



T. C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**REKTAL SÜRÜNTÜ İLE HEDEFE YÖNELİK PROFİLAKSİNİN
PROSTAT BİYOPSİSİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR. AHMET YÜCE

UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. ERDAL BENLİ

TEZ DANIŞMANI

ORDU 2020

**T. C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REKTAL SÜRÜNTÜ İLE HEDEFE YÖNELİK
PROFİLAKSİNİN PROSTAT BİYOPSİSİ
SONRASI KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR. AHMET YÜCE

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Erdal Benli

ORDU 2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ahmet YÜCE

ONAY

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitim Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.12.2020

BAŞKAN

Doc. Dr. Erdal BENLİ



ÜYE

Doc. Dr. Abdullah CIRAĞOĞLU



ÜYE

Prof. Dr. Ali AYYILDIZ



ÖZET

REKTAL SÜRÜNTÜ İLE HEDEFE YÖNELİK PROFİLAKSİNİN PROSTAT BİYOPSİSİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Prostat spesifik antijen yüksekliği veya parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu varlığında transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS) prostat kanseri tanısında güncel yöntem olarak günümüzde kullanılmaktadır. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi genelde hastalar tarafından iyi tolere edilen ve güvenli bir yöntemdir. Ancak günümüzde işlem öncesi rutin uygulanan antibiyotik profilaksisine rağmen komplikasyonlar nedeni ile hastaneye başvuru oranlarında giderek artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, işlem öncesi rektal sürüntü sonucuna göre başlanan hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin biyopsi sonrası komplikasyonlar üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2018-2020 yılları arasında hastanemizde TRUS eşliğinde 12 kadran prostat biyopsisi yapılan 140 hasta dahil edildi. Gruplar randomizasyonla 2 ye ayrılarak belirlendi. İlk gruba işlem öncesi yapılan rektal sürüntü sonucuna göre seçilen antibiyoterapi profilaksisi uygulandı. İkinci gruba ise rutin siprofloksasin profilaksisi verildi. Hastalar prospektif olarak biyopsi sonrası 1 aylık sürede gelişebilecek komplikasyonlar açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması rektal sürüntü grubu için 65.3 ± 7 yıl, kontrol grubu için 65.9 ± 6.5 yıl olarak saptandı. Rektal sürüntü grubunda kilo, bel çevresi ve vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Her iki grupta sistemik hastalıklar ve dağılımına bakıldığında aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Genel komplikasyon oranına bakıldığında rektal sürüntü grubunda 21 (%30.4) hastada hesaplanırken, kontrol grubunda 39 (%54.9) hastada hesaplandı. Rektal sürüntü grubunda 21 hastadan 18'inde (%26.1) minor komplikasyon, 3 (%4.3) hastada ise major komplikasyon izlenirken, kontrol grubunda minor komplikasyon 32 (%45.1) hastada, major komplikasyon ise 7 (%9.9) hastada izlendi. Komplikasyon oranları kontrol grubunda rektal sürüntü grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek

bulundu. (p=0.012).

Sonuç: Prostat kanseri tanısında kullanılan TRUS biyopsi işlemi öncesinde uygulanan antibiyotik profilaksisine rağmen halen işlem sonrası enfektif komplikasyonlar izlenmektedir. Günümüzde çeşitli nedenlerle artmakta olan dirençli suşlara bağlı gelişen biyopsi sonrası enfeksiyonlardan korunmak için biyopsi öncesi rektal sürüntü örnekleri alınarak hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin daha faydalı olduğunu ve komplikasyonları azaltabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri; transrektal ultrasonografi; biyopsi; komplikasyon.



ABSTRACT

EFFECT OF TARGETED PROPHYLAXIS USING RECTAL SWAB ON COMPLICATIONS AFTER PROSTATE BIOPSY

Introduction: Prostate cancer is the most common type of cancer in men and ranks second in cancer related deaths. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS) is currently used as a current method in prostate cancer diagnosis in the presence of prostate-specific antigen elevation or suspicious findings in digital rectal examination. Prostate biopsy with TRUS is generally well tolerated and safe method by patients. However, despite the routine antibiotic prophylaxis applied before the procedure, it is reported that the rate of admission to the hospital due to complications has gradually increased. In this study, we aimed to examine the effect of targeted antibiotic prophylaxis, which was initiated according to the result of rectal swab before the procedure, on post-biopsy complications.

Material and methods: 140 patients who underwent 12-quadrant prostate biopsy with TRUS in our hospital between 2018 and 2020 were included in the study. The groups were randomly divided into 2 groups. Antibiotherapy prophylaxis was applied to the first group, which was selected according to the result of the rectal swab before the procedure. The second group was given routine ciprofloxacin prophylaxis. Patients were prospectively evaluated and compared in terms of complications that may develop within 1 month after biopsy.

Results: The mean age of the patients was 65.3 ± 7 years for the rectal swab group and 65.9 ± 6.5 years for the control group. Weight, waist circumference and body mass index were significantly higher in the rectal swab group compared to the control group. Regarding systemic diseases and distribution in both groups, no significant difference was observed between them. Considering the overall complication rate, it was calculated in 21 (30.4%) patients in the rectal swab group, while it was calculated in 39 (54.9%) patients in the control group. In the rectal swab group, 18 out of 21 patients (26.1%) had minor complications, and 3 (4.3%) patients had major complications, while in the control group, minor complications were

observed in 32 (45.1%) patients, and major complications were observed in 7 (9.9%) patients. Complication rates were statistically significantly higher in the control group compared to the rectal swab group. ($p = 0.012$).

Conclusion: Despite the antibiotic prophylaxis applied before the TRUS biopsy procedure used in the diagnosis of prostate cancer, infective complications are still observed after the procedure. We think that targeted antibiotic prophylaxis is more beneficial and may reduce complications by taking rectal swab samples before biopsy to prevent post-biopsy infections due to resistant strains that are increasing for various reasons.

Key Words: Prostate cancer; transrectal ultrasonography; biopsy; complication

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve becerileri yanı sıra hayat tecrübelerini de aktaran, akademik ve cerrahi birer kılavuz olup bununla beraber hayat yolunda birer büyük ve yol gösterici olan değerli hocalarım Doç. Dr. Erdal Benli, Doç. Dr. Abdullah Çırakoğlu ve Doç. Dr. İsmail Nalbant'a;

Ameliyathanede, servisimizde ve tüm hastane içerisinde desteklerini esirgemeyen, hemşirelerimiz, teknikerlerimiz ve personelimize;

Eğitim dönemim içerisinde aramıza katılan ve bana destek olana asistan ağabey ve kardeşlerime;

Bölümümüzün kurucusu ve sayesinde memleketimde uzmanlık eğitimi alabildiğim Prof. Dr. Ali Ayyıldız'a;

Hayatımın her döneminde bana en büyük desteği veren, sabır gösteren ve arkamda duran annem, babam ve kardeşime;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Ahmet Yüce

İÇİNDEKİLER

KONULAR	Sayfa No
TEZ BİLDİRİMİ	I
ONAY	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİL DİZİNİ	XI
RESİM DİZİNİ	XII
TABLO DİZİNİ	XIII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PROSTAT BEZİ	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.2.1. Zonal Anatomi.....	7
2.1.2.2. Arteryel Kanlanması.....	9
2.1.2.3. Venöz Drenajı.....	11
2.1.2.4. Lenfatik Drenajı.....	11
2.1.2.5. İnnervasyonu	12
2.1.3. Histoloji.....	13

2.1.2. Fizyoloji	15
2.2 PROSTAT KANSERİ.....	18
2.2.1. Prostat Kanseri Genel Özellikleri.....	18
2.2.1.1. Epidemiyoloji	18
2.2.1.2. İnsidans	18
2.2.1.3. Etiyoloji	19
2.2.2. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı	23
2.2.2.1. Parmakla Rektal İnceleme	24
2.2.2.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	26
2.2.2.2.1. PSA Dansitesi	28
2.2.2.2.2. PSA Artış Hızı	29
2.2.2.2.3. PSA İkiye Katlanma Zamanı	29
2.2.2.2.4. Serbest PSA	30
2.2.2.2.5. Pro PSA	30
2.2.2.2.6. İntakt PSA	31
2.2.2.2.7. Bening-Nicked PSA	31
2.2.2.2.8. Kompleks (Bağlı) PSA	32
2.2.2.2.9. α -1 Antikimotripsin Bağlı PSA	32
2.2.2.2.10. α -2 Makroglobulin Bağlı PSA	32
2.2.2.2. α -1 Proteaz İnhibitör Bağlı PSA	32
2.2.2.3. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi.....	33
2.2.2.4. Biyopsi Komplikasyonları.....	37

2.2.2.4.1. Ağrı	37
2.2.2.4.2. Kanama	38
2.2.2.4.3. Vazovagal Epizodlar.....	39
2.2.2.4.4. Üriner Retansiyon.....	39
2.2.2.4.5. Eretil Disfonksiyon.....	39
2.2.2.4.6. Enfeksiyon	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Olgu Seçimi.....	42
3.1. Rektal Sürüntü Alımı ve Antibiyogram Çalışılması	43
3.1. İşlem Hazırlığı ve Uygulama.....	43
3.1. Hastaların Takibi ve Uygulama.....	44
3.1. İstatiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR	71
EKLER	82
Ek 1. Etik Kurul Kararı	82
Ek 2. Ordu İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma İzni Komisyon Kararı	83
ÖZGEÇMİŞ	84

Şekil 1. Prostatın stromal ve epitelyal etkileşimleri	16
Şekil 2. Prostat endokrinolojisi	17
Şekil 3. Testosteronun prostat dokusu ile etkileşimi	21
Şekil 4. Bakterilerin antibiyogram sonuçlarına göre hazırlanan grafik	60



Resim 1. 10. Haftada prostat embriyolojisi	4
Resim 2. Prostatın kapsül ve fasyal anatomisi	6
Resim 3. Prostatın zonal anatomisi	8
Resim 4. Prostatın arteryel kanlanması	10
Resim 5. Prostatın venöz damarlarının yapılanması	11
Resim 6. Prostatın innervasyonu	12
Resim 7. Prostat dokusundan hazırlanmış histoloji preparatı	14
Resim 8. Prostatta rektal muayene yöntemi	25
Resim 9. Prostat biyopsisinde kullanılan ultrason cihazı örneği	33
Resim 10. Tru-cut otomatik biyopsi iğnesi örneği	34
Resim 11. Prostatın ultrasonik görüntüsü ve diyagramı	34
Resim 12. Önceden rapor edilmiş çeşitli prostat biyopsi şemaları	36

Tablo 1. Grupların demografik verileri ile sigara ve alkol alışkanlıkları	46
Tablo 2. Gruplara göre kan grubu ve Rh faktör durumu	46
Tablo 3. Sistemik hastalıklar ve hastalıkların birlikte bulunma oranları	47
Tablo 4. Gruplara göre PSA yüksekliği zamanı ve ortalama PSA değeri	54
Tablo 5. Rektal swap sonucunda üreyen etkenler	59
Tablo 6. Rektal swap sonucuna göre verilen profilaktik ajanlar	61
Tablo 7. Komplikasyon oranları ve gruplara göre dağılımı	63
Tablo 8. Komplikasyon süreleri ve gruplara göre dağılımı	63
Tablo 9. Minör komplikasyonlar ve gruplara göre dağılımı	65
Tablo 10. Enfektif komplikasyonlar ve gruplara göre dağılımı	67

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

A2M-PSA:	α -2 Makroglobulin Bağlı PSA
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACT-PSA:	α -1 Antikimotripsin Bağlı PSA
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
Amok-Kla:	Amoksisilin-Klavulanik asit
API-PSA:	α -1 proteaz inhibitör Bağlı PSA
AR:	Androjen reseptörü
ARI:	Alfa redüktaz inhibitörü
ASAP:	Asiner küçük atipik proliferasyon
BFGF:	Bazik fibroblast büyüme faktörü
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CZ:	Santral zon
DHT:	Dihidrotestosteron
ECM:	Ekstrasellüler matriks
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
EJD:	Ejakulatuvar Kanal
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
GnRH:	Gonadotropin serbestleştirici hormon
HMWCK:	Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin

IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
IL-8:	İnterlökin-8
LH:	Luteinleştirici hormon
LHRH:	Lutein hormonu salgılatan hormon
MRI:	Manyetik Rezonans İnceleme
NVD:	Nörovasküler demet
PCa:	Prostat Kanseri
PIN:	Prostatik intraepitelyal neoplazi
Pip-Tazo:	Piperasilin-Tazobaktam
PMR:	Parmakla rektal muayene
PSA-DT:	PSA ikiye katlama zamanı
PSA:	Prostat spesifik antijen
PSAD:	PSA Dansitesi
PSAP:	Prostat-özgün asit fosfataz
PSAV:	PSA artış hızı
PZ:	Periferik zon
s/tPSA:	Serbest/Total PSA
sPSA:	Serbest PSA

T-PSA:	Total PSA
TGF- α :	Transforme edici büyüme faktörü-alfa
THS:	Tiroid stimulan hormon
TMP-SMX:	Trimetoprim-Sulfametoksazol
TRUS:	Transrektal ultrasonografi
TZ:	Transizyonel zon



1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler arasında ikinci sırada bulunur. Beklenen yaşam süresinin artması ile beraber giderek daha çok erkek prostat kanseri tanısı alır ve bu kanserin etkisine daha çok maruz kalır (Shahait ve ark., 2016). Prostat kanser insidansı her yıl dünya çapında %2-3 oranında artış göstermektedir (AlKhateep ve ark., 2016). Özellikle yüksek oranda prostat kanseri insidansının olduğu bölgeler arasında gelişmiş tarama programları ve prostat spesifik antijenin (PSA) yaygınlaşmış kullanımı nedeni ile Avusturalya/Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika yer almaktadır (Ferlay ve ark., 2010). Bu sebeple geçmiş yıllara göre prostat kanseri tanısı daha erken yaşta veya daha erken evrede koyulabilmekte ve tanı oranındaki ırka bağlı farklılıklarda giderek azalmaktadır (Shao ve ark., 2009). Bu durumun başlıca nedenleri arasında prostat kanseri taramasında parmakla rektal muayene ve PSA tarama testinin yaygın kullanılması yer almaktadır (Carneiro ve ark., 2018). Şüpheli rektal muayene bulguları ve yüksek PSA değerleri sonucunda, hastalara tanı koyma amaçlı günümüzde transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi altın standart yöntem olarak uygulanmaktadır.

İlk defa rektum tümörlerini takip etmek için 1956 yılında Reid ve Wild tarafından transrektal ultrasonografinin kullanımı tanımlanmıştır. 1964 yılında ise Watanabe prostat ve seminal vezikülleri görüntülemiş ve ultrasonik taramasını yapmıştır (Dragsted ve ark., 1983). 1974 yılında yine Watanabe ve arkadaşları tarafından ekipman olarak tanımlanmış ve uygulamaya girmiştir (Watanabe ve ark., 1974). Günümüzde ise Avrupa ve Amerika'da yılda 1 milyondan fazla TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapıldığı bilinmektedir (Shahait ve ark., 2016). Genellikle kolay uygulanabilen ve güvenli bir yöntem olan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, hematüri, hematospermi, rektal kanama, üriner retansiyon gibi minör komplikasyonları potansiyel olarak taşımaktadır (Pinkhasov ve ark., 2012). Ancak son 10 yılda ateşli üriner sistem enfeksiyonu, senkop, ürosepsis ve septik şok gibi enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar ile hastaneye başvuru oranları giderek artmaktadır. Genellikle %1 civarı görülen sepsis oranı farklı çalışmalara göre %4'lere kadar artış göstermektedir (Nam ve ark., 2010). Bu tip komplikasyonları azaltmak için işlem öncesi uygulanan antibiyotik uygulamaları kritik role sahiptir. Yaygın olarak işlem öncesi oral

fluorokinolonlar standart antibiyotik profilaksisi olarak kullanılır (Pilatz ve ark., 2020). Buna rağmen enfektif komplikasyonların giderek artması günümüzde fluorokinolon dirençli bakteri suşlarının yaygın olarak rapor edilmesine bağlanmaktadır (Lee ve ark., 2010).

