebilmek için ileri prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Çeşitli çalışmalarda TRİB sonrası idrar kültüründe *E.coli* üreyen hastalarda %10-20 oranında florokinolon direnci bildirilmiştir (92,93). Bazı çalışmalar prostat biyopsisi sonrasında florokinolonlara dirençli enfeksiyon gelişiminde artış

olduğunu göstermektedir. Tal ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada TRİB sonrası *E.coli* üreyen hastaların hepsinde kinolon direnci olduğu rapor edilmiştir (94). Otrock ve arkadaşlarının, yaptığı başka bir çalışmada, TRİB sonrası hastaneye yatırılan hastaların %50 sinde üremelerin kinolon dirençli *E.coli*'ye bağlı olduğunu göstermişlerdir (95). Özden ve arkadaşlarıda, 1339 hasta üzerindeki çalışmalarında ilk biyopsi yapıp enfektif komplikasyon gelişen hastalar ile tekrarlayan biyopsi sonrası enfektif komplikasyon gelişen hastaları karşılaştırdıklarında, ilk biyopsi yapılanların %1,3'ünde, tekrarlayan biyopsi yapılanların %6,8'inde enfektif komplikasyon geliştiğini rapor etmişler ve genel olarak *E.coli* ile enfekte olan hastaların %93'ünde florokinolon direnci tespit etmişlerdir. Bütün hastalara biyopsi öncesinde siprofloksasin profilaksisi uygulamışlar ve sonuç olarak da önceden kinolon kullanımının antibiyotik direncini arttırabileceğini savunmuşlardır (96). Ayrıca literatürde bazı çalışmalarda, tekrarlayan biyopsi yapılan hastalarla, ilk defa biyopsi yapılanların kinolon dirençleri karşılaştırılmış ve tekrarlayan biyopsilerle daha sık oranda kinolon direnci geliştiği gösterilmiştir (33). Yıllar içerisinde biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatışlarda belirgin bir artış olduğu ortaya konmuştur. Bunun nedeni olarak artan antibiyotik direnci ortaya atılmıştır (63,64). Profilaktik ajan olarak siprofloksasin, gentamisin, seftazidim, amoksisilin-klavulanik asit, amikasin, seftriakson, fosfomisin gibi değişik antibiyotikler kullanılmış ve birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır (65,66,67). Chiang ve arkadaşları florokinolonların halen efektif bir profilaksi olduğunu söylerken, Ashraf ve arkadaşları %9'lara ulaşan işleme bağlı akut prostatit insidansı ve %14,3'lük bir *E.coli* direncinden bahsetmişlerdir (68,69) Florokinolonlara amikasin eklenmesi ile septisemide istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (%8 vs %1,7, $p < 0.001$) (70). Ongun ve arkadaşları prostat biyopsisi öncesinde fosfomisin kullanımının enfektif komplikasyon oranlarını azalttığını ve florokinolonlara olan direncin azalmasına yardımcı olduğunu göstermişlerdir (67). Bizim çalışmamızda da prostatit gelişen hastalarımızın idrar kültür antibiyogramlarında siprofloksasin direncini %72,7 olarak tespit ettik. Gerek literatür verilerine, gerekse çalışmamızın sonuçlarına dayanarak TRİB yapılan hastalarda kinolon bazlı profilaktik antibiyotik rejimlerinde değişikliğe gidilmesi önerilebilir. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, Kısa ve arkadaşları

prostat biyopsisi öncesi fosfomisin ve siprofloksasin profilaksisini prospektif olarak karşılaştırmışlar ve fosfomisin profilaksisi verilen grupta enfektif komplikasyonların anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (100). Feliciano ve arkadaşları 1273 hastanın retrospektif değerlendirmesini içeren çalışmalarında, prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonlar yüzünden hastaneye yatan hastaların idrar kültürlerini incelemişler. Kinolon direnci %90 tespit edilmişken, bu hastaların idrar kültürlerinde seftazidim, seftriakson ve amikasin %100 duyarlılık saptamışlardır (34). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların idrar kültürlerinde fosfomisine (%9,1) ve seftazidime (%36,4) direnç oranlarının siprofloksasin (%72,7) direncine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Dolayısıyla artan kinolon direnci göz önünde bulundurularak prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisinde fosfomisin ve seftazidim önemli bir alternatif olarak düşünülebilir.

Literatüre bakıldığında farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda rektal sürüntülerde florokinolon direnci %10,8 ile %40,6 arasında değişmektedir. Biyopsi sonrası gelişen prostatit yüzdesi incelendiğinde ise %0 ile %4 arasında bulunmuştur (58,85,86,103,104,105,106,107). Çalışmamızın verileri incelendiğinde, rektal sürüntülerdeki kinolon direnci (%41,8) ve biyopsi sonrası gelişen prostatit yüzdesi (%4,3) literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni ülkemizdeki uygunsuz antibiyotik kullanımının, diğer ülkelere göre daha yaygın olması olabilir.

Literatürde farklı profilaksi rejimleri ile biyopsi sonrası gelişen akut prostatit oranları %0 ile %37 arasında değişmektedir (74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,82). Batura ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada hastalara prostat biyopsisi profilaksisi için biyopsiden 2 gün önce başlayan ve 5 gün devam eden, oral siprofloksasin (günde iki kez 500 mg) ve ko-amoksilav (günde üç kez 625 mg) vermişler. Ayrıca ek olarak biyopsiden hemen önce amikasin (1 g) i.v. verilip, işlemin sonuna metronidazol süpozituar (500 mg) rektal yoldan verilerek biyopsi yapmışlardır. Biyopsi öncesi alınan rektal sürüntülerdeki antibiyotik direncine baktıklarında amikasin, siprofloksasin ve ko-amoksilav'a direnç oranlarını sırası ile %0,2, %10,6 ve %13,3 olarak saptamışlardır. Biyopsi sonrası 8 hastada (%1,8) akut prostatit gelişmiştir (85). Bizim çalışmamızda biyopsi öncesi hastaların rektal sürüntülerinde gentamisin, siprofloksasin ve amoksisilin'e direnç oranları sırasıyla

%17,1, %40,1 ve %70,1 olarak tespit ettik. Çalışmamızda profilakside siprofloksasin (günde iki kez 500 mg) verdik ve 11 hastada (%4,3) akut prostatit geliştiğini tespit ettik. Sonuçlar kıyaslandığında prostatit oranlarımızın literatüre göre yüksek çıkma nedeni, farklı veya çok sayıda antibiyotiklerle profilaksi yerine, tek molekülle antibiyotik profilaksisi yapmamız nedeniyle olabilir. Özden ve arkadaşlarının 1339 hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyopsi sonrası prostatit gelişen 28 hastanın (% 2,1) 17'sinde idrar kültürlerinde üreme saptanmıştır. Bu 17 hastanın 14'ünde (%82) *E.coli* üremesi tespit edilmiş, *E.coli* üreyen 14 hastanın 6'sında (%43) ESBL pozitif *E.coli* üremesi görülmüştür (96). Çalışmamızda prostatit gelişen 11 hastanın idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalara bakıldığında 10 (%89) hastada *E.coli* üremesi saptanmıştır. On hastanın 3'ünde (%30) ESBL pozitif *E.coli* üremesi izlenmiştir. Prostatit gelişen hastalarımızın idrar kültürlerinde ESBL pozitifliği literatüre göre daha düşük oranda bulunmuştur. Kore'de yapılan bir çalışmada toplumda ESBL salgılayan *E.coli* ve *Klebsiella* insidansı sırasıyla %3,8 ve %1 olarak bulunmuştur (102). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak ESBL salgılayan *E.coli* ve *Klebsiella* oranlarını %3 ve %1 olarak tespit ettik. Ülkemizde 2014 yılında 400 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, rektal sürüntülerde ESBL pozitif *E.coli* oranı %19 olarak tespit edilmiştir (108). Biyopsi sonrası prostatit gelişimi ile rektal sürüntülerdeki ESBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Biz ise, çalışmamızdaki 251 hastanın 12'sinde (%4,7) rektal sürüntülerde ESBL pozitif *E.coli* tespit ettik. Biyopsi sonrası prostatit gelişmeyenlerde ESBL pozitiflik oranı %5 iken prostatit gelişenlerin tamamında ESBL negatif olarak tespit ettik. ESBL pozitifliğinin, prostatit gelişimini etkilemediğini bulduk ($p=0,447$). Verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

ESBL enzimi salan bakteriler, üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftazidim, sefotaksim, seftriakson vb.) ve monobaktamlara (aztreonam vb.) karşı dirençlidir ancak karbapenemlere (meropenem, imipenem, ertapenem vb.) karşı duyarlıdırlar. *E.coli* ve *Klebsiella* ESBL salgılayabilen bakterilerdir (91). Nepalde yayınlanan bir çalışmada bakteri türüne göre antibiyotik direnç ve duyarlılıkları incelenmiş, *E.coli* ve *Klebsiella* bakterileri için direnç oranları sırasıyla amoksisilin %100-%100, seftriakson %84,8-%84,6, seftazidim %82,6-84,6, siprofloksasin %49,3-%46,2,