Tüm önlemlere rağmen prostat biyopsisi sonrası oluşan komplikasyonlar giderek artan şekilde görülmeye devam etmektedir. Bu sebeple komplikasyonları önlemeye yönelik yeni tedbirlere ihtiyaç bulunmaktadır. Enfektif komplikasyonların ana sebebi olan rektal floradaki dirençli bakteriler işlem öncesi saptanabilirse oluşabilecek bu tip komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşünüyoruz. Hipotezimizin doğruluğunu değerlendirmek için de bu çalışmayı planladık. Çalışmamızın amacı biyopsi işlemi öncesi rektal sürüntü yöntemi ile belirlenen hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin rutin uygulanan profilaksiye göre komplikasyonlar üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak ve bulguları güncel literatür eşliğinde tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

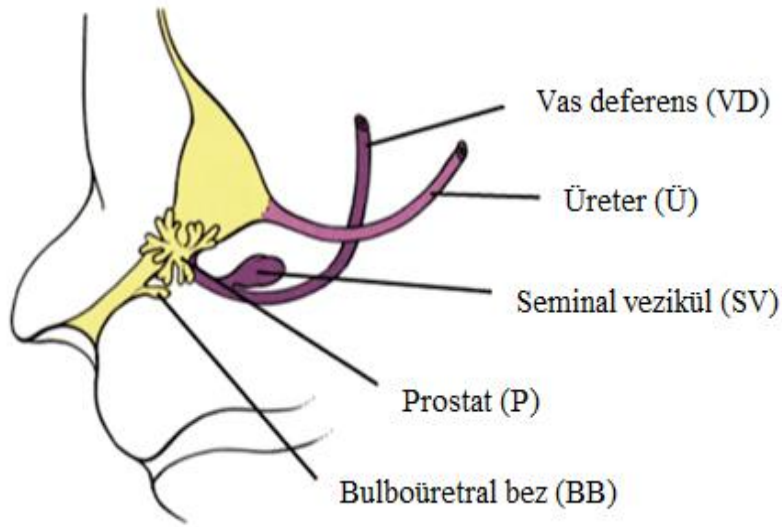
2.1.1. Embriyoloji

Prostat gelişimi ürogenital sinüsten kaynaklanan, solid epitelyal kordonların etrafında ve onu çevreleyen mezenkimal dokuya doğru büyümesi ile gebeliğin 10-12. haftalarında başlar. Prostat bezini yaklaşık %30'u glanduler epitelyumdan, geri kalanıda muskuler dokulardan oluşmuştur (Anafarta ve ark., 2011). Prostat glanduler yapısının epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitel çıkıntılarında köken alırken çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur. Bu mezenkimal dokular organın periferinde daha çok yoğunlaşarak kapsülü meydana getirir. Embriyolojik köken olarak Wolf kanalından santral zon, ürogenital sinüsten transizyonel zon ve periferik zon gelişir. Prostat gelişimi ürogenital sinüs epiteli ve mezenkimi arasındaki indükleyici ve karşılıklı etkileşimi gerektirir. Prostat epitelinin varlığı mezenkimal hücrelerin periduktal düz kas hücrelerine diferansiyasyonu üzerine kritik öneme sahiptir (Aaron ve ark., 2016).

Fetal testis tarafından üretilen ve fetal gonadotropinlerin kontrolünde olan androjenler prostatın gelişimde rol oynar. 5 alfa redüktaz enzimi eksikliğinde ürogenital sinüsten prostat oluşumu olmasına rağmen toplam büyüme oldukça düşüktür. Bu sebeple ürogenital sinüs mezenkiminde androjen reseptör varlığı prostatın oluşumu ve diferansiyasyonu için şarttır. Prostat bezi doğum sırasında küçük boyutlardadır, puberteye kadar dinlenme evresindedir. Puberte ile birlikte büyümeye başlar. Yüksek seviyelerdeki androjen miktarı da epitelin diferansiyasyonuna neden olur (Pinkhasov ve ark., 2012).

Dolaşımdaki androjenlere hücresel cevap, hem testosteron hem de dihidrotestosteron ile daha etkin olmak üzere aktive olan nükleer androjen reseptörleri ile sağlanır (Wang ve ark., 2013). Prostat glandının büyümesi de bu ilişki ile desteklenir. Bu olaylar, dolaşımdaki androjenler hücre içerisine girince önce androjen reseptörüne bağlanması ile başlar. Androjen reseptörünün N-terminal kısmı DNA'ya bağlanmasında ve transkripsiyon aktivasyonunda sorumlu kısımdır (Özden ve Gökkaya, 2015). İnsan androjen reseptör geni X kromozomunda q11-q12 bölgesinde

bulunup 8 ekson içerir. Transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu bölgesi ekson 1'de bulunur. Bu bölge iki polimorfik satellit içermektedir. Yüksek oranda CAG tekrarı ve düşük oranda GGC tekrarı bulunmaktadır. Özellikle CAG tekrarı sayısı glutamin zinciri kodlar ve uzunluğu androjen reseptörünün transaktivasyon fonksiyonu ile ters ilişkilidir (Chamberlain ve ark., 1994). CAG tekrarının kısa olması yani daha az CAG tekrarı içermesi erkeklerde prostat kanseri riskini artıran bir etken olarak görülmüştür. Farklı etnik gruplar arasındaki değişen prostat kanseri riskinde buna bağlı olduğu düşünülmektedir (Kızılay ve ark., 2014).



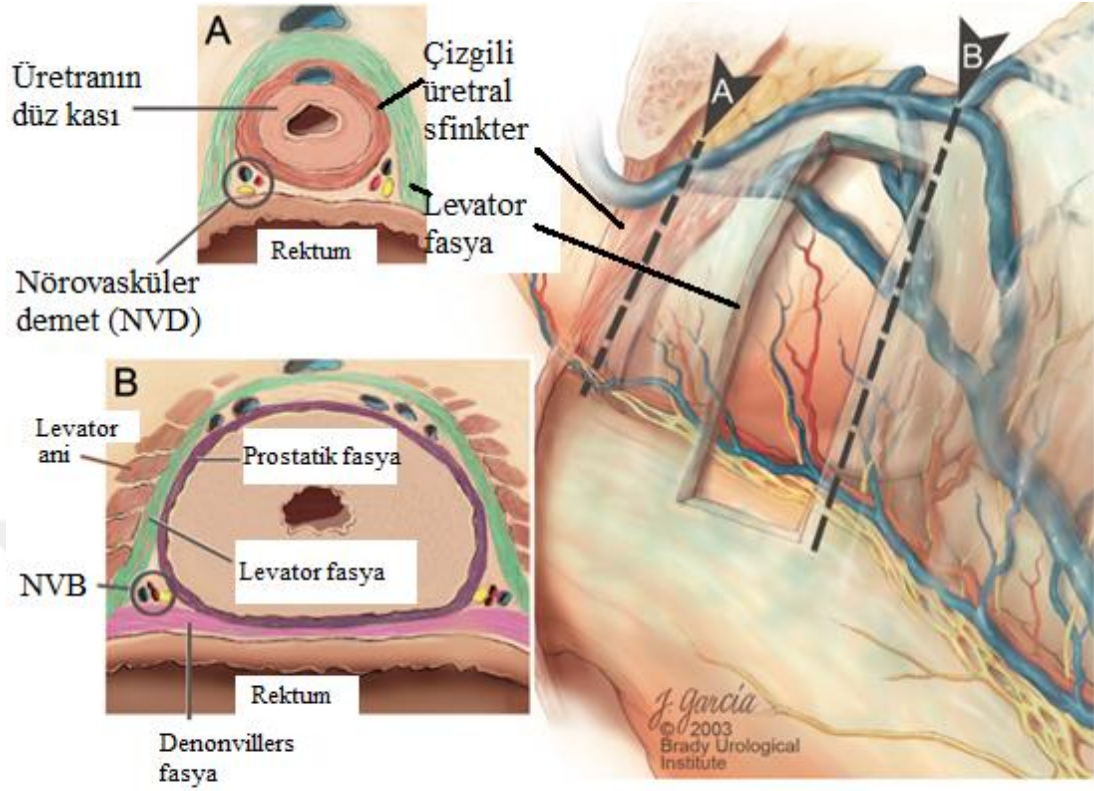
Resim 1: 10. haftada prostat dokusunun ürogenital sinüsten gelişimi gösteren erkek aksesuar sex glandlarının embriyojenik gelişiminin şematik çizimi. (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

2.1.2. Anatomi

Prostat; mesane tabanından ürogenital diyaframa kadar uzanan, sıkı ve elastik bir kıvamda, ters piramit şeklinde bir dokudur (Gökhan, 2017). Prostat üretrayı çevreleyerek uzanır ve ejakulatuvar kanallar da prostatın tabanından girip, posterior prostatik üretrada sonlanırlar. Prostat bezi normal bir erişkinde yaklaşık 4 cm boyunda ve 4-5 cm genişliğindedir.

İlk yapılan anatomik sınıflandırmalarda, prostat 3 ila 7 loba ayrılmıştır. Çoğunlukla, bu segmentler iki lateral, bir median, bir posterior ve bir de anterior lob şeklindedir. Adult prostatı üzerindeki ayrıntılı çalışmalardan sonra McNeal 1968'de glanduler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non-glanduler yapıları ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır. (Anafarta ve ark., 2011)

Prostat, bağ dokusu ve kas elemanlarından oluşan, prostatın tamamını saran ve prostata sıkıca yapışık dayanıklı bir kapsüle sahiptir. Kapsül asinilere bağlı ve parankimden ayrı olmayan, bez içermeyen prostatik dokulardan oluşur. Bu yapının etrafı periprostatik fasya ile çevrilidir. Mesaneyi prostattan ayıran gerçek bir kapsül bulunmaz ve apeks ile anterior fibromuskuler stromada ise kapsül izlenmemektedir. Kapsülü çok sayıda sinir lifi ile beraber, düz kasların Denonvillers fasyası ile birleşmek için uzanan lifleri ve dorsal venin retropubik yağ tabakasından dorsal ven kompleksine dökülmek için verdiği süperfisiyal dalı endopelvik fasya ile beraber deler.



Resim 2: Prostatın kapsül ve fasyal anatomisi. Prostatın Denonvillers fasya, levator fasya ve prostatik fasya ile ilişkisi (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

Prostat etrafında belirgin bir fasyal yapılanma vardır. Endopelvik fasya endoabdominal fasyanın devamıdır. Pelviste bu fasyal düzlemin 3 parçası vardır. Pariyetal tabaka pelvik duvar kaslarını (piriformis ve obturator internus) örter ve superiora doğru devam edip transversalis ve iliopsoas fasyaları ile birleşir. Obturator sinirler dışında tüm somatik sinirler bu fasya tabakasının altındadır. Bu fasyanın kalınlaşarak pubisten iskiyal çıkıntıya uzanan kısmı arkus tendineus olarak bilinir. Endopelvik fasyanın ikinci parçası (diyafragmatik kısım) pelvik diyafragmayı yapan iki kası (koksigeus ve levator ani) pelvisin her iki yanında örter. Endopelvik fasyanın üçüncü parçası (visseral) diyafragmatik fasya ile devamlılık gösterir ve pelvik

organların üzerinde farklı mesafelere uzanıp onların fibröz tabakaları ile birleşir (Balbay, 2008).

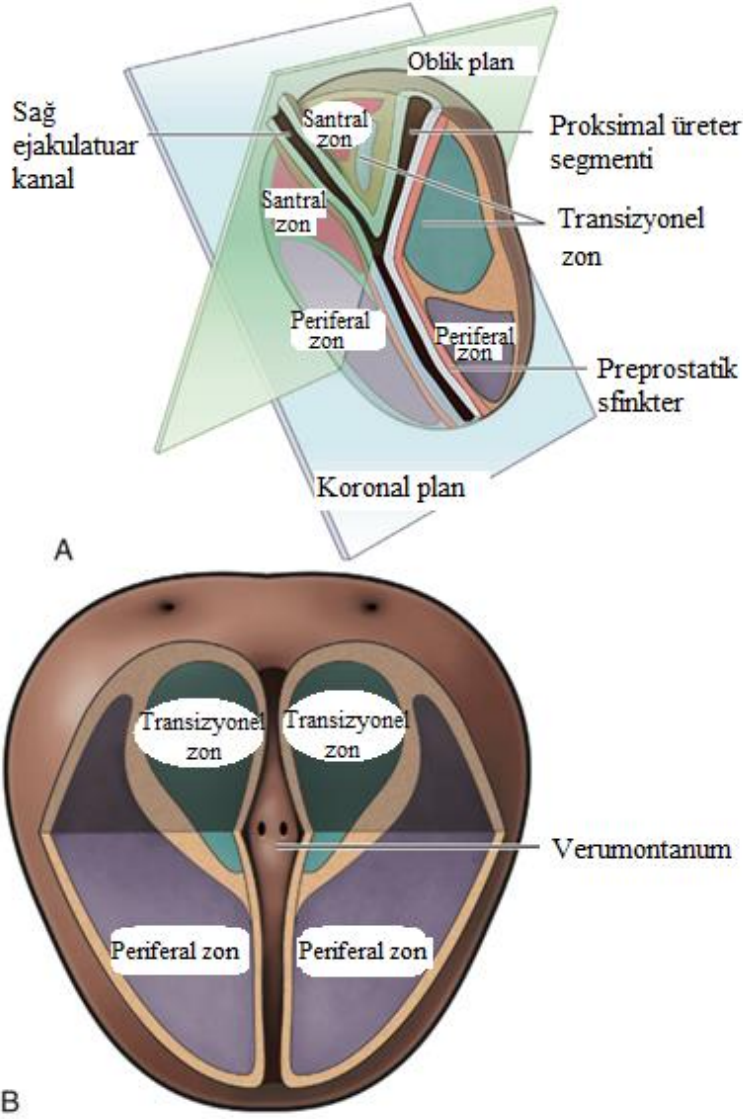
Anteriorda zengin venöz pleksusların gömülü olduğu endopelvik fasya, medial puboprostatik ligaman içinde yoğunlaşarak pubis ile prostatik kapsülü birbirine bağlar. Lateral puboprostatik ligamanlar endopelvik fasyanın superior diafragmatik tabakasından prostata uzanır (Balbay, 2008).

Prostat içerisinden geçen üretra kısmı verumontanum hizasında 45 derecelik bir eğim gösterir. Verumontanum, seminal vezikül ve vas deferensten başlayıp prostat içinde devam eden ejakulatuvar kanalların sonlanma yeridir. Tepesindeki açılım yeri prostatik utrikul olarak bilinir. Buna ilave olarak prostat bezlerinden doğrudan üretraya açılan bir dizi duktal açılım vardır (Fırdolaş ve Orhan, 2010). Distalinde semisirküler olarak posteriorda devamsız çizgili kaslardan yapı, üretrayı parsiyel olarak çevreleyen eksternal üretral sfinkter bulunur. Bu yapı semisirkülerdir ve üretrayı posteriorda çevrelemez, periferal zonun anterior yüzüne bağlanır.