TMP-SMX %54,3-%51,3 olarak bulunmuştur. ESBL pozitifliğine göre *E.coli* ve *Klebsiella* bakterileri için direnç oranlarına bakıldığında ise sırasıyla amoksisilin %100-%100, seftriakson %87-%86, seftazidim %93,5-%100, siprofloksasin %60,9-%53,3, TMP-SMX %60,9-%53,3 olarak tespit etmişlerdir (101). Çalışmamızın verileri literatürle karşılaştırıldığında bakteri türüne göre amoksisilin, siprofloksasin ve TMP-SMX için direnç oranları benzer olmakla beraber, seftriakson, seftazidim de direnç oranlarımız daha düşük oranda bulunmuştur. ESBL pozitifliğine göre *E.coli* ve *Klebsiella* bakterileri için antibiyotik direnç oranları literatürle karşılaştırıldığında seftriakson ve seftazidime direnç oranları literatüre göre düşük oranda tespit edilmiştir. Amoksisilin, siprofloksasin ve TMP-SMX antibiyotiklerinde direnç oranı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, *E.coli* ile enfekte olan hastaların %30'u ESBL pozitif saptanmıştır. Bu oranın yüksek olmasının, hastanemizde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Lautenbach ve arkadaşları, önceden florokinolon kullanımına bağlı olarak, ESBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* riskinin arttığını göstermişlerdir (97). Yine benzer bir çalışmada, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımına bağlı ESBL pozitif *E.coli* görülme oranı %43 olarak gösterilmiştir. Çalışmaya göre ESBL pozitif *E.coli* ile meydana gelen bakteriyemilerin mortalite oranı, ESBL negatif *E.coli* ile meydana gelenden daha fazladır (96). Hyle ve arkadaşları, ESBL pozitif mikroorganizmaların sebep olduğu bakteriyemilerde mortalite oranlarının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (98). Buna karşın Skippen ve arkadaşları, ESBL pozitif ve negatif patojenlerin sebep olduğu bakteriyemilerde, mortalite oranları açısından anlamlı fark olmadığını savunmuşlardır (99). Bizim çalışmamızda ESBL pozitif *E.coli* ile enfekte olan hastalarda septik şok ve/veya mortalite görülmemiştir. ESBL pozitif bakteriler, karbapenemlere karşı duyarlıdırlar. Literatürde ESBL pozitif *E.coli*'nin karbapenemlere karşı duyarlılığı gösterilmiş ve tedavide kullanılması önerilmiştir (96). Mevcut çalışmamız ve literatürdeki çalışmaların sonuçlarına göre, ESBL pozitif bakteriyemi gelişmesindeki en önemli nedenin geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanılmasının olabileceğini düşünmekteyiz.

Dai ve arkadaşlarının yaptığı 487 hastayı içeren yeni bir araştırma, biyopsi öncesi alınan rektal sürüntü sonucuna göre verilen prostat biyopsi profilaksisinin, ampirik profilaktik antibiyotik tedavisine kıyasla enfektif komplikasyonları %2.9'dan %1.9'a düşürdüğünü göstermiştir (56). Singh ve arkadaşları 247 hasta ile yaptıkları çalışmada rektal sürüntülerde %41,7 florokinolon direnci tespit etmişler ve TRİB için rektal sürüntü sonucuna göre antibiyotik profilaksisi vermişlerdir. TRİB sonrası 2 hastada (%0,9) prostatit geliştiğini gözlemlemişlerdir (109). Yakın tarihli bir Kuzey Amerika çalışmasında, kültür sonucuna göre antibiyotik profilaksisi eklenmesinden sonra, ampirik antibiyotik profilaksisinin tarihsel uygulamalarına kıyasla hastaneye yatışta %1.19'dan, %0.47'ye kadar önemli bir azalma bildirilmiştir (57). Taylor ve arkadaşları, rektal sürüntüde florokinolon direncini tespit etmek için yaptıkları çalışmada hastaların %20'sinde siprofloksasin direnci buldular. 457 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada hedefe yönelik antimikrobiyal profilaksinin enfektif komplikasyonları azalttığını, biyopsi öncesi alınan 38 rektal sürüntünün, 1 enfektif komplikasyonu önleyebileceğini bulmuşlardır (58). Qi ve arkadaşları ise, rektal sürüntü kültürüne yönelik antibiyotik profilaksisinin artan florokinolon direncini azaltmak için uygun maliyetli bir yol olabileceğini ortaya koymuşlardır (84). Çalışmaları kapsamında değerlendirdikleri hastaların %17'sinde siprofloksasin dirençli *E.coli* saptamışlardır. Bakterilerin fenotip tipleme ile birlikte direnç mekanizmaları analiz edildiğinde, bu hasta popülasyonunun heterojen fenotipik duyarlılığa sahip organizmaları barındırdığını göstermişlerdir. Bu, klasik profilaksinin, transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi uygulanan hastalar için yeterli profilaksiyi sağlayamayacağını göstermektedir. Rektal sürüntü kültürlerinin ana sınırlaması, biyopsiden 24-48 saat önce alınması gerektiği için, pratik uygulamayı zorlaştırmasıdır (84). Bazı otörler ise TRİB öncesi rektal sürüntü kültürüne yönelik verilen profilaksinin, TRİB sonrası prostatit gelişimini etkilemediği yönünde görüş bildirmişlerdir (86,110,111). Farrell ve arkadaşları 2017 yılında 268 hasta ile yaptıkları çalışmada 152 hastaya rektal sürüntü kültürüne yönelik antibiyotik profilaksisi ve 116 hastaya ampirik antibiyotik profilaksisi vermişlerdir. Çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde TRİB sonrası prostatit gelişimini sırasıyla %4,3 ve %0,66 bulmuşlar ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulamamışlardır.

($p=0.08$). Liss ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada 5355 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş, rektal sürüntü sonucuna göre profilaktik antibiyotik verilen grupta 1803 hasta ve ampirik profilaktik antibiyotik verilen grupta 3553 hasta olarak gruplandırılmıştır. Rektal sürüntü sonucuna göre profilaksi uygulanan grupta 8 hastada (%0,4) prostatit gelişimi tespit edilmiştir. Ampirik antibiyotik profilaksisi verilen grupta ise 20 hastada (%0,6) prostatit gelişimi izlenmiştir. Rektal sürüntü sonucuna göre verilen profilaksinin, normal profilaksiye göre sepsis gelişimini istatistiksel olarak etkilemediği bulunmuştur ($p=0.568$). Rektal sürüntü sonucuna göre profilaktik antibiyotik verilen grupta, prostatit gelişen hastalarda siprofloksasin duyarlı olup, siprofloksasin profilaksisi verilmesine rağmen 5 hastada (%60) prostatit gelişimi izlenmiştir (86). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hastalar TRİB öncesi alınan rektal sürüntü kültürlerindeki florokinolon direnci ve florokinolon duyarlılığına göre gruplandırılmışlardır (111). TRİB sonrası hastalarda prostatit gelişimi sırasıyla %14,5 - %7,6 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0.295$). Çalışmamızda prostatit gelişen 11 hastanın 6'sının (%54,5) rektal sürüntülerinde siprofloksasin duyarlılığı tespit edilmiştir. Geriye kalan 5 hastanın (%45,5) rektal sürüntülerinde siprofloksasine dirençli olduğu görülmüştür ve siprofloksasin duyarlı grupla aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0,803$). Bu veriler eşliğinde çalışmamızda literatüre benzer şekilde TRİB sonrası prostatit gelişiminin, rektal sürüntü sonucundaki siprofloksasin direncinden bağımsız olduğu ve rektal sürüntü kültürünün prostatit gelişimini öngörmeye yetersiz olduğu görülmüştür.

Biyopsi öncesi rektal sürüntü kültürlerine dayanan biyopside hedeflenmiş antibiyotik profilaksisinin etkinliğini göstermek için daha kapsamlı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Enfeksiyon maliyeti açısından bakıldığında, bu uygulama literatürde de desteklenmektedir (89,90). Gelineen noktada, ürologlar, standart antibiyotiklere dirençli bakteriyel suşlarla kolonizasyon için risk faktörleri olanlarda hedefe yönelik profilaksiyi düşünebilirler.

7. SONUÇLAR

Bu çalışmada TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda, biyopsi öncesi alınan rektal sürüntülerde profilaksi için verilen antibiyotiklere karşı bakteri direnci araştırılmıştır. Çalışmamızda mikroorganizma bağımsız antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldığında en yüksek direnç oranı amoksisilin’de elde edilmiştir. Siprofloksasin direnci %41,8 olarak bulunmuştur. En yüksek duyarlılık oranları fosfomisin ve seftazidim’de elde edilmiştir. İlk defa prostat biyopsisi yapılan veya tekrarlayan prostat biyopsisi profilaksisinde kinolon grubu antibiyotik tercih edilen hastalarda, antibiyotiklere direnç gelişimi ve bakteriyel sepsis gelişme ihtimali yüksek olduğundan dolayı, özellikle gram negatif etkinliği yüksek olan seftazidim’in burada kinolonlara alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda prostatit gelişiminin, rektal sürüntüdeki siprofloksasin direnci ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Hastalarda prostatit gelişimindeki pozitif prediktif değer %4,8 olarak bulunmuştur. Biyopsi kararı verirken bu değer göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda ESBL pozitifliğinin, prostatit gelişimini etkilemediği tespit edilmekle beraber, Klebsiella’da ESBL pozitiflik oranı *E.coli*’ye oranla daha yüksek elde edilmiştir. Özellikle ESBL pozitif Klebsiella üreyen hastalarda septik şok ve mortalite açısından dikkatli olunması gerekir.

Sonuç olarak, prostat kanseri tanısında altın standart olan prostat biyopsisi için verilen profilaktik antibiyotik seçiminde, işlem öncesi alınan rektal sürüntü kültürüne yönelik antibiyotik profilaksisinin, hastalarda biyopsi sonrası prostatit gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir. Rektal sürüntü kültürleri eşliğinde hedefe yönelik verilen profilaksinin enfektif komplikasyonları azaltmamasına rağmen hastalara fazladan antibiyotik verilmemesi yönünde bir faydası olabileceğini düşünmekteyiz.

8. ÖZET

Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi Öncesi Verilen Profilaktik Antibiyotiklere Bakteri Direncinin Araştırılması

Amaç

Bu çalışmada TRUS eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB) yapılan hastalarda, biyopsi öncesi alınan rektal sürüntülerde profilaksi için verilen antibiyotiklere karşı bakteri direnci araştırılmasını amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Ocak 2015 – Eylül 2016 tarihleri arasında kliniğimizde TRİB yapılan 251 erkek hasta, prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların her birine biyopsiden 1 gün önce, biyopsi olacağı gün ve biyopsi sonrası 5 gün olmak üzere siprofloksasin ile toplam 7 gün antibiyotik profilaksisi uygulandı. Tüm hastalara biyopsi öncesi tam idrar analizi yapıldı, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların her birinden biyopsi öncesinde rektal mukozadan sürüntü örneği alındı ve bu örnekler Kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekildi. Bu besiyerlerinde *E.coli* ve *Klebsiella* türü bakterilerin üremelerine bakıldı ve üreme gerçekleşen bu bakteriler alt gruplarına identifiye edildi ve direnç veya duyarlılık açısından antibiyogram çalışıldı. Antibiyogramda bakılacak olan antibiyotikler; amoksisilin, siprofloksasin, gentamisin seftriakson, fosfomisin, trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMX), seftazidim, sefoksitin ve sefazolin olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmamızda mikroorganizma bağımsız antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldığında en yüksek direnç oranı amoksisilinde (%70) elde edildi. Siprofloksasin direnç oranı %41,8 olarak tespit edildi. En yüksek duyarlılık oranları fosfomisin (%97,6) ve seftazidim (%91,6) de elde edildi.