Nörovasküler demet (NVD) ise hem sempatik hem parasempatik sinir lifleri içeren ve pelvik pleksustan çıkan sinirlerin prostat lateralinden aşağı doğru inerken oluşturdukları yapıdır. Bu sinirler özellikle ereksiyon ve ejakulasyon mekanizmalarından sorumludur. NVD prostatın posterolateralinden, üçgen alanlar oluşturup periprostatik fasya arasından saat 5 ve 7 hizasında yol alır. Bu üçgen alanın medial duvarını prostatik kapsüle bağlı periferal zon (PZ) oluştururken, lateral duvarı lateral fasya, posterior duvarı ise Denonvillers fasyası oluşturur. Üçgen alanın tabanı geniş, ucu ise daralarak prostatın apeksine doğru ilerler. Her iki NVD inferiora doğru ilerlerken birbirlerine apekte yaklaşır. Apikal bölgede üretral sfinktere ve prostat apeksine çok yakındırlar. NVD den çıkan lifler, prostat yüzeyine kapsülü delerek ulaşır ve prostat yüzeyine bağlanırlar. Ayrıca üretral sfinktere de dallar vermektedirler (Balbay, 2008).

2.1.2.1. Zonal Anatomi

Prostat için Lowsey tarafından ilk yapılan anatomik sınıflandırmada gland, anterior lob, posterior lob, median lob ve iki lateral lob olmak üzere beş loba ayrılmıştır. Ancak yapılan anatomik ve embriyolojik çalışmalar ışığında, 1968 yılında McNeal glanduler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non-glanduler yapıları ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır.



Resim 3: Prostatın ilk McNeal (1978) tarafından tanımlanan zonal anatomisi. Sagittal (A) ve koronal (B) kesitlerde prostatın periferik zon, transizyonel zon, santral zon,

verumontarum ve proksimal üretral segmenti ile beraber preprostatik sfinkter ve ejakulator kanal anatomisi (Roehrborn C. G. (2008) Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res. 20 (3), 11-18)

Anterior fibromuskuler stroma, tüm prostat dokusunun yaklaşık %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Glanduler yapı içermemekle beraber, fibröz ve muskuler dokudan oluşur. Mesane detrusör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar (Anafarta ve ark., 2011).

Preprostatik sfinkter, üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glanduler eleman içermez ve retrograd ejakulasyonu önlemede görevi vardır.

Santral zon, glanduler yapılardan oluşmakta olup, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Ejakulator duktusları çevreleyen bölümdür. Santral zon ile transizyonel zon birbirine bitişik olduğu için ayrımını yapmak zordur (McNeal, 1980).

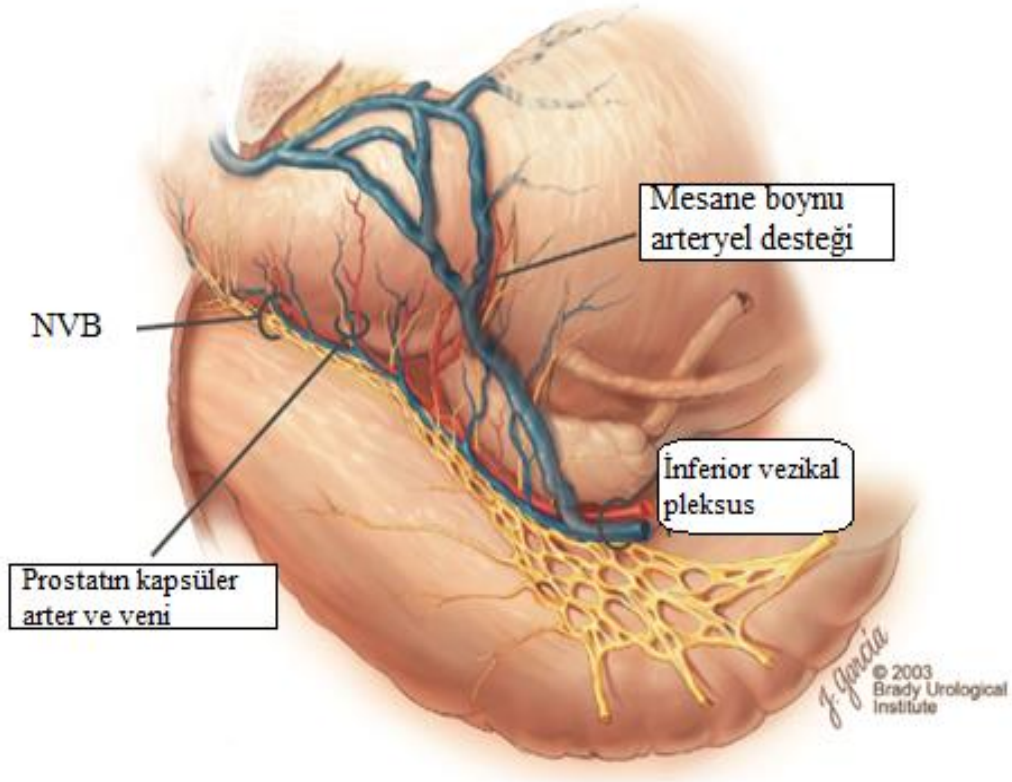
Transizyonel zon; distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glanduler elemandan oluşmuştur. Tüm prostat dokusunun %5' inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazisi transizyonel zondan köken almaktadır. Fibromuskuler bir kapsül dokusu ile santral ve periferik zondan ayrılır (McNeal, 1980).

Periferik zon ise glanduler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür ve prostatın posterolateralini çevreler. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir (Anafarta ve ark., 2011).

2.1.2.2. Prostatın Arteriyel Kanlanması

Prostatın beslenmesini sağlayan asıl kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan, inferior vezikal arterden sağlanmaktadır. Vezikal arter alt üretere ve vezikula seminalislere dallar verildikten sonra saat 5 ve 7 pozisyonunda

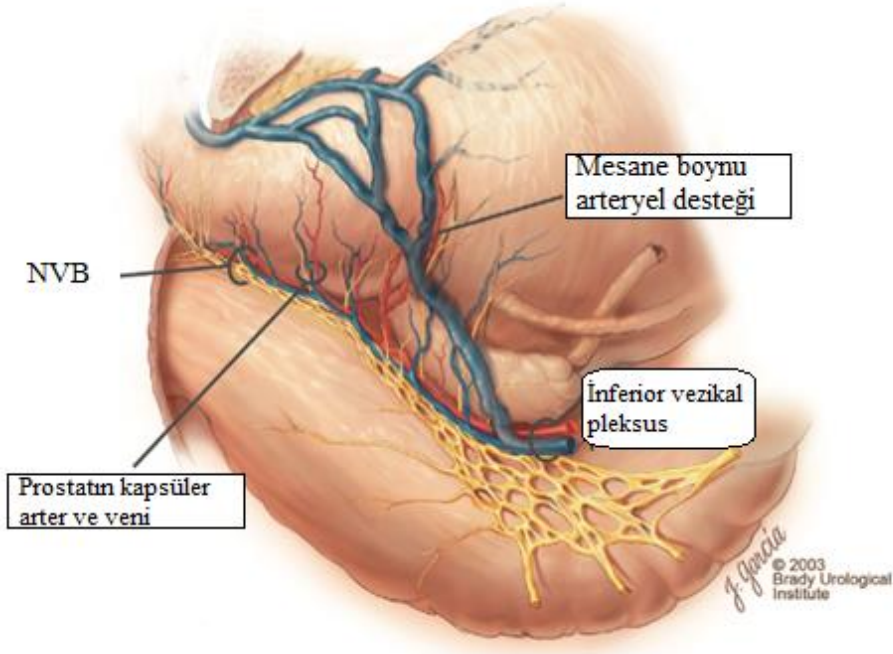
prostata girer. Prostata girdikten sonra santral ve periferik olmak üzere 2 dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvar ile periüretral bezleri besler. Periferik dalı ise prostat bezinin geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksimini sağlar. Hastanın yaşlanması ile birlikte santral dal prostat büyümesine bağlı daha belirgin olmaya başlar. Prostatın beslenmesine katkısı olan diğer arterler ise arteria rektalis media ve arteria pudentalis internadır (Graham ve Keane, 2011).



Resim 4: Prostatın arteriyel desteği. İnförör vezikal arterin iki ana gruba ayrılıp ilk grubun prostata posterolateral vezikoprostatik sınırdan giriş yapıp, mesane boynu ve prostatın periüretral kısmına verdiği dallar, ikinci grup ise pelvis duvarına yakın bölgeden ilerleyip prostatın ventral ve dorsal kısımlarını besleyen arteriyel damar yapıları (Brady Urological Institute)

2.1.2.3. Prostatın Venöz Drenajı

Prostatın arterlerine eşlik eden venleri olmakla beraber sayıları aslında çok miktardadır. Bu venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek zengin bir pleksus (santorini) oluştururlar. Bu pleksusun presakral, prevertebral venöz pleksus ve inferior hipogastrik pleksus ile serbest bağlantıları vardır. Venöz drenajı derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere dökülür (McNeal, 1980).



Resim 5: Prostatın venöz yapısının lateralden görünüşü (Brady Urological Institute)

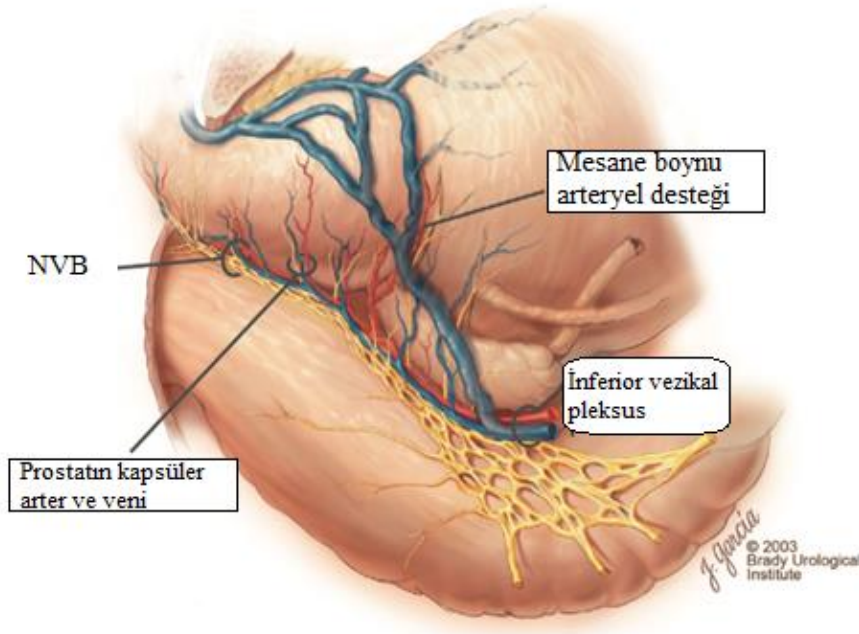
2.1.2.4. Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın lenfatik drenajı obturatuvar lenf düğümleri ile beraber internal iliak ve eksternal iliak lenf düğümlerine olur. Lenfatik akım daha sonra kommon iliak lenf nodlarıyla birleşerek preaortik lenf nodlarına doğru yönelir (Anafarta ve ark., 2011).

2.1.2.5. Prostatın İnnervasyonu

Prostatın innervasyonu hipogastrik pleksus aracılığı ile olur. Otonomik sinir sisteminin her iki grubundan da yoğun bir sinir ağına sahiptir. Sempatik sinirleri sekretuar olup bazıları preprostatik sfinkteride innerve eder. Parasempatikler ise prostatın muskuler stromasına dağılıp, mesane kasları ile devam ederler. Bu sayede preprostatik üretra için üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar.

Nörovasküler demet ise özellikle uygulanan sinir koruyucu cerrahilerde korunması gereken, prostatın posterolateralinde prostat tabanı ve Denonvillers fasyasının anterior yaprağı arasında uzanan bir oluşumdur. Daha distalde nörovasküler demet prostat apeksini çaprazlar ve pelvik diyafragma girip membranöz üretranın posterolateralinde seyreder (Graham ve Keane, 2011).



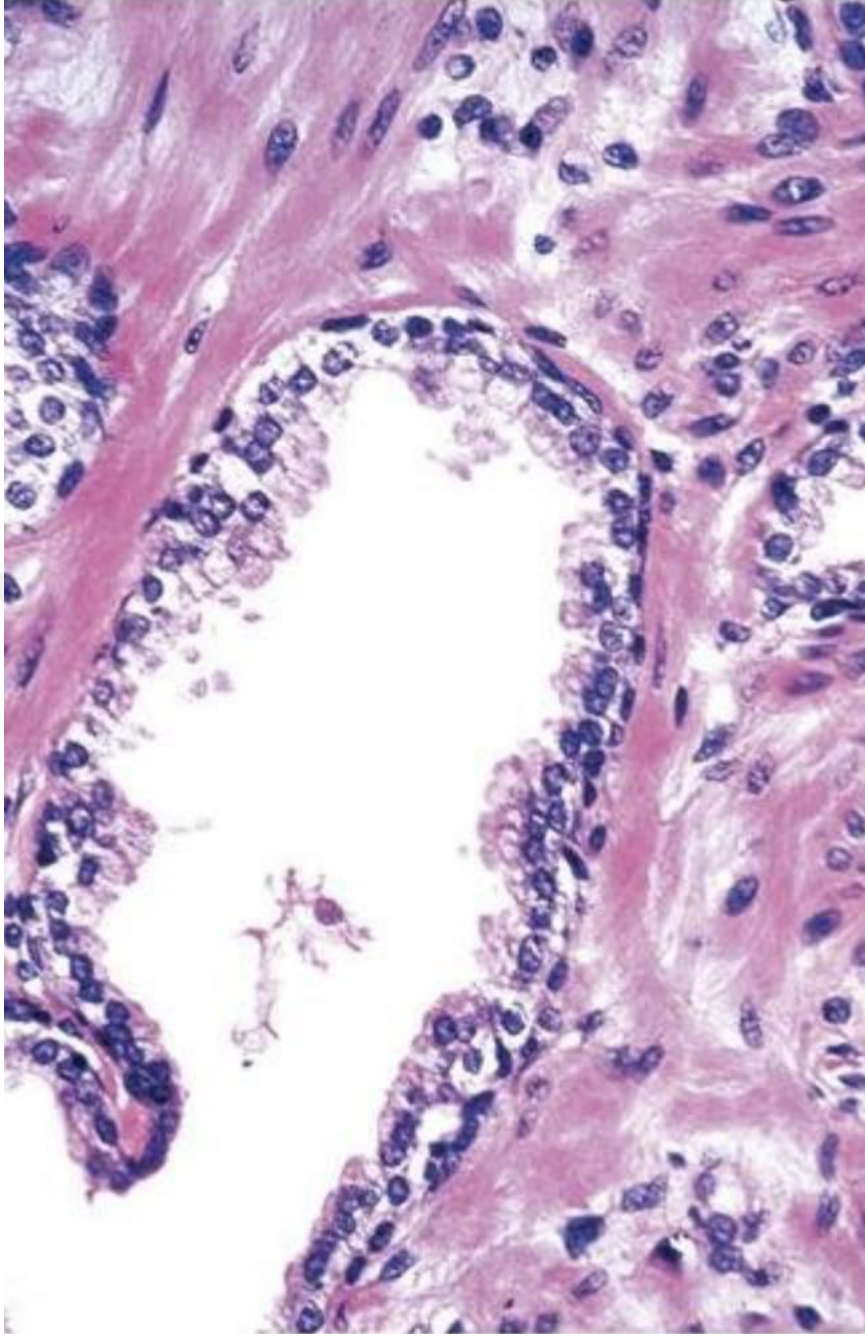
Resim 6: Prostatın otonomik sinirsel innervasyonu, medulla spinalisdeki sakral merkezden gelen parasempatik dallardan oluşan pelvik pleksusun visseral dalları ile,

torakolomber merkezden gelen sempatik dallardan oluşan hipogastrik sinir ile sağlanmaktadır (Brady Urological Institute)

2.1.3. Histoloji

Prostat bezi, dairesel düz kas lifleri ile beraber prostatik üretrayı çevreleyen ve istemsiz sfinkteri oluşturan kollajen dokulardan oluşan fibröz bir kapsülle sarılıdır. Bu tabakaların altında ise içerisinde epitelyal bezlerin yer aldığı bağ doku, elastik doku ve düz kas liflerinden ibaret prostatik stroma bulunur. Stroma, prostat bezinin yaklaşık %30-70'unu oluşturur. Özellikle prostat anterior kısımda yoğunlaşmıştır.

Prostat bezleri ise temel olarak tübüloalveoler yapıda olup veru montanumla mesane boynu arasındaki üretra tabanına açılan yaklaşık 25 adet ana eksetuvar kanalla drene olurlar. Kanalların proksimali transizyonel epitel ile döşeli iken, distali bölümü ise transizyonel epitel ile birlikte küboid ve kolumnar epitel ile döşelidir. Duktusların yüzeyinde ise tek katlı kolumnar sekretuar hücreler izlenmektedir. Periprostatik bezler üç bölgede düzenlenmiştir. Periüretral mukozal bezler, periüretral submukozal bezler ve esas bezler olarak adlandırılan periferik birleşik bezler olarak gruplandırılırlar. Bezler tek katlı ya da yalancı çok katlı (pseudostatifiye) prizmatik epitel ile döşelidir. Hücreler bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtına sahiptir. Salgı ürünleri olarak da prostat-özgün asit fosfataz (PSAP), prostat-özgün antijen (PSA), amilaz ve fibrinolizin içermektedir. Fibrinolizin semenin likefaksiyonundan sorumludur. Yine semene salgılanan prostatik sıvıda yüksek oranda sitrik asit, çinko, prostat-özgün antijen ve asit fosfataz vardır. Bu sebeple prostat salgısı asidiktir (pH 6,5). Kolumnar tipteki prostatik sekretuar hücreler androjen reseptörü (AR) de eksprese ederken, bazal hücreler ise PSAP ve PSA'ya yanıt oluşturmayıp, immunhistokimyasal incelemede yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ile pozitif boyanır (Kwast ve ark., 1998). Androjen yoksunluğunun neden olduğu bez büyüklüklerinde azalma, sekretuar hücre kayıpları gibi durumlarda bazal hücrelerin sekretuar lüminal hücrelere dönüşme özelliği vardır (Kwast ve ark., 1998).



Resim 7: Prostat gland dokusu, küboidal epitel ve etrafındaki bağ doku (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th ed.)

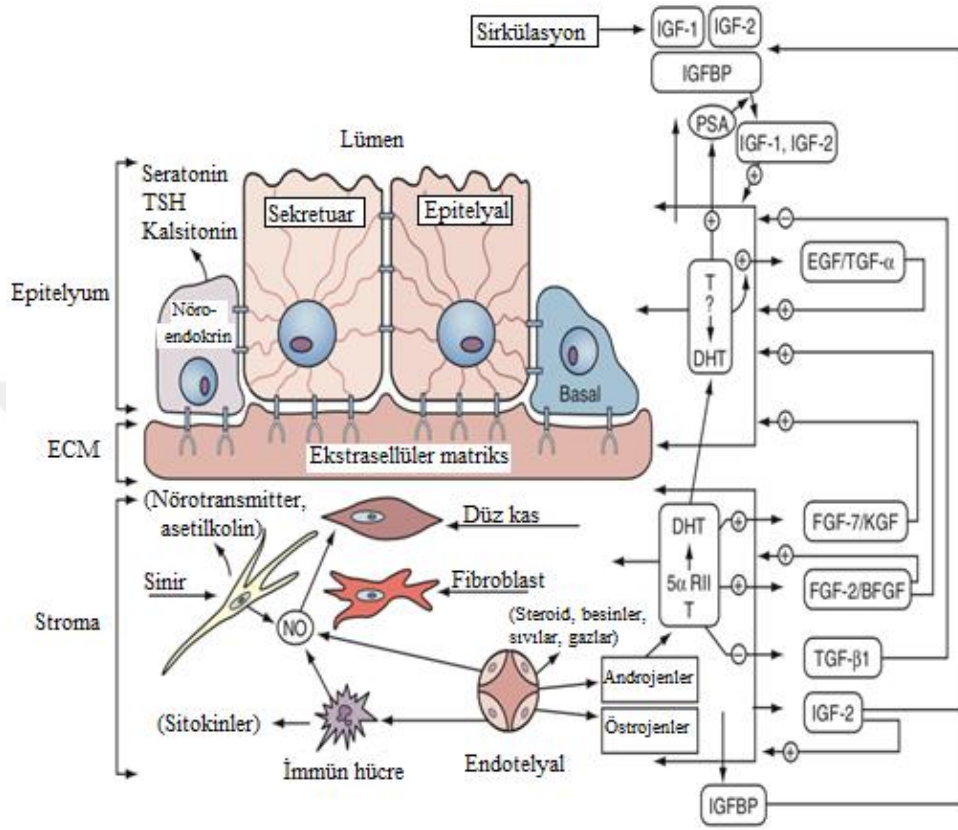
Prostat bezlerinin lümeninde çapı 0,2-2 mm arasında değişen, glikoprotein yapılı ve bazen de kalsiyum birikme alanı olan küçük küresel cisimcikler bulunur. Bu

cisimler prostat taşı ya da korpora amilasea olarak adlandırılır. Bu cisimlerin sayılarında yaş ilerledikçe artış izlenmektedir. Epitel hücrelerinde görülen deskuamasyon ve dejenerasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Üriner sistemde en çok endokrin-parakrin hücre içeren organ prostattır. Bu tip hücrelerin karakteristik özelliği olan eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Hücrelerin bazalinde daha belirgin olmak üzere ince sitoplazmik granüller içerirler ve Kromagranin- A ile boyanırlar (Kwast ve ark., 1998). Çoğunlukla, serotonin daha az oranda da kalsitonin, somatostatin ve human koryonik gonodatropin içerirler. Bu hücreler ve bu hücrelerden kaynaklı tümörlerde androjen reseptörleri yoktur (Karadağ ve ark., 2009).

2.1.4. Fizyoloji

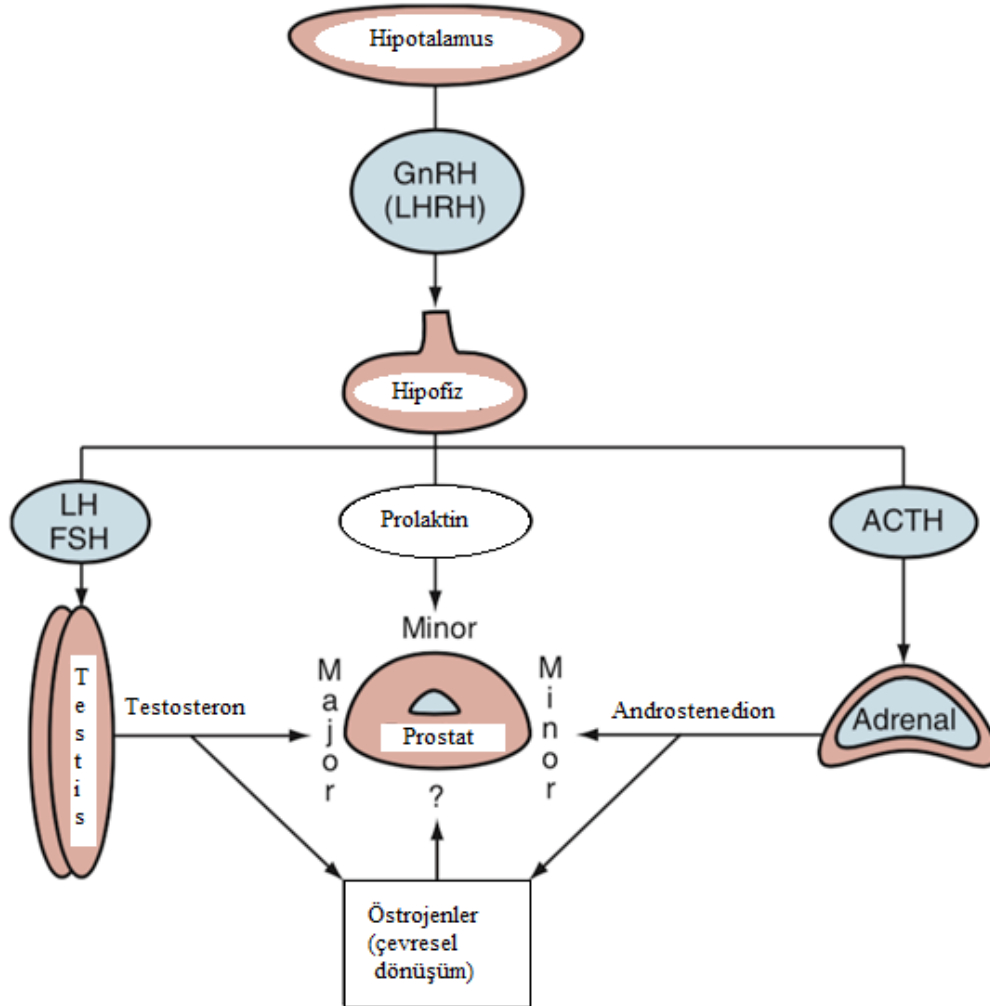
Prostat bezi erkek yardımcı üreme bezlerinin en büyüğü olup, içinde bulunan yaklaşık sayısı 30-50'yi bulan tubuloalveoler yapıdaki bezler sayesinde prostat salgısını oluşturur. Bu salgı sayesinde spermin canlılığının korunması, beslenmesi ve kadın genital sisteminde yol alması sağlanır.

Prostat salgısı alkali pH özelliğine sahip süt renginde bir sıvıdır. Alkali özellikte olması spermin ovumu döllemesi için kritik öneme sahiptir. Bunun nedeni kadınlarda vajinal sıvının asidik özellikte olması ve sperm hücrelerinin kadın genital traktusunda canlı kalabilmesi için nötral pH ya ihtiyaç duymasındır. Bu sıvının içinde ayrıca sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, prostat spesifik antijen, seminalplazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen maddeleri bulunur. Ayrıca hem pıhtıyı oluşturan hem de pıhtıyı eritici enzimler birlikte bulunmaktadır. Özellikle ejakulasyondan hemen sonra semenin pıhtılaşması bu sayede koitus sonrasında vajinanın derin kısımlarına tutunmasını sağlar özellikle içerdiği kalsiyum miktarı da bu olayda önem taşır. Ejakulasyondan yaklaşık 15-30 dakika sonra ise prostat salgısında bulunan profibrinolizin fibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işlemde en önemli serin proteaz ise PSA dır ve bu sayede likefaksiyon işlemi tamamlanmış olur. İçerdiği selenyum ve katalaz enzimi gibi detoksifikasyonda görevli maddeler ile de spermlerin canlılığının korunmasında hayati öneme sahiptir (Verze ve ark., 2016).



Şekil 1: Prostatta stromal ve epitelyal etkileşimlerin şematik görünümü. Testosteron ve büyüme faktörlerinin stroma ve epitel hücreleri ile etkileşimi. Büyüme faktörlerinin üretimi androjenler tarafından uyarılabilir veya inhibe edilebilir. Büyüme faktörleri otokrin ve parakrin hücrelerin üzerinde etkili olabilmektedir. Nitrik oksit sinir hücreleri, endotelyal hücreler ve makrofajlardan salgılanır ve düz kas kontraksiyonu üzerinde etkilidir. Testosteronun 5-alfa redüktaz ile dihidrotestosterona dönüşümü stromal kompartımanda olmaktadır. (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

Prostat dokusunda bulunan yüksek androjen reseptörleri sayesinde hem androjen metabolizmasında görev alır hem de sekonder seks karakterlerinin gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Bu işlemi özellikle testosteronu 5 alfa redüktaz enzimi ile aktif formu olan dihidrotestosterona çevirerek sağlar (Gürel, 2013). Androjenler ise bu dengeyi dokuda bulunan büyüme faktörleri sayesinde oluştururlar. Bu faktörler özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve TGF-B dır. Androjen yoksunluğu ise bu büyüme faktörlerinin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün azalması ile etkilerini ortaya çıkarır (Yurdakul ve Güven, 2006).



Şekil 2: Prostat endokrinolojisinin kısa bir özeti. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks ile prostat dokusunun en önemli stimulanı olan testosteron leyding hücrelerinden salınır. Testosteronun perifer dokudaki kaynağı ise östrojenin aromatisasyonu ile sağlanmaktadır. Adrenokortikotropik hormon etkisi altındaki adrenal bez de dolaşıma androstenedion gibi minör androjenleri salmaktadır. Prolaktin ise prostat dokusu üzerine etkisini androjenlerle ilişkili yollar üzerinden gerçekleştirir. Prostat bezi hem dolaşımdaki bu hormonal uyarılara cevap verir iken hem de kendi büyüme faktörlerini de üretebilmektedir. (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Prostat Kanseri Genel Özellikler

2.2.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliğinde en sık görülen birinci, Dünya’da ve Türkiye’de ise ikinci sıklıkla görülen kanser türüdür. Türkiye’de ise tüm yaş gruplarında ikinci, ancak 70 yaş ve üzeri grupta ise %19,8 oranı ile ilk sırada yer almaktadır (Aydın ve Boz, 2015).

Prostat kanseri oranı en yüksek Afrika kökenli Amerikalılarda izlenmektedir. Amerika’da beyaz ırkla karşılaştırıldığında uzak metastaz görülme sıklığı %50 oranında daha yüksek saptanmıştır. Güney Avrupa ile İskandinav ülkeleri karşılaştırıldığında ise, İskandinav ülkelerinde insidans ve mortalite hızının daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı kökenden olup farklı ülkelere göç edenler arasında bile kanser insidansında farklılıklar izlenmiştir. Bu da kanser gelişiminde çevresel farklılıklarında önemli olduğunu bize göstermektedir.

2.2.1.2. İnsidans

Prostat kanseri insidansında en önemli değişiklik coğrafi ve ırksal farklılıklarda izlenmektedir. ABD’ de en sık tanı koyulan kanserler arasında olup, kansere bağlı

ölümlerde erkeklerde 2. sırada yer almaktadır. Özellikle PSA testinin 1980'li yıllarda kullanıma girmeye başlaması ile prostat kanseri insidansında anlamlı şekilde artış izlenilmiştir. Ancak PSA sayesinde artan erken tanı oranı ile prostat kanserine bağlı ölüm oranı %2-3 oranına kadar gerilemiştir ancak günümüzde halen kansere bağlı ölümlerde üst sıralarda yer almaktadır (Siegel ve ark., 2019).

İrk ve etnisite gibi özelliklerin prostat kanseri sıklığını etkilediği bilinmektedir. Dünya genelinde en yüksek insidansa sahip ülkeler Kuzey Amerika ve İskandinav ülkeleridir. Prostat kanser insidansı Jamaika'da 100.000'de 304, Afrika kökenli Amerikalılar da 272, Avrupa'da 93,4 iken Çin'de 2,9' dur (Jemal ve ark., 2006).

Prostat kanseri 40-44 yaşlarında 100.000 de 9,2 oranında görülmekte iken bu oran yaşlanma ile artmaktadır. 70-74 yaş aralığında 984,8 oranında izlenmektedir. Türkiye'de tüm yaş gruplarında prostat kanseri izlenme oranı 100.000'de 12,9 iken, yaşa göre standardize edilmiş gruplarda ise 36,4 oranına yükselmektedir. Yani bu oranlara göre 70 yaş ve üzerindeki erkeklerin beşte birinde prostat kanseri izlenmektedir (Aydın ve Boz, 2015).