Mikroorganizma türüne göre antibiyotiklerin direnç ve duyarlılıkları karşılaştırıldığında amoksisilin, seftazidim ve sefoksitin direnç/duyarlılığı mikroorganizma türüne bağlı olarak incelendiğinde, Klebsiella'nın bu antibiyotiklere karşı direncinin *E.coli*'ye göre oranla daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu analiz edildi.

Çalışmamızda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitifliğini bakteri türüne bağlı olarak tespit edildi ($p=0,001$). *E.coli* bakterisinde ESBL pozitiflik oranı %3,8 iken Klebsiella bakterisinde ESBL pozitifliği %25 olarak elde edilmiştir. Klebsiella'da ESBL pozitiflik oranı daha yüksek elde edilmiştir.

ESBL pozitifliğinin, prostatit gelişimini etkilemediği bulundu ($p=0,447$). Prostatit gelişmeyenlerde ESBL pozitiflik oranı %5 iken prostatit gelişenlerin tamamında ESBL negatif olarak tespit edildi.

Çalışmamızda prostatit gelişiminin, rektal sürüntüdeki siprofloksasin duyarlılık/rezistansına bağlı olmadığını tespit ettik ($p=0,803$). Prostatit gelişen hastalarda siprofloksasin duyarlılık oranı %54,5 iken gelişmeyen hastalarda duyarlılık oranı %58,3 olarak elde edilmiş ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

Prostatit gelişen hastaların rektal sürüntülerindeki antibiyogramlar ile idrar kültürlerindeki antibiyogramlar karşılaştırıldıklarında TMP-SMX, sefoksitin ve sefazolinin idrar kültürlerindeki direnç oranları rektal sürüntülerdekine göre oldukça fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Profilaksi için antibiyotik seçiminde bu bulgu göz önünde bulundurulmalıdır.

Toplamda 105 hastada siprofloksasin direnci görülmüştür. Bu hastaların 5'inde (%4,8) prostatit gelişimi gözlemlenmiştir. Prostatit için pozitif prediktif değer %4,8 olarak bulunmuştur.

Toplam 251 hastanın 11'inde (%4,3) biyopsi sonrası prostatit gelişimi izlenmiş olup bu oran literatüre göre biraz yüksek bulunmuştur.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre prostat biyopsisi öncesi alınan rektal sürüntü kültürüne yönelik antibiyotik profilaksisi, hastalarda biyopsi sonrası prostatit gelişimini etkilememektedir. Rektal sürüntü kültürleri eşliğinde hedefe yönelik verilen profilaksinin enfektif komplikasyonları azaltmamasına rağmen hastalara fazladan antibiyotik verilmemesi yönünde bir faydası olabilir.



9. ABSTRACT

Transrectal Prostate Biopsy By The Aid Of Transrectal Ultrasonography: Investigation Of Bacterial Resistance Against Prophylactic Antibiotics

Objective

In this study, we aimed to investigate bacterial resistance to the antibiotics used prior transrectal ultrasonography in the biopsy of prostate.

Material-Methods

In this study, 251 male patients who underwent Transrectal needle biopsy of prostate in our clinic between January 2015 and September 2016 were evaluated prospectively. Each patient was given antibiotic prophylaxis with ciprofloxacin for 7 days, 1 day prior biopsy, on biopsy day and 5 days after biopsy. All patients had complete urine analysis prior to biopsy. Patients with active infection were excluded from the study. Rectal swabs were taken from each patient before the biopsy and these swabs were sown at Blood agar and Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose Agar (EMB agar). The proliferation of *Escherichia coli* and *Klebsiella* bacteria was observed in the agar and were divided into subgroups of bacterial strains and antibiotics were investigated for resistance or susceptibility. Antibiotics searched on the antibiogram included amoxicillin, ciprofloxacin, gentamicin, ceftriaxone, phosphomycin, trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMX), ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime and cefazolin.

Results

When we compared the resistance and susceptibility of microorganism-independent antibiotics, the highest resistance rate was achieved with amoxicillin (70%). The resistance rate of ciprofloxacin was 41,8%. The highest sensitivity rates were obtained for phosphomycin (97,6%) and ceftazidime (91,6%).

When we compared the resistance and susceptibility of antibiotics according to microorganism type, we determined resistance / susceptibility of amoxicillin, ceftazidime and ceftazidime antibiotics depending on microorganism type. We found

that *Klebsiella* was more resistant to these antibiotics than *E. coli*, which was statistically significant.

In our study, we found that ESBL positivity was related to the type of bacteria. ($P = 0.001$). The ESBL positivity rate in *E. coli* bacteria was 3,8% while the ESBL positivity in *Klebsiella* bacteria was 25%. ESBL positivity was higher in *Klebsiella*.

We found that ESBL positivity did not affect prostatitis development ($P=0.447$). The rate of ESBL positivity was 5% in those who did not develop prostatitis, but all of those who developed prostatitis were ESBL negative.

We found that the development of prostatitis did not depend on the sensitivity / resistance of ciprofloxacin in rectal smear ($p = 0.803$). The sensitivity rate of ciprofloxacin was 54,5% in patients who developed prostatitis, whereas the sensitivity rate was 58,3% in patients who did not develop it and there was no statistical difference.

Compared with the antibiograms of rectal swabs and antibiograms in urine cultures of patients who developed prostatitis, resistance rates in urine cultures were significantly higher than those of rectal swabs, which was statistically significant, when TMP-SMX, cefoxitin and cefazolin resistance / susceptibility were compared. This finding should be considered when selecting these antibiotics for prophylaxis.

Ciprofloxacin resistance was seen in 105 patients. Prostatitis development was observed in 5 of 105 patients (4.8%). The positive predictive value for prostatitis was found to be 4.8%.

Prostatitis development was observed in 11 of 251 patients (4.3%) after biopsy and this was found to be slightly higher than the ratios in literature

Conclusions

Our study revealed that, antibiotic prophylaxis for rectal swabs given before prostate biopsy does not affect prostatitis development after biopsy in patients. Although target-directed prophylaxis in the context of rectal swab cultures does not reduce infective complications, it may be beneficial for patients to prevent unnecessary prophylaxis.

10. KAYNAKLAR:

1. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
2. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
3. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002; 60:826–30.
4. 25.AmericanCancerSociety. Prostatecancer: earlydetection, 2009.
5. Otrrock ZK, Oghlakian GO, Salamoun MM, Haddad M, Bizri AR. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Infect Control HospEpidemiol* 2004; 25:873–7
6. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of post prostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 2011; 77:1035–41
7. Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M, et al. A populationpharmacokineticanalysis of thepenetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2046–51.
8. Liss MA, Chang A, Santos R, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol* 2011;185:1283–8.
9. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji, Üçüncü baskı Güneş Kitapevleri* 2007; 1-19.

10. Brooks J.D. Alt riner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi.İçinden: Walsh PC, Retik AB, VaughanED Jr, Campbell roloji,Sekizinci Türkçe Baskı, 2005, 1.cilt,:63- 65.
11. Tanagho EA. rogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel roloji, On Yedinci Türkçe Baskı, 2009 pp:11-13
12. McNeal ZE. Zonal Anatomy of the Prostate. 1969; 2:35
13. Lee F, Torp-Petersen ST, Siders DB, et al. Trans rectal Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Prostatic Carcinoma. Radiology. 1989; 170:609-615.
14. Flocks RH. The arterial disTRİBution within the prostate gland. Its role in trans urethral prostatic resection. J Urol 1937; 37:524 -48
15. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). Histology for Pathologists. Second ed. Philadelphia, Lippincott-RavenPublishers 1997:997-1018
16. Hinman F Jr: Atlas of UrosurgicalAnatomy (Hinman FJ, ed). İkinci baskı. Philadelphia, W. B. Saunders 1998:411.
17. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier İnc 2004:1361-1411
18. Mc Neal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988 Aug;12(8):619-633.
19. Van DC, Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schröder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. BJU Int 2001;88:458-66.
20. European Association of Urology, Oncology Guidlines, Prostate Cancer, page 18, <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer>
21. Epstein JI WP, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical finding stop redicttum or extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 2;271(5):368-74,1994.

22. Cooner WH MB, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 143: 1146, 1990.
23. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
24. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urologia internationalis*. 1997;59(4):239-42.
25. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health technology assessment* 2003;7(14):1-88.
26. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core trans rectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European urology*. 2004;45(4):444-8; discussion 8-9.
27. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
28. vonKnobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective and randomised trial. *European urology*. 2002;41(5):508-14; discussion
29. Gan VH, Kuo TL, Lee LS, Huang HH, Sim HG. Does periprostatic block increase the transrectal ultrasound (TRUS) biopsy sepsis rate in men with elevated PSA? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2013;42(4):168-72.

30. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 trans rectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002; 60:826-830.
31. Canton R, Oliver A, Coque TM, Varella MC, Perez DJC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacter isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. *J Clin Microbiol* 2002;40:1237-43.
32. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of trans rectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160(6 Pt1):2115-2120.
33. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, et al. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. *J Infect Chemother.* 2008;14:40-43.
34. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolon resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones stil effective prophylaxis? *J Urol.* 2008;179:952-55.
35. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteruria after trans rectal ultrasound-guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 164:76-80.
36. Correll et al., 1996. Correll I, Agace W, Klemm P, et al: Type-1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc NatlAcadSci U S A* 1996; 93:9827-32
37. Canton R, Oliver A, Coque TM, Varella MC, Perez DJC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacter isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. *J ClinMicrobiol* 2002;40:1237-43