2.2.1.3. Etiyoloji

Prostat kanseri etiyojisi üzerine halen çalışmalar devam etmekte ve tam olarak ortaya koyulamamış sınırlı teorilerle birlikte, bir okadar da bilinmeyen faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Multifaktöryel zeminde geliştiği düşünülen prostat kanserinin patogeneğinde günümüzde genetik yatkınlık ile birlikte; hormon, gen ve çevre etkileşimi, IGF-1 ile androjen sistemi etkileşimi, prostatta oksidan ve antioksidan dengeye bağlı değişiklikler ve eser elementler ile etkilerinin de olduğu düşünülmektedir.

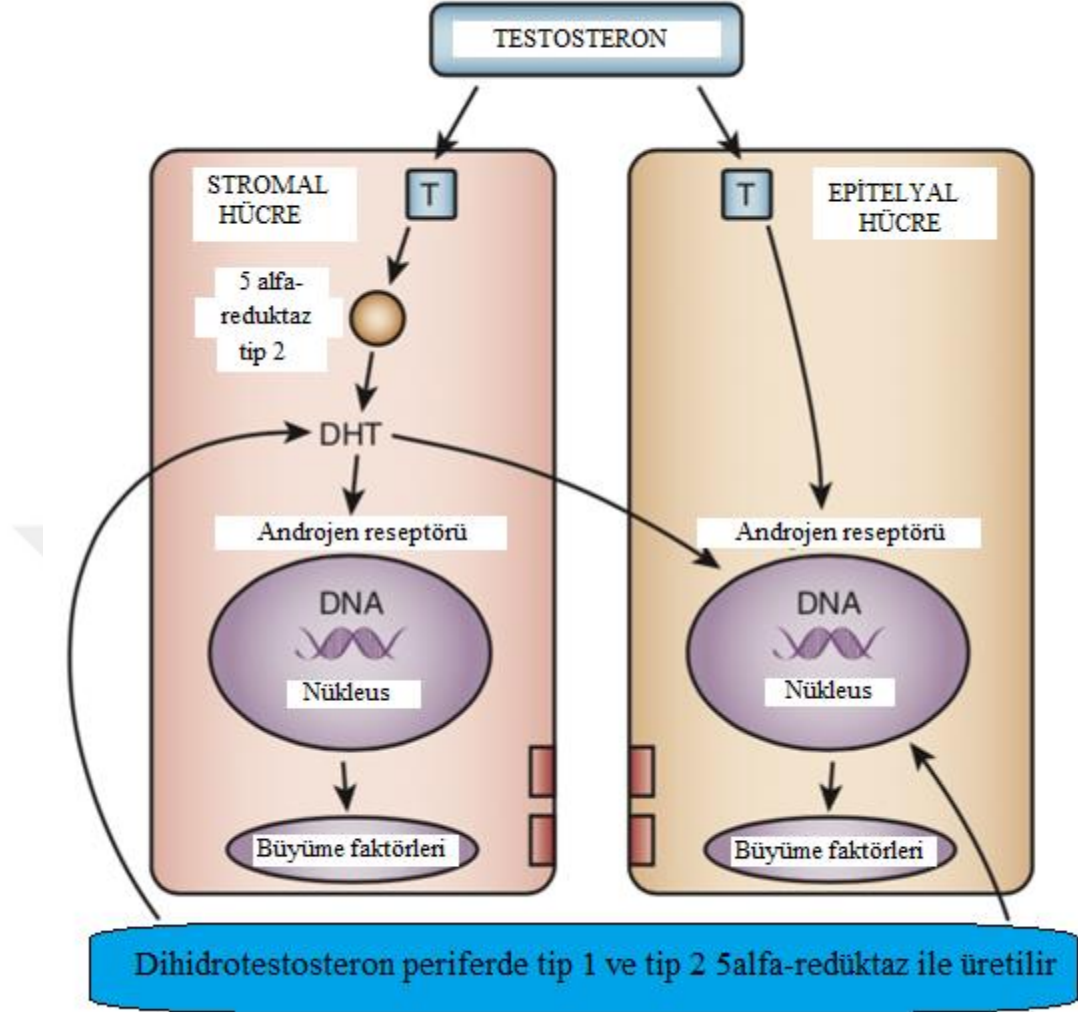
Risk faktörleri;

a) Hormonal: Prostatın büyümesi, gelişmesi ve devamlılığı ve bunların kontrolü androjenler tarafından yapılmaktadır. Prostat dokusunda yüksek oranda bulunan androjen reseptörleri sayesinde bu etki başlatılır. AR, X-kromozomunda Xq12' de bulunan bir ligandır. Testosteron bu reseptörlere bağlandığı zaman androjen

kontrolündeki genlerin transkripsiyonunu uyarıp normal prostat dokusu veya prostat kanserinin kontrolünü sağlar. Testosteron aktif formu olan dihidrotestosterona 5 alfa redüktaz tip 2 tarafından dönüştürülür. DHT androjen reseptörüne bağlanınca nükleusta steroid reseptör kompleksinin translokasyonunu ve androjen yanıt elemanlarının aktivasyonunu artırır (Makridakis ve Reichardt, 2001). Bu mekanizma ile intraprostatik androjen yoğunluğu ile prostat kanseri arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ve prostat kanserli hastalarda orşiektomi veya medikal tedavi ile yapılan androjen blokajı ile fayda sağlandığı gösterilmiştir. Ancak biyokimyasal olarak yapılan bazı çalışmalarda ise serum testosteron seviyesi ve prostat kanseri arasında ilişki saptanamadığı da görülmüştür (Süer ve Yaman, 2008).

5 alfa redüktaz inhibitörleri doku proliferasyonunu en güçlü şekilde uyaran androjen olan DHT nin üretimini baskılayarak hem benign hem malign prostat dokusunda apoptozise neden olurlar. Bu sebeple profilaktik olarak prostat kanserinde kullanılması hala tartışmalıdır. Literatürde Finasteridin prostat kanseri gelişimini azaltabileceği ve kanser progresyonunu düşürebileceği yönünde çalışma sonuçları bulunmaktadır (Özkan ve ark., 2018).

Prostatın premaling değişikliklerinden olan prostatik intrepitelyal neoplazi takip edilmesi gereken ve rebiyopsilerde prostat adenokarsinomu yakalanma olasılığı olan bir lezyondur. Literatürde antiandrojenik tedavi ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile rebiyopsilerde yeniden PIN sağlama oranının azaltılabileceğini gösteren çalışmalar hormonal tedavinin etkisini desteklemektedir (Taneja, 2005).



Şekil 3: Testosteron prostatta stromal ve epitelyal hücrelere nüfus eder. Androjenler tarafından düzenlenen genlerin promotor bölgeleri ile doğrudan etkileşime geçebilir. En potent androjen olan dihidrotestosterona stromal hücrelerde dönüştürülür bu sayede stromal hücrelerde otokrin, epitelyal hücrelerde de parakrin etkiye de sahiptir. (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

b) Obezite: Son dönemde yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre diyabet ya da obezitenin artmış prostat kanseri gelişme riski ile

ilişkili olduğu görülmektedir. Bu sonucun altında yatan mekanizmaların ise hormonal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hormonal mekanizmalar arasında en önemli olanları; insülin/insülin-benzeri büyüme faktörü-1, sex steroidleri yolağı ve adipoz dokunun oluşturduğu inflamatuvar olaylara yatkınlık gösterilmektedir. Ancak özellikle üzerinde durulan mekanizma obezitenin sex hormonları üzerine etkisi sayesinde prostat kanseri gelişimine yatkınlık oluşturmasıdır. Testosteronun periferal adipoz dokuda aromatize olduğu bilinmektedir. Obezite ve diyabet gibi hastalıkların sonucunda artan periferal yağ dokusu miktarı aromatzasyonun da artmasına neden olur. Aromatzasyon ile testosteron östrojene dönüşür. Bu sebeple de prostat kanseri riskinde androjen yetersizliğine bağlı artmış risk izlenebileceğı belirtilmektedir (Kim ve ark., 2019). Adipoz dokuda testosteron aromatzasyonunun yanı sıra çok sayıda hormon ve büyüme faktörleri bulunur ve inflamatuvar sitokin salınımında da artış izlenir. Kronik inflamatuvar zemin nedeni ile de kanserogeneze yatkınlık artmaktadır.

c) Yaş: Prostat kanseri etiyojisinde henüz kesin olarak ortaya koyulmuş bir neden olamamakla birlikte en önemli risk faktörü olarak yaş gösterilmektedir. Prostat kanserinin 65 yaş üzeri erkeklerde en sık izlenen kanser türü olması, ortalama tanı koyulma yaşının 72 olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca tanı koyulan hastalarda 75 yaş ve üzeri erkekler grubun %36 sı iken, 50 yaş altında bu oranın %1 olduğu görülmüştür. Yaş ile birlikte her dekatta prostat kanseri insidansının arttığı bildirilmiştir (Daniyal ve ark., 2014).

d) Genetik Faktörler: Prostat kanseri ile ilgili genetik çalışmalar devam etmekte olup hastalığa ait özel genler halen belirlenememiştir. Multifaktöryel bir altyapısı olması ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara rağmen bazı gen bölgeleri özellikle ilişkili bulunmuştur. Tek nükleotid polimorfizmleri çalışmalarında, 8q24 bölgesi ve 17q bölgesi incelenen örneklerde çoklu odak olarak tespit edilmiş. Özellikler kromozom 8q den sekansların silinmesi, prostat kanserinde yaygın olarak görülmüş. 8q değişikliklerinin prostat kanseri ile bağlantılı olabileceğı düşünülmüştür (Gudmundsson ve ark., 2007).

e) Diyet: Prostat kanseri ile beslenme alışkanlıkları arasındaki çalışmalar incelendiğinde, özellikle son dönem çalışmalarda pro-inflamatuvar diyet alışkanlığının kronik sistemik inflamasyona etkisi nedeni ile prostat kanserine yatkınlığı arttırdığı

bilinmektedir. Özellikle et ve tereyağının pro-inflamatuar etkisi olduğu bilinmektedir. Bu besinlerin tüketilmesi ile beraber yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, E-selektin, IL-6, tümör nekrozis faktör ve çözünebilir damar endotel adezyon moleküllerinde artış görülmektedir. Bu besinlerin düzenli tüketilmesi ile beraber vücutta kronik inflamasyona yol açılmakta ve sonuç olarak artan insülin rezistansı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve oksidatif stress gibi etmenler sayesinde prostat kanseri gelişimi için uygun çevresel ortam oluşturulmaktadır. Ayrıca artan insülin rezistansı nedeni ile IGF sinyal yolağı uyarılmakta, bu sayede androjen reseptörleri aktif hale gelmektedir ve prostat dokusu hücrelerinde proliferasyon artmaktadır. Ek olarak pro-inflamatuar maddelerin artması ile ayrıca uyarılan sinyal yolları sayesinde de karsinogenezis de uyarılmaktadır (Hoang ve ark., 2018). Bu sebeple E vitamini ve selenyum gibi maddelerin de ayrı ayrı ve kombine kullanımının antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile prostat kanseri gelişimini önlemede etkili olabileceği düşünülmüştür.

Likopen; domates, greyfurt ve karpuzun içerisinde bulunan en önemli karotenoiddir. Prostat kanseri ile yapılan çalışmalarda karakteristik olarak likopen düşük seviyelerde izlenmiştir. Ek olarak likopenin anti-inflamatuar, anti-oksidan ve immunmodulatör etkisi gibi birçok önemli ve yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Diyetteki antioksidan kapasiteyi koruyup serbest radikallere karşı koruyucudur ve çalışmalarda birçok tümör modelinde, tümör gelişimi ve ilerlemesini durdurduğu bildirilmiştir. Doz bağımlı olarak prostat kanseri hücrelerinde apoptozisi arttırdığı ve insan kanser hücresi proliferasyonunun potansiyel inhibitörü olabileceği, ayrıca androjen bağımlı tümörlerde önemli bir supresör olduğu düşünülmektedir. Anti-kanser etkilerinin yanında IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyelerinde düşüşe neden olmasında dolayı anti-inflamatuar etkileride bilinmektedir (Jiang ve ark., 2019).

Prostat kanseri etiyolojisi, epidemiyolojisi ve patogenezi üzerinde halen çalışılmaktadır. Multifaktöryel bir altyapıya sahip olması nedeni ile güncel çalışmalar hem genetik hemde çevresel faktörler zemininde ilerlemektedir.

2.2.2. Prostat Kanseri Klinik Bulgular ve Tanı

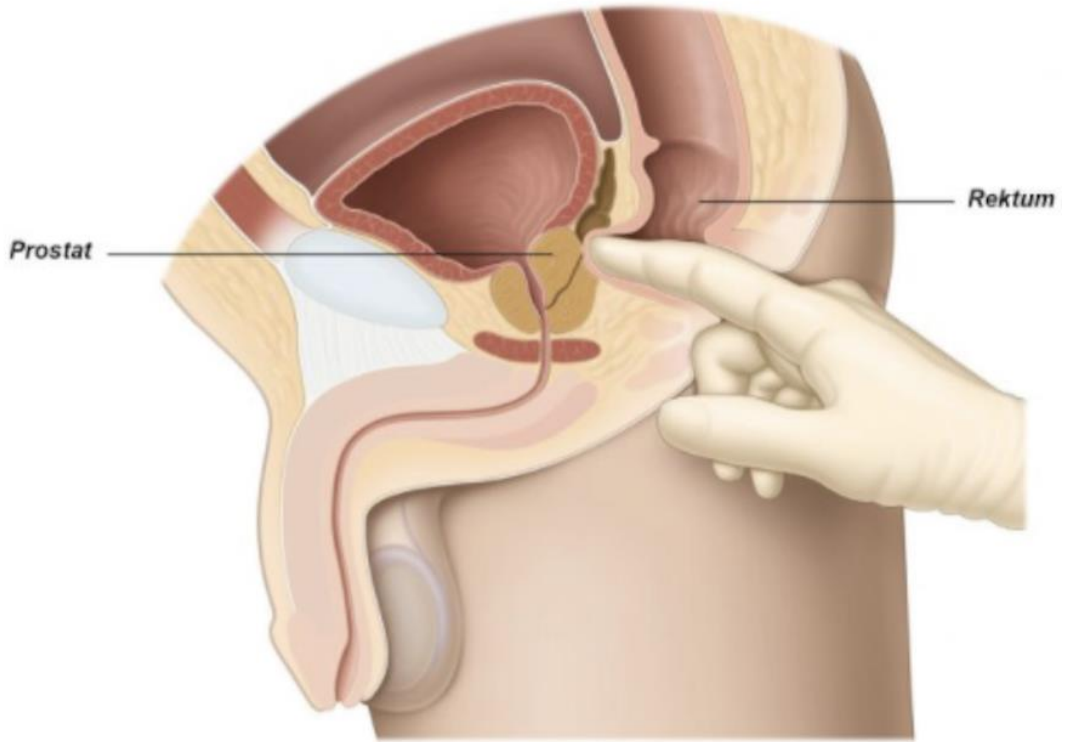
Prostat kanseri erkeklerde dermatolojik olmayan kanserler arasında en sık görülen kanser olması ve özellikle son dönem tarama testlerinin yaygınlaşması ile erken yaşlarda tanı alma oranının artmasına rağmen, hastalığa bağlı erken evrede nadiren semptomla dayalı tanı koyulmaktadır. Hastalık erken evrede nadiren semptomla beraber, lokal ileri evre ve metastatik evrede özellikle üriner sistem semptomları ile kendini belli edebilir. Alt üriner sistem semptomları özellikle obstrüksiyon ve hematüriye bağlı prostatik dokunun oluşturduğu kitle etkisine dayalı oluşur. İleri evrelerde obstrüksiyon ve nadiren de olsa üreteral dokuya metastazlar nedeni ile üst üriner sistemde dilatasyon ve renal doku hasarı izlenebilir. Anatomik yerleşiminden dolayı da ejakulatuar kanalların tutulumu ile hematospermi ve sperm parametrelerinde değişim de bir diğer önemli belirteçdir (Özçi ve ark., 2012). İleri evre, metastatik dönemde ise özellikle hastalar kemik ağrıları, patolojik kemik kırıkları ile bulgular verebilirler. Paraneoplastik sendromlar ve özellikle lenf nodu metastazı yapmış hastalarda basıya bağlı alt ekstremitelerde ödem gibi bulgular yaşlı hasta grubunda uyarıcı olmalıdır. Ancak prostat kanseri genç ve erken yaşta, agresif olan ya da olmayan, yüksek veya düşük dereceli olarak karşımıza gelebilir. Düşük riskli kanser grubu tanı sırasında en sık karşılaşılan grup olmakla beraber, erken evrede 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır. Ancak ileri evre özellikle pelvik lenf nodu metastazı yapmışlarda bu oran %28'e kadar gerilemektedir.

Hastalığı düşündürülen semptomları olan hastalar veya şüphelenilen hasta grubunda öncelikli olarak parmakla rektal muayene, prostat spesifik antijen testi ile tarama sonrasında ise transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan biyopsi ile tanı koyulabilmektedir. Prostat kanseri şüphesi nedeniyle prostat biyopsisi yapılması daha çok rektal muayene ve serum PSA yükselmesi nedeni ile olmaktadır.

2.2.2.1. Parmakla Rektal İnceleme (PRM)

PRM, prostat kanseri tarama, tanı ve evrelemesi için mutlaka yapılması gerekli olan bir incelemedir. PRM de şüpheli bir sertlik hissedilmesi, nodül bulunması veya yaygın olarak prostat bezinin sert kıvamda olması, yüzey düzensizlikleri, olağan prostat şeklinden daha farklı izlenmesi, asimetrik bulguların saptanması bizi prostat

kanseri açısından uyarıcı başlıca muayene bulgularıdır. Bu bulguların hepsi PSA seviyesi dikkate alınmaksızın tek başına biyopsi endikasyondur. Ancak literatür incelendiğinde şüpheli PRM bulguları sonucunda prostat biyopsisi yapılan hastaların yaklaşık 1/3'ünde kanser saptanabilmiştir. Tek başına PMR'nin prostat kanserini öngörme oranı çalışmalarda %23 ile %66 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oranlar ile beraber serum total PSA seviyesine bakılmaksızın şüpheli PRM bulguları prostat biyopsisi yapılmasının gerektirir. Çalışmalarda şüpheli PRM bulgusu sonucunda prostat biyopsisi yapılmış ve sonucunda kanser saptanmış hastalar incelendiğinde, hastaların %25'ine yakın kısmında serum total PSA değerinin 4 ng/ml'nin altında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ile PRM'nin prostat kanseri tarama ve tanısında mutlaka kullanılması gereken bir inceleme olduğu düşünülmektedir. Ancak tek başına yeterliliğinin düşük olduğu ve diğer parametrelerden bağımsız kullanıldığında kanser vakalarının %40'a yakınına atladığıda bilinmektedir. Bu sebeple tek başına tanı yöntemi olarak güvenilirliği düşük olmakla beraber, PSA ölçümü ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artmaktadır (Altınoluk ve ark., 2012).



Resim 8: Prostatın boyutunu, şeklini ve sertliğini değerlendirmek için parmakla rektal muayene (<https://patients.uroweb.org/tr/tani-araclari/>)

2.2.2.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA ilk olarak 1980’li yıllarda klinik uygulamaya girmiş olup, prostat kanserinin erken tanısında, evrelendirilmesinde, yapılan tedavinin izleminde ve hastaların takibinde kullanılan önemli bir tümör belirleyicisidir. 1970’li yıllarda rektal muayenenin özellikle organa sınırlı prostat kanseri vakalarında tanı ve takibinde yeterli ölçüde bilgi sağlayamaması nedeni ile özellikle hastalık organa sınırlı iken erken dönemde tanı konmasını sağlayacak bir tümör belirteci ihtiyacı doğmuştur. Prostat dokusuna ait ancak çok iyi karakterize edilmemiş prostatik antijenlere karşı üretilen antikorların saptanması ile prostat dokusuna özgü iki antijen saptanmıştır. Bunlarda biri prostatik asit fosfataz olup, diğerinin ise daha detaylı şekilde karakterize edilmesi gerektiği bildirilmiş ve prostatik asit fosfatazdan farklı özellikteki bu antijeni tanımlarken prostat spesifik antijen tanımı kullanılmıştır. Prostat kanserli hastaların serumlarında PSA izole edilmeye başlanınca, prostat kanseri tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. İlerleyen çalışmalarla beraber PSA’nın prostatik asit fosfataz’dan daha iyi bir tümör belirteci olduğu ve özellikle radikal prostatektomiden sonra PSA’nın ölçülemeyecek kadar düşük seviyelere inmesi de tedavi başarısı ve takiplerde de kullanılabileceğini göstermiştir (Ablin, 1972). Son yıllarda ise PSA’nın klinik kullanıma daha çok girmesi ile birlikte prostat kanseri insidansında ciddi bir artış izlenmiştir. Önümüzdeki yıllarda da prostat kanseri sıklığının daha da artacağı öngörülmektedir. Serum PSA seviyelerini değerlendirirken dikkate alınması gereken en önemli konuların başında PSA’nın prostat kanserine özgü değil, prostat bezine özgü bir glikoprotein olduğu gelmektedir. Serum PSA seviyeleri prostat kanseri dışında; benign prostat hiperplazisi, prostatik inflamasyon, idrar yolu enfeksiyonları, yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı, idrar retansiyonu, ejakulasyon, üretral kateterizasyon, kullanılan ilaçlar, invazif girişimler ve prostata komşu organların patolojileri gibi dış etmenlerden de etkilenmektedir. Obezite görülen erkeklerde daha düşük PSA seviyeleri izlenmekte olup bunun sebebi österojenik etki olduğu düşünülmüştür ve obezlerde önemli kanserlerin maskelenebileceği bildirilmiştir. Bu sebeplerden dolayı serum PSA seviyeleri değerlendirmek istenildiğinde öncelikli olarak

uygun şartlar altında hastalardan örnek alınması gerektiği bilinmelidir (Oesterling ve ark., 1993).

PSA, glikoprotein yapısında olan ve prostatın duktal ve asiner epitelinden üretilen bir maddedir. 19. kromozomda lokalize olan genler tarafından eksprese edilir ve 237 aminoasit kalıntısı içeren, 34 kDa molekül ağırlığında, kallikrein gen ailesine üye bir serin proteazdır (Lundwall ve Lilja, 1987). Epitel ve asinilerinde üretilen PSA ekzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal plazmaya geçer. Luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yoluyla lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Epitel dokuda üretilen PSA'nın serumdaki yükselmesinin nedeni normal prostatik yapının bozulması ve salgılanan PSA'nın dolaşıma katılmasıdır. Ancak eskiden sadece prostat dokusunda salgılandığı düşünülen PSA'nın günümüzde tükrük salgısı, pankreas ve meme dokusunda da üretildiği bilinmektedir. PSA'nın salgılanmasındaki amaç seminal vezikül sıvısı içinde bulunan yapısal proteinlerin proteolizini sağlayarak, seminal sıvıyı likefiye etmektir. Günümüzde PSA prostat kanseri ve bening prostat obstrüksiyonu olan hastaların tanı, tedavi ve takip süreçlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Acar ve Şanlı, 2012).

PSA için en büyük sınırlamalardan birisi BPO ve PCa arasındaki PSA düzeylerinin örtüşmesidir. PSA'nın çoğu prostatın hiperplazik transizyonel zondan üretilmektedir. Bu sebepten dolayı transizyonel zondan kaynaklı tümörlerde yüksek oranda PSA yükselmesi izlenmektedir. Ancak PSA küçük oranda periferik zondan da üretilmektedir ve prostat kanseri %80 oranında periferik zondan köken almaktadır. Aslında prostat kanserinde, PSA sentezinde artma yerine gerçekte PSA üretiminde hafif bir azalma olmaktadır. Gleason derece 5 kanserler glanduler yapıyı bozdukları için Gleason derece 3 kanserlere göre daha az PSA üretebilirler (Kutlu ve Köksal, 2012).

PSA ilk olarak 1980'li yıllarda normal referans aralığı 0-4.0 ng/ml olarak tanımlanmış ve 4.0 ng/ml üzerinde ise prostat biyopsisi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak özellikle normal PSA değeri olan hastalarda da kanser saptanmaya başlanınca bazı çalışmalarda PSA referans aralığında değişimler meydana gelmiştir. Prostat kanseri olmaksızın yaş ve prostat boyutunun da serum PSA seviyelerini etkilediği unutulmamalıdır. Örneğin 40-49 yaş aralığında ortalama değer 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaş aralığında 0-3.5 ng/ml, 60-69 yaş aralığında 0-4,5 ng/ml ve 70 yaşından büyük erkeklerde

0-6,5 ng/ml olarak saptanmış ve yaş ile PSA değerleri arasındaki ilişkiyi anlamlı derecede göstermiştir. Bu bulgulara rağmen PSA değerine göre kanser saptanma oranları <2,5 ng/ml seviyesinde %2, 2,5-4.0 ng/ml aralığında %18, 4.0-10.0 ng/ml aralığında %25, ve 10 ng/ml üzerindeki seviyelerde %67 olduğu belirtilmiştir. Bunun üzerine bazı merkezler PSA referans aralığını 2,5-4.0 ng/ml seviyelerine çekmesi sonucu bu hastalarda %20-25 oranında kanser saptanmış ancak bu seviyelerde de %80 oranlarında gereksiz biyopsi yapıldığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kemik metastazlı hastaların bazılarında PSA değeri 10 ng/ml'nin altı ve 10-20 ng/ml aralığında olduğu görülmüştür (Lee ve ark., 2012). Bu sebeplerden dolayı halen güncel PSA referans aralığı ve PSA'nın prostat kanserindeki etkisini, doğruluk yüzdesini arttırmak için referans değerleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle gereksiz prostat biyopsileri ve radikal prostatektomi ameliyatlarını azaltmak için PSA temelli birçok parametre geliştirilmiştir.

2.2.2.2.1. PSA Dansitesi (PSAD)

Normal prostat epitelyumu gram başına serum PSA seviyesine 0,1 ng/ml'lik bir katkıda bulunur. BPO dokusunda bu katkı 0,3 ng/ml iken, prostat kanserinde ise bu katkının 3,5 ng/ml olduğu bildirilmiştir. PSAD; serum total PSA düzeyinin transrektal ultrason eşliğinde ölçülerek hesaplanan prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Ancak kişiler arasında stromal epitelyumun farklı olması, prostat hacmini ölçen cihaz ve doktorun farklılık göstermesi sonuçların standardizasyonunu etkilemektedir. Normal rektal muayene bulgusu olan ve PSA değeri 4-10 arasında PSAD 0,1 ve 0,15 alındığında pozitif prediktif değeri %20, %31 civarında değişmektedir (Alan ve Eren, 2011). Radikal prostatektomi yapılan hastalar üzerinde yapılan eski çalışmalarda 0,35 kestirim değeri alındığında, PSAD'ın neredeyse %90 doğruluk ile operasyon başarısı ve mikrometastaz olup olmadığı öngörebileceği bildirilmiş, güncel yapılan ve TRUS eşliğinde alınan biyopsi çalışmalarında PSAD için 0,066 kestirim değerinin prostat kanserini saptamada %95 duyarlılık ve %50-100 arasında özgüllüğünün arttığı bildirilmiştir. Özellikle yüksek dereceli ve yüksek hacimle prostat kanserlerinde ciddi başarısı olduğu düşünülmektedir (Elliott, 2008).

2.2.2.2.2. PSA Artış Hızı (PSAV; ng/ml/yıl)

PSAV yıllık olarak serum PSA düzeyindeki artış olarak tanımlanmaktadır. Bening dokulara göre prostat kanserindeki PSA yükselme hızı daha yüksek olacağından, bu iki durumun birbirinden ayrımı için kullanılmıştır. Birbirine ardışık yapılan yıllık ölçümlerde PSA değerinin yılda 0,75 ng/ml'den fazla artış göstermesini prostat kanseri lehine yorumlanması önerilmektedir. İlk kez Carter ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmaya göre en az iki yıl içinde yapılan, 3 kez PSA ölçümü ile hesaplanan PSAV'nin 0,75 ng/ml ve üzeri olduğu durumlarda %95 özgüllük ve %72 duyarlılık ile prostat kanseri saptadığı görülmüş. PSA değerinin >4 ng/ml olduğu durumlarda 0,75 ng/ml/yıl, PSA <4 ng/ml olduğu durumlarda ise 0,1-0,5 ng/ml/yıl olarak PSAV'nin kestirim değeri için alınması ileri sürülmüştür. PSAV değeri 2 ng/ml/yıl'dan daha fazla olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA relapsı ve prostat kanserinden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Kanser teşhisi öncesinde yıllık PSAV değerlendirilmesi ile de lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek hastaların belirlenmesinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca PSAV'nin 3.0 ng/ml/yıl'dan yüksek olan hastalarda ise prostat kanserinden çok prostatik enflamasyon lehine ilişkilendirilmektedir. Ancak PSA'nın kansere özgü olmaması, hesaplamadaki zorluklar, yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi, yaklaşık olarak %25'lere varan günlük PSA değişimleri ve ölçümlerde farklı zamanlarda farklı yöntemlerin kullanılması gibi parametreler PSAV'nin günlük rutin kullanımdaki yerini sınırlandırmaktadır (Akbayır ve Muşlu, 2016).

2.2.2.2.3. PSA İkiye Katlama Zamanı (PSA-DT)

PSA-DT, serum PSA düzeyinin iki katına çıktığı süreyi ifade etmektedir. Tanısı koyulmuş prostat kanserinde prognostik rolü olabileceği ancak tanı aşamasında PSA'ya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir. Özellikle tedavi sonrası görülen nüksün öngörülmesinde kullanılabilir ki, PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoz ve daha az metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olan hastalarda artmış kansere spesifik

mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Sonuç olarak özellikle tedavi sonrası takipte nüksü değerlendirmek için kullanılmaktadır (Freedland ve ark., 2005).

2.2.2.2.4. Serbest PSA (sPSA)

Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA miktarının çoğunluğu alfa-1-kimotripsine bağlı bulunurken, %10-30 civarında bir kısmı sPSA olarak bulunmaktadır. Prostat bezi bağlı patolojilerde günümüzde en çok kullanılan parametre PSA ile birlikte serbest/Total PSA oranıdır ve bu oranın azalması malignite lehine yorumlanmaktadır. sPSA, total PSA değeri referans aralığında olan hastalarda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, total PSA seviyelerinin yükseldiği hastalarda ise özgünlüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsilerinin sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Catalona ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda s/t PSA oranı <0,1 olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı %56 iken, s/t PSA oranı >0,25 alınan hastalarda bu oran %8 civarında görülmüştür. Daha sonraki yapılan çalışmalarda bu oranın 0,16 olması gerektiği ve bu kestirim değerinde duyarlılığın %80, özgüllüğün %61,5, tanısal doğruluğun ise %84,5 olduğu bildirilmiştir (Minardi ve ark., 2000). Günümüzde s/t PSA oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında ve parmakla rektal muayene bulguları normal olan hastalarda kullanılmaktadır. Serum PSA değeri >10 ng/ml olan ve prostat kanseri tanısı almış hastalarda bu oranın kullanılmaması önerilmektedir. Ek olarak prostatik girişimlerde total PSA'nın sPSA komponentinde artışların görülmesi ve yine kitler arasındaki varyasyonların varlığı elde edilen sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir.