38. Livermore DM, Williams JD. Mode of action and mechanism of bacterial resistance, In: Lorian M (ed.). Antibiotics in Laboratory Medicine. New York. Williams and Wilkins, 1996:502-78
39. Mayer KS, Urban C, Eagen JA. Nosocomial outbreak of klebsiella infection resistant to late generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993;119:353-58.
40. Patterson JE. Antibiotic utilization, is there an effect on antimicrobial resistance. Chest 2001;119:426-30.
41. Çolak D. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. 1999: 81-89.
42. De Cueto M HJ, Lopez-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24: 613-616.
43. Pullukcu H TM, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29: 62-65.
44. Ulusoy S. Kinolonlar. Leblebicioğlu H UG, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 407-415.
45. Partin AW: Prostat ve vezikula seminalisin moleküler biyolojisi evfWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: Campbell Üroloji Ed. 8, Vol 2, pp 1237-1284, Güneş kitabevi, Ankara, 2005
46. Öncül O. Antibiyotikler I, G.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, Kasım 2002; 31: 23-38
47. Gülay Z., Hücre Duvar Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller, Ankem Derg 2003; 17: 3: 192-204

48. Ulusoy S. B-Laktam Antibiyotikler, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Notları, İzmir
49. Demir N., Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu B-Laktamaz (Esbl) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Sağlık Bilimleri Entitüsü, İstanbul, 2006: 42
50. Nemutlu E., Kır S., Üçüncü ve Dördüncü Kuşaktan Seçilmiş Sefalosporinlerin İnsan Kaynaklı Biyolojik Materyallerden HPLC ile Tayinleri, Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, Ocak 2009; 28: 2: 185-207
51. Koçak B., Sefalosporin Grubu Antibiyotiklerden Lorakarbef'in Bazı Aldehit Grupları İle Verdiği Schiff Bazlarının ve Bunların Geçiş Metal (Cu(I), Zn(I), Fe(I), Pt(I) ve Ru(I)) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Elektroanalitik ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008: 91
52. Sağduyu H., Sulfonamidler, Eczacı Odası Yayınları, 42-52
53. Levinson W., Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Güneş Kitapevleri, Ankara, 2008, 69-83
54. Saran B., Karahan Z. C., Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış, Turk Urol Sem 2010; 1: 20-216
55. Hendrix A, Safarik L, Hammerer P. TRUS and biopsy: practical aspects. Eur Urol, 2002; 41:1-10
56. Dai J, Leone A, Mermel L, Hwang K, Pareek G, Schiff S, et al. Rectal swab culture-directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. Urology 2015;85:8-14
57. Womble PR, Linsell SM, Gao Y, Ye Z, Montie JE, Gandhi TN, et al. A Statewide Intervention to Reduce Hospitalizations after Prostate Biopsy. J Urol 2015;194:403

58. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 2012;187:1275-9.
59. Yayıcıoğlu Ö. Transrektal ultrasonografi rehberliğinde prostat biyopsisi komplikasyonları ve morbidite-1. *Üroloji Bülteni* 2007;18:3-10.
60. Bedir S, Kilciler M. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin komplikasyonları. *Türk Urol Sem* 2011;2: 218-22.
61. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777-80.
62. Puig J, Darnell A, Bermúdez P, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol* 2006;16:939-43
63. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European urology*. 2012;61(6):1110-4.
64. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2012;2012:976273.
65. Madden T, Doble A, Aliyu SH, Neal DE. Infective complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy following a new protocol for antibiotic prophylaxis aimed at reducing hospital-acquired infections. *BJU international*. 2011;108(10):1597-602.
66. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. *BJU international*. 2011;107(5):760-4.

67. Ongun 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. *Urologia internationalis*. 2012;89(4):439-44.,
68. Chiang BJ, Pu YS, Chung SD, Liu SP, Yu HJ, Wang SM, et al. Quinolone prophylaxis in transrectal ultrasound guided prostate biopsy: an eight-year single center experience. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:452107
69. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology*. 2011;78(3):511-4.
70. Kehinde EO, Al-Maghrebi M, Sheikh M, Anim JT. Combined ciprofloxacin and amikacin prophylaxis in the prevention of septicemia after transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *The Journal of urology*. 2013;189(3):911-5.
71. Jeon SS, Woo SH, Hyun JH, et al: Bisacodyl rectal pre-paration can decrease infectious complications of trans-rectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology*, 2003; 62:461-66.
72. Carey JM, and Korman HJ: Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001; 166:82–85.
73. Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al: Systemic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991; 146:1308–12.
74. Roach MB, Figueroa TE, McBride D, et al: Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38:84-87.
75. Fong IW, Struthers N, Honey RJ, Simbul M, Boisseau DA: A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole

- versus netilmycin- metronidazole in transrectal sprostatic biopsy. J Urol. 1991; 146:794-97.
76. Brewster SF, Mac Gowan AP, Gingell JC: Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized trial of cefuroxime versus piperacillin/tazobactam, Br J Urol, 1996; 77:618-19.
 77. Norberg M, Holmberg L, Haggman M, Magnusson A: Determinants of complications after multiple stransrectal core biopsies of the prostate. Eur Radiol. 1996; 6: 457-61.
 78. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology 1998; 52:552-58.
 79. Ornellas AA, Koifman N, Wisnescky A: Infeccion prophylaxis in patients submitted to transrectal prostatic biopsy. Clinical trial of efficacious of lomerfloxacin versus cefazolin. J Bras Urol. 1998; 24:237-40.
 80. Polascik TJ, Oesterling JE et al. Prostate specific antigen: a decade of discovery -what we have learned and where we are going. J Urol. 1999; 162:293-306.57
 81. İsen K, Kupeli B, Sınık Z, et al: Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: A prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. Int Urol Nephrol, 1999; 31:491-95.
 82. Aron M. Rajeev T.P. and Gupta N.P. : Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU International 2000; 85:682-85.
 83. Minamida S et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli before and incidence of acute bacterial prostatitis after prostate biopsy. Urology, 2011 Dec;78(6):1235-9.