2.2.2.2.5. ProPSA

224 aminoasid uzunluğunda olan proPSA'dan aktif PSA oluşurken 7 aminoasitlik bir kısalmanın olması ile proPSA'nın 3 farklı formu olan [-2] proPSA, [-4] proPSA, [-5] proPSA oluşmaktadır. Sırası ile 239,241 ve 243 aminoasitten oluşmaktadırlar. [-2] proPSA ve [-4] proPSA human kalliklerin 2 ve human kallikrein 4'ün etkisine direnç gösteririp lümeninde stabil ve inaktif olarak kalırlar. Özellikle de

periferal zon kanserleri ile ilişkili oldukları düşünülmektedir (Ito ve ark., 2013). s/t PSA oranının azalmasının malignite açısından önemli görülmesinin yanı sıra sPSA'yı oluşturan PSA türevlerinden olan proPSA fraksiyonunun arttığı ve proPSA/sPSA x 100 (%proPSA) oranının da tanısal amaçlı kullanılabilceği gösterilmiştir. Özellikle PSA değeri 2,5-4 ng/ml arasındaki hastalarda prostat kanserinin erken tanısında proPSA'nın önemli bir yer tuttuğu, gereksiz biyopsileri azalttığı düşünülmektedir (Sokoll ve ark., 2003). t-PSA, sPSA, ve [-2] proPSA değerlerini içeren ve laboratuvar tabanlı bir indeks olan prostat sağlık indeksi, $p2PSA/sPSA \times \sqrt{tPSA}$ şeklinde hesaplanmaktadır. Prostat kanseri için %90 ve %95 duyarlılıkta s/t PSA oranına göre daha yüksek özgüllükte olduğu bildirilmiştir. Prostat sağlık indeksi >55 iken prostat kanseri saptama olasılığı %52, <%25 iken bu oranın %11 olduğu bildirilmiştir. 50 yaşından sonra PSA değeri 2-10 ng/ml arasında ve normal rektal muayene bulguları olan hastalarda gereksiz biyopsilerin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır (Ayyıldız ve Ayyıldız, 2014).

2.2.2.2.6. İntakt PSA

Enzimatik olarak inaktif olan bir sPSA izoformudur. PSA'ya benzer yapıdadır ve prostat kanseri olan ve olmayan erkeklerde intakt PSA seviyeleri arasında fark izlenmezken, prostat kanserli erkeklerde intakt PSA'nın sPSA ile oranında anlamlı yükseklik bulunmuştur. İntakt PSA'nın asıl olarak prostat kanserinin teşhisinden ziyade kanserin agresifliği ve tedavi sonuçları ile olan ilişkisini ortaya koymak için çalışması amaçlanmıştır (Nurmikko ve ark., 2001).

2.2.2.2.7. Benign-Nicked PSA

Serbest PSA'nın BPO ile ilgili izoformudur. Özellikle prostat volümü ile korele olduğu ve diğer PSA formlarından daha iyi seviyede bağımsız şekilde BPO'yu öngördüğü saptanmıştır. Benign PSA'nın yüksek PSA değerlerinde prostat kanseri ile BPO ayırımını yapmada yeterli olmadığı belirtilmiştir. Ancak Nicked PSA'nın PSA 2-10 g/ml arasında kanserli olmayan hastalarda daha yüksek olduğu, buna bağlı olarak

BPO'lu hastaların kanserden ayrımında daha etkili olduğu saptanmıştır (Steuber ve ark., 2002).

2.2.2.2.8. Kompleks (Bağlı) PSA

Kompleks PSA, α -1 antikimotripsin bağlı PSA, α -2 makroglobulin bağlı PSA, ve α -1 proteaz inhibitör bağlı PSA olarak sınıflandırılır.

2.2.2.2.9. α -1 Antikimotripsin Bağlı PSA (ACT-PSA)

PSA'nın önemli bir kısmı serumda ACT'ye bağlı olarak bulunur ve kompleks PSA olarak adlandırılır. Kanserli vakalarda normalden daha fazla ACT salgılanması ve total PSA değeri 4-20 ng/ml arası olan hastalarda kanser tanısı koymada kompleks PSA'nın tanisal gücünün total PSA'dan daha iyi olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Total PSA'ya göre avantajı ise günlük değişimlerden, prostatik manipulasyonlardan daha az etkilenmesidir. Ancak referans değerleri konusunda net bir fikir birliği henüz yoktur ve rutin kullanıma girmemiştir (Parsons ve ark., 2004).

2.2.2.2.10. α -2 Makroglobulin Bağlı PSA (A2M-PSA)

A2M, PSA'yı çepeçevre sararak tüm epitoplarını bloke eder ve konvansiyonel yöntemler kullanılarak ölçülemez ancak denaturasyon tekniği kullanılarak yeni yöntemler geliştirip ölçülmektedir. Klinik olarak kullanımı yoktur.

2.2.2.2.11. α -1 proteaz inhibitör Bağlı PSA (API-PSA)

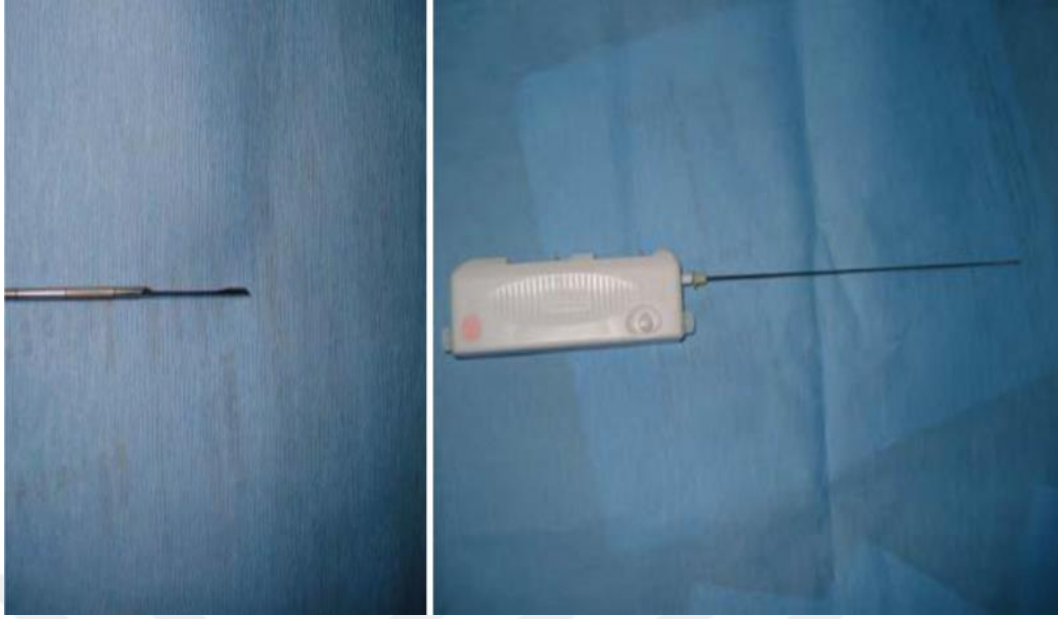
API-PSA serumda çok az miktarda bulunmaktadır. Son yıllarda çıkan cihazlarla beraber serumda ölçülebilmektedir. Çalışmalarda API-PSA seviyesinin prostat kanserli hastalarda düştüğü ve ileride diğer PSA türevlerine yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.2.2.3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) Eşliğinde Prostat Biyopsisi

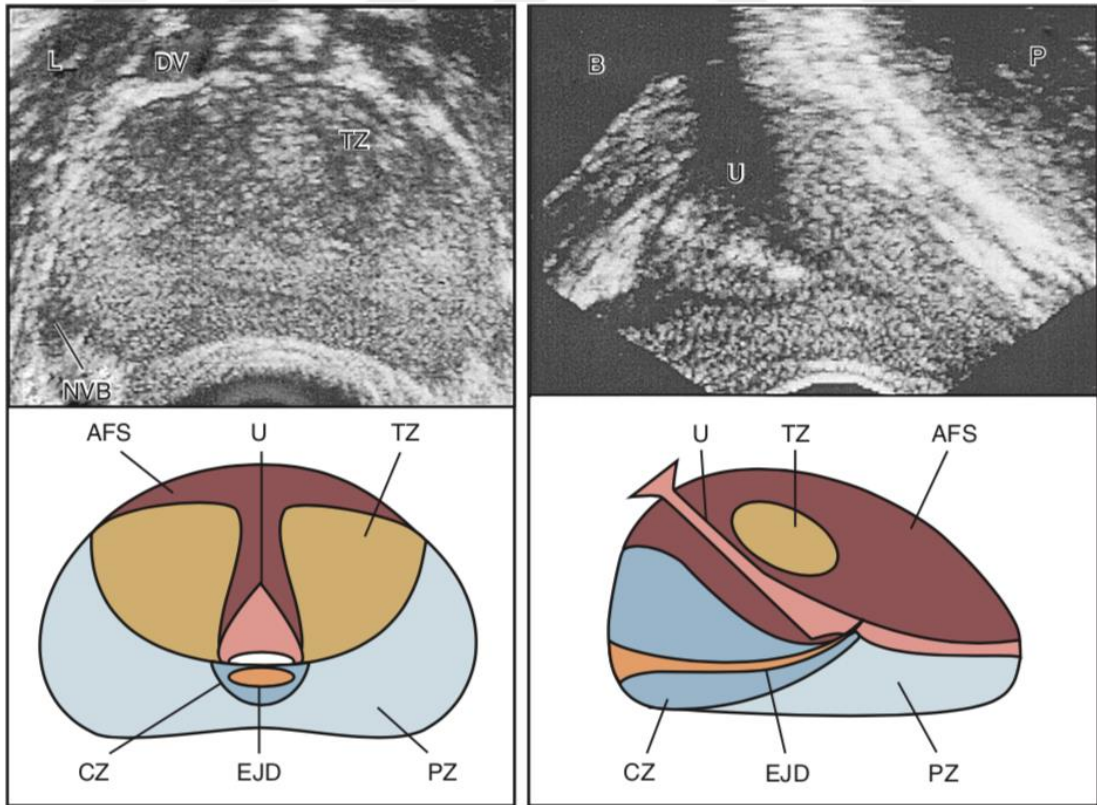
Prostat bezinin ultrason ile değerlendirilmesinin ardından 1989 yılında Hodge ve arkadaşları TRUS eşliğinde sistematik olarak sekstant biyopsi yöntemini tanımlamış ve bu yöntemin klinik kullanıma girmesinde önemli rol oynamışlardır. Ultrasonografinin diğer medikal görüntüleme tekniklerine göre çok sayıda avantajları vardır. Radyasyon kullanılmaması, tekrar kullanılabilir olması ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre maliyetinin düşük olması bu avantajların başlıcalarıdır. Prostat bezinin rektal duvara çok yakın olması nedeni ile TRUS için ideal bir yerleşime sahiptir. Prob başlığının yakın olması sebebi ile MRI ve BT'ye göre yüksek çözünürlük ve daha yüksek kalitede görüntülerin üretilmesi mümkündür. Ancak uzun öğrenme eğrisinin olması ve kullanıcı bağımlı olması dezavantajları arasında yer almaktadır. Günümüzde de TRUS prostat kanserine yönelik en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (Hodge ve ark., 1938).



Resim 9: Prostat biyopsisi için kullanılan ultrason cihazı örneği



Resim 10: Tru-cut otomatik biyopsi iğnesi örneği



Resim 11: Yaklaşık olarak verumontanum seviyesinden zonal anatomiye tarif eden prostatın ultrasonik görüntüsü ve diyagramı (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

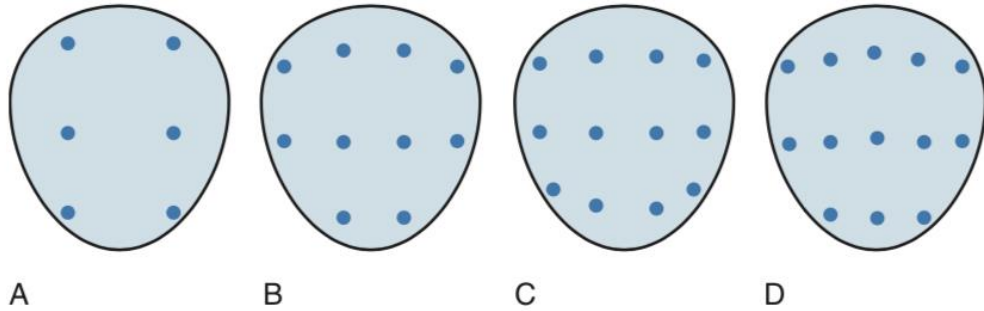
TRUS prostat biyopsisi, yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde prostat kanseri şüphesi varsa ve tedavi gerekecekse yapılmalıdır. Derweesh ve arkadaşları biyopsi endikasyonlarını şu şekilde sıralamışlardır;

- semptomatik prostat kanser şüphesi (kemik metastazı, kord basısı gibi),
- prostat kanseri için tarama yapılan 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan, 50 yaşın üzerinde asemptomatik hastalar;
- PSA düzeyine bakılmaksızın rektal muayenede prostatta asimetri veya nodül olması,
- PSA'nın yaştan bağımsız 4 ng/dl'den yüksek olması,
- 60 yaşın altında PSA 2,5 ng/dl'den yüksek olması,
- 40 yaşında PSA'nın 0,6 ng/dl'den yüksek olması,
- Artan PSA velositesi (yılda 0,75-1 ng/dl'den fazla artışı),
- İlk biyopsi öncesi PSA'sı 10 ng/dl altında olan hastalarda serbest PSA/PSA oranı %10'un altında ise,
- Semptomatik BPO'lu hastalarda girişim öncesi (cerrahi tedaviden veya 5 alfa redüktaz inhibitörü başlamadan),
- Sistoprostatektomi veya ortotopik üriner diversiyon öncesinde,
- Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) veya atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) tanısı sonrası izlem biyopsilerinde,
- Sekond-line tedavi öncesi başarısız radyoterapiyi göstermede önerilmektedir.

Biyopsinin kontraendike olduğu durumlar ise ciddi koagulopati, ağırlı anorektal durumlar, rektum tümörü, şiddetli immunsupresyon, akut prostatit ve son 6 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostatitlerdir. Biyopsi şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi nedenlerle tehlikeli olduğu durumlarda transrektal yerine transperineal yolla uygulanabilir (İzol ve Demir, 2011).

Gri skala, TRUS prostat görüntülemesinde kullanılan ve prostatın detaylı görüntülemesini sağlayan tekniktir. Ancak malignitelerin yaklaşık olarak %11-35'lik küçük bir bölümü gri skala TRUS'da görülebilir. Ayrıca görüntülenen hipoekoik lezyonların sadece %17-57'sinde malignite mevcuttur. Çalışmalarda prostat kanserinin %25,5 oranında hipoekoik lezyonda, %25,4 oranında da hipoekoik olmayan bir lezyonda olduğu belirtilmiştir. Kor başına kanser tespit oranları ise hipoekoik alanlar için %9,3, izoekoik alanlar içinde %10,4 olduğu tespit edilmiştir (Smeenge ve ark., 2012).

Prostat kanser tespitinde gri skala USG'nin düşük duyarlılık ve özgüllükler dikkate alındığında gri skala kılavuzluğunda alınan hedefe yönelik biyopsilerin değerinin olmadığı anlaşılmaktadır. Prostat kanserini yakalamada önemli olan sistematik biyopsi teknikleridir. Çalışmalarda sekstant biyopsi tekniği ile %15 ile %34 oranında prostat kanser tanısının atlandığı gösterilmiştir. İlk biyopside alınan sekstant biyopsi tekniği ile karşılaştırıldığında ise 12 kor alınan prostat biyopsilerinin %31 oranında prostat kanserini tespit etmede daha başarılı olduğu savunulmuştur. Bu çalışmalarda 18-24 kor alınan biyopsilerin ise 12 kor alınan biyopsilere göre bir üstünlüğü saptanmamıştır. Bu sebeple günümüzde rutin olarak 12 kor prostat biyopsisi uygulanmaktadır (Çömez ve ark., 2015).



Resim 12: Önceden rapor edilmiş çeşitli prostat biyopsi şemaları. A, 1989'da Hodge tarafından çizilen sextant biyopsi şeması. B, 2000'de Priesti tarafından tanımlanan 10-kor biyopsi şeması C: 2013'de Bjurlin tarafından tanımlanan ve Amerikan Üroloji Derneği tarafından da önerilen, 12-kor ya da double-sextant biyopsi şeması. D, Eskew tarafından tanımlanan 13-kor ya da 5-bölge biyopsi şeması. (Wein A. J., Kavoussi L. R., Partin A. W., Peters C. A. (2016). Campbell-Walsh Urology eleventh edition. Philadelphia: Elsevier)

2.2.2.4. Biyopsi Komplikasyonları:

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi güvenli bir işlem olarak kabul edilsede, bu işlem sonrasında ortaya bazı istenmeyen sonuçlar doğabilmektedir. Hastaların %90'ında TRUS biyopsi işlemine tolerans izlenmektedir ancak beraberinde bazı yan etki ve ciddi komplikasyonlar da izlenebilmektedir. En sık görülen işlem sonrası komplikasyonlar arasında hematüri, hematospermi, hematokezya, idrar retansiyonu gibi kendi kendini sınırlayabilen minör komplikasyonlar ile hayatı tehdit edici ve müdahale gerektiren idrar yolu enfeksiyonları ve sepsis gibi durumlar bulunmaktadır. Bu komplikasyonların oranı, çeşitli kaynaklara göre değişkenlik gösterse de günümüzde artan antibiyotik dirençleri, çoklu ilaç kullanımı ve artan yaşam süresi gibi nedenlerden dolayı giderek artış gösterip %20-50 arasında izlenmektedir (Bedir ve Kilciler, 2011).

2.2.2.4.1. Ağrı:

TRUS biyopsi kolay tolere edilebilir bir işlem olmasına karşın, kimi merkezlerde herhangi bir anestezi yönetimi uygulanmadan, bazı yerlerde ise analjezik, sedatif veya anestezi ajan kullanılarak yapılmaktadır. Hiçbir destekte bulunulmayan hastalarda ciddi oranda rahatsızlık ve ağrı şikayeti izlenebilmektedir. Çalışmalarda hastaların %36'sının işlem esnasında orta ya da şiddetli derecede ağrı hissettiklerini tespit etmişlerdir. Anestezi uygulanmayan hastaların, anestezi uygulanan hastalara göre 2 kat ağrı skorları daha yüksek ölçülmüştür (Atuğ ve ark., 2005). İşlem esnasında oluşan ağrı

proben rektumda ilerlemesi, anal sfinkteri zorlaması esnasında olmaktadır. İşlem öncesinde hem prostat bezinin son durumunu değerlendirmek hem de anal sfinkterde kısmi dilatasyona neden olup probun girişini kolaylaştırması için parmakla rektal muayene önerilmektedir. Prostat inflamasyonu varlığının saptanması durumunda biyopsinin antibiyotik ve antiinflamatuvar kullanıldıktan sonraya ertelenmesi hastanın rahatsızlık ve ağrı hissini azaltılmasına yardımcı olacaktır. Özellikle hemoroid, anal fissür, radyasyon, rektal inflamasyon gibi durumlarda lokal olarak lidokainli jel uygulanabilmektedir. İşlem esnasında ağrı hissine karşı, prostatik sinir blokajı lokal anestezi ile uygulanabilir. Ayrıca biyopsi işlemini uygularken, güven veren konuşmalar yapmak, uygulanacak işlemlerin açıklanması, işlem yapılan odanın sıcak ve konforlu olması hastanın daha rahat olmasını sağlar (Stefanova ve ark., 2019).

2.2.2.4.2. Kanama:

Kanama ve kanama ile ilişkili komplikasyonlar prostat biyopsisi sonrası en sık görülen komplikasyonlardandır. Kanama basit bir hematüriden başlayıp, hayatı tehdit eden ağır kanamalara kadar görülebilmektedir. Genellikle biyopsi sonrası kanamalar hayatı tehdit eden tarzda olmaz ve gözlem, hidrasyon gibi önerilerle takip edilip kendliğinden düzelir. Ortalama kanama süreleri 3-7 gün olarak bildirilmiştir. Ancak özellikle ileri derecede hemoroidleri olan, pelvik radyasyon, enfeksiyon ya da başka sebeplerle prostat inflamasyonu izlenen durumlar, günümüzde kuvvetli antikoagulanların kullanımı kanamayı arttırabilmektedir. Bu tip durumlarda parmakla ya da ultrason probu ile kompresyon uygulamak beraberinde uzun tampon ve gazların rektum içerisine yerleştirilmesi veya foley bir sondayı rektuma yerleştirip balonunun şişirilmesi ile müdahale edilebilir. Kanamanın durmadığı durumlarda uzun portegüler, keskin olmayan iğneler ile kanama alanı tespit edilmeye çalışılıp emilebilen suturler ile dikiş atmak gerekebilir. Suture atılmayan bölgelerde endoklip kullanımı da diğer bir alternatif yöntem olduğu bildirilmiştir (Katsinelos ve ark., 2009). Hematospermi oranı ise %1 ile %40 arasında değişkenlik göstermektedir ve 1 ayda yakın sürebildikleri bildirilmiştir. Özellikle kanama ihtimali ve oluşabilecek anksiyete durumlarını önlemek amacı ile hastalar detaylı şekilde bilgilendirilmeli ve bu durumlarda yakın izlemde bulunulmalıdır.

2.2.2.4.3. Vazovagal Epizodlar

Bu komplikasyonlar genellikle ya rektumdaki distansiyon sonucu ya da anksiyete sonucu ortaya çıkmaktadır. Distansiyon sonucu gastrointestinal kan damarlarında vazodilatasyon meydana gelmektedir ve bunun sonucu olarak da beyine giden kan akımında göreceli olarak azalma izlenir. Bu epizodlarda genellikle sistolik tansiyon değeri 90 mmHg'nın altında izlenir ve terleme, bradikardi gibi vagal semptomlar izlenebilir. Bu durumda serebral kan akımını arttırmak için hastaya trendelenburg pozisyonu verilebilir ve aynı zamanda da intravenöz sıvı desteğinde bulunulmalıdır. Bu sebeple biyopsi yapılan ortamda damar yolu açılması için kullanılan malzemeler destek mayiler bulundurulmalı ve anksiyeteyi önleme amacı ile rahat ve huzurlu ortam sağlanmalıdır. İşlem öncesinde bazı merkezlerde hastaya yapılan barsak temizliği ve uzun süreli açlık da hastada hipoglisemiye neden olacağından hipoglisemi kaynaklı vazovagal refleks de akılda bulundurulmalıdır (Kilciler ve ark. 2008).

2.2.2.4.4. Üriner Retansiyon

Prostat biyopsisi sonrası üriner retansiyon riski özellikle işlem öncesinde büyük prostatı olan hastalar ve ciddi alt üriner sistem semptomları olan hastalarda daha yüksek izlenebilmektedir. Çalışmalarda akut üriner retansiyon oranı %0,6-2,3 arasında değişkenlik gösterip hastaların az bir kısmında rastlanmaktadır ve acil kateterizasyon gerektirmektedir (Bodakçi ve ark., 2012).

2.2.2.4.5. Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon TRUS prostat biyopsisi sonrası nadir de olsa görülmektedir ancak biyopsi ile eretil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi saptayan birçok çalışma olmasına rağmen kesin mekanizmalar üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır. Eretil disfonksiyon biyopsi sonrasında erken zamanda görülüp, sıklıkla da zamanla iyileşmektedir. Biyopsi öncesinde uygulanan periprostatik sinir blokajı nedeni ile

nörovasküler demette meydana gelen hematoma ve ödem erektil disfonksiyon oluşumunda en önemli risk faktörleri olarak görülmektedir. Ayrıca prostat kanseri taraması için yapılan bir işlemin oluşturduğu anksiyete, hematüri ve hematospermi gibi canı sıkıcı semptomların oluşturduğu psikolojik etkinin erektil disfonksiyon gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle bu semptomların biyopsi sonrası ilk 1 ay içerisinde görüldüğü, şikayetlerin 1. aydan sonra düzelmeye başladığı ve 6. aya kadar eski seviyelerine geri döndüğü izlenmektedir (Hazar ve Çilesiz, 2018).

2.2.2.4.6. Enfeksiyon

Prostat biyopsisi sonrası gelişen en ciddi komplikasyon olarak enfeksiyon gelişimi ve sonrasında görülebilen bakteriyel sepsis gösterilmektedir. Uygulanan rutin antibiyotik profilaksilerine rağmen günümüzde artan çoklu ilaç kullanımı ve buna bağlı gelişen antibiyotik dirençleri nedeni ile artık TRUS biyopsi işlemi sonrası daha sık enfeksiyon ve sepsis vakası izlenmektedir. Özellikle gelişebilecek enfeksiyöz bir komplikasyondan dolayı biyopsi sonrası hastalar ciddi mortalite ve morbiditeden korumak için iyi bilgilendirmeli ve yakın takip edilmelidir. Ateş, dizüri, irritatif şikayetler, üşüme, titreme ve diğer olabilecek enfeksiyon bulguları varlığında hastaların mutlaka erken kontrole gelmeleri tavsiye edilmeli ve tanı anında alınacak idrar kültürü gibi tanısal testler sonrası başlanacak profilaktik antibiyotikler ile de hasta korumaya alınmalıdır.

İşlem sonrası gelişebilecek enfektif komplikasyonları önlemek için uygulanan rutin antibiyotik profilaksisine rağmen, TRUS prostat biyopsisi sonrası hastalarda %20-53 oranında bakteriyemi tespit edilmektedir. Bakteriyemi klinik önemli veya önemsiz olabilir ancak %16-73 gibi değişen oranlarda klinik önem arz edebilmektedir (Rodriguez ve Terris, 2000). Genellikle bakteriyemi klinik önemsiz veya kendini sınırlandıran şekilde olur ve sıklıkla ileri inceleme yapılmadığı için tespit edilemez. Klinik oluşturan ve sepsis gibi sonuçlar doğuran veya ölümlü sonuçlanan vakalardan alınan kültür örneklerinde bu olaya en sık neden olarak bakterinin *Escherichia coli* olduğu bildirilmiştir. *Escherichia coli*'yi enterekok, klebsiella, bakteriodies, klostiridium türleri ve diğer ajanlar takip etmektedir ve bu bakterin kaynağı olarak

öncelikle rektal flora gösterilmektedir. Uygulanan antibiyotik profilaksisindeki amaç ise işlem sonrası enfeksiyon oranını azaltmaktır. Günümüzde antibiyotik profilaksileri ile enfeksiyon oranları ciddi derecede düşük durumda tutulmaya çalışılmaktadır. Ancak ciddi profilaksilere rağmen özellikle çoklu antibiyotik dirençli enterobacteriaceae türleri nedeni ile enfeksiyon oranlarında son zamanlarda artış izlenmekte ve ölümcül sepsis vakaları görülmektedir. Günümüzde rutin profilakside komplike olmayan vakalarda fluorokinolonlar kullanılmaktadır. Ek olarak protez veya kalp kapakçık problemleri olan hastalarda amipisilin ve gentamisin kombinasyonları, eğer penisilin allerjisi varsa ampisilin yerine vankomisin önerilmektedir. Bazı çalışmalarda da anaerob ajanlar için profilaksiye metronidazol de eklenmesi yönünde önerilerde bulunulmuştur (Rodriguez ve Terris, 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/255 numaralı karar ile onay alındıktan sonra başlandı.

Bu çalışmaya Ocak 2018-Eylül 2020 yılları arasında Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve prostat biyopsi işlemi planlanan 140 hasta dahil edildi.

Seçilen vakalarda bir hasta grubuna rutin antibiyotik profilaksisi verilerek prostat biyopsi işlemi planlanırken, diğer grupta ise işlem öncesinde rektal swap ile rektal sürüntü alınıp kültür sonucu ve antibiyogram elde edildi. Profilaksi işlemi sürüntü alınan grupta duyarlı olduğu antibiyotik ajana göre diğer grupta ise rutine uygun olarak siprofloklasin ile yapıldı. Ardından her iki gruba da prostat biyopsi işlemi uygulandı. İşlem sonrası hastalar komplikasyonlar açısından değerlendirilip karşılaştırıldı.

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya prostat biyopsi endikasyonu koyulmuş ve biyopsi işlemi uygulanması kararlaştırılmış 140 adet hasta dahil edildi. Prostat biyopsisi kararı verilirken kullanılan kriterlere; üroloji polikliniğine başvuran ve 40 yaş üzeri erkek hasta grubunda, prostat kanseri taraması için gelen hastalar, yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olup ve PSA değeri yüksek olan hastalar, parmakla rektal muayenede prostat kanseri açısından şüpheli bulgusu olan hastalar dahil edildi.

Dışlama kriteri olarak; 40 yaş altındaki erkek hastalar, 10 yılın altında yaşam beklentisi olan hastalar, kolon kanseri gibi nedenler ile cerrahi geçiren, kolostomi takılan veya rektal anomalisi olması gibi barsak içeriği ve rektal florası etkilenebilecek hastalar, aktif üriner sistem enfeksiyonu gibi enfektif sonuçları etkileyebilecek patolojileri olan hastalar kabul edildi ve çalışmaya alınmadı.

Seçilen hastalar önceden randomizasyonla belirlenmiş 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: Rektal sürüntü sonrası hedefe yönelik antibiyotik ile profilaksi uygulanan grup (69 kişi).

Grup 2: Siprofloksasin ile rutin antibiyotik profilaksisi uygulanan grup (71 kişi).

3.2. Rektal sürüntü alımı ve antibiyogram çalışması

Hastalardan rektal sürüntü alınırken güvenli ve huzurlu bir ortamda öncelikle diz-dirsek pozisyonu verilip, üzerine steril katajel uygulaması yapılan eküvyon anal kanaldan en az 2,5 cm ilerletilip, her iki yöne de anal kritpler de örnek alabilmek için 360 derece içerde rotasyon yaptırılarak alınmıştır. Tüm örnekler en fazla 15 ile 30 dakika arasında oda sıcaklığında taşınıp, en geç 2 saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Hastalardan uygun şartlarda alınan örnekler, %5 koyun kanlı agar (Salubris, İstanbul, Türkiye) ve “eosin methylene blue” agar (Salubris, İstanbul, Türkiye) besiyerlerinin yüzeyine inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları 37°C’lik inkübatörde 18-24 saat aerob ortamda inkübe edilmiş ve üremesi olan kültürler incelemeye alınmıştır. Elde edilen izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2 Compact (bioMerièux, Marcy l’Etoile, Fransa) sistemi ile çalışılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Kalite kontrol amacıyla standart suş olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

3.3. İşlem hazırlığı ve uygulama

Prostat biyopsi kararı verilen tüm hastalarda işlemin gerekliliği, nasıl yapılacağı, komplikasyonları anlatılıp işlem için onam alındıktan sonra hastalar önceden randomizasyona göre belirlenen sıralama ile 2 gruptan birine alındı. Antibiyotik profilaksisi işlemden 2 saat