84. Qi C, Malczynski M, Schaeffer AJ, Barajas G, Nadler RB, Scheetz MH, et al. Characterization of ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* isolates among men undergoing evaluation for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;190:2026-32.
85. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P. :Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU international*. 2010;106(7):1017-1020
86. Liss MA, Kim W, Moskowitz D, Szabo RJ. Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. *J Urol*. 2015;194(2):397–402.
87. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-8.
88. Akduman B, Akduman D et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Ambulatory and Office Urology*, Volume 78, Issue 2, August 2011, Pages 250–255.
89. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int*. 2012;110(2 Pt 2):E86–E91.
90. Li C-K, Tong BCY, You JHS. Cost-effectiveness of culture-guided antimicrobial prophylaxis for the prevention of infections after prostate biopsy. *Int J Infect Dis*. 2016;43:7–12.
91. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology*. 2006; 68:1169-74.

92. Colodner RK, Chazan B, Raz R. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18:189-92.
93. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO. SENS project. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51:69-76
94. Tal R, Livne PM, Lask DM, et al. Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2003; 169:1762-65.
95. Otrock ZK, Oghlakian GO, Salamoun MM, et al. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:873- 77.
96. Özden E, Bostanci Y, Yakupoglu K, Akdeniz E, Yılmaz A, Tulek N, and Sarikaya S. Incidence of Acute Prostatitis Caused by Extended-spectrum - Lactamase-producing *Escherichia coli* After Transrectal Prostate Biopsy. *J.Urol*. 2009; 74:119-23.
97. Lautenbach E, Patel J, Bilker W, et al. Extended spectrum-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1162-71.
98. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1375-80.
99. Skippen I, Turton J, Kaufmann ME, et al. Epidemiology of infections caused by extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect*. 2006; 64:115-123.

100. Kısa E, Altuğ 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 Jun 14;43. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0619.
101. Krishus Nepal, Narayan Dutt Pant, Bibhusan Neupane, Ankit Belbase, Rikesh Baidhya, Ram Krishna Shrestha, Binod Lekhak, Dwij Raj Bhatta, and Bharat Jha, Extended spectrum beta-lactamase and metallo beta-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from different clinical samples in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal, *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017; 16: 62. Published online 2017 Sep 19. doi: 10.1186/s12941-017-0236-7
102. Lee Y, Lee DG, Lee SH, Yoo KH, Risk Factor Analysis of Ciprofloxacin-Resistant and Extended Spectrum Beta-Lactamases Pathogen-Induced Acute Bacterial Prostatitis in Korea, *J Korean Med Sci.* 2016 Nov;31(11):1808-1813. doi: 10.3346/jkms.2016.31.11.1808.
103. Steensels D., Slabbaert K., De Wever L., et al: Fluoroquinolone-resistant . *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: pp. 575-581
104. Minamida S., Satoh T., Tabata K., et al: Prevalence of fluoroquinolone-resistant . *Urology* 2011; 78: pp. 1235-1239
105. Taylor S., Margolick J., Abughosh Z., et al: Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU Int* 2013; 111: pp. 946-953
106. Duplessis C.A., Bavaro M., Simons M.P., et al: Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology* 2012; 79: pp. 556-561
107. Tsu JH, Ma WK, Chan WK, Lam BH, To KC, To WK, Ng TK, Liu PL, Cheung FK, Yiu MK., Prevalence and predictive factors of harboring fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β -lactamase-

- producing rectal flora in Hong Kong Chinese men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, *Urology*. 2015 Jan;85(1):15-21. doi: 10.1016/j.urology.2014.07.078. Epub 2014 Nov 8.
108. Tukenmez Tigen E, Tandogdu Z, Ergonul O, Altinkanat G, Gunaydin B, Ozgen M, Sariguzel N, Erturk Sengel B, Odabasi Z, Cek M, Tokuc R, Turkeri L, Mulazimoglu L, Korten V, Outcomes of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase after transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate, *Urology*, 2014-11-01, Volume 84, Issue 5, Pages 1008-1015
109. 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, *Investig Clin Urol*. 2017 Sep;58(5):365-370. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365. Epub 2017 Aug 8
110. Farrell JJ, Hicks JL, Wallace SE, Seftel AD, Impact of preoperative screening for rectal colonization with fluoroquinolone-resistant enteric bacteria on the incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy, *Res Rep Urol*. 2017 Feb 24;9:37-41. doi: 10.2147/RRU.S117206. eCollection 2017.
111. Hamarat MB, Tarhan F, Horuz R, Öcal GA, Demirkol MK, Kafkaslı A, Yazıcı Ö., Infective complications in patients after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the role of ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* colonization in rectal flora., *Turk J Urol*. 2017 Jun;43(2):210-215. doi: 10.5152/tud.2017.76390. Epub 2017 May 3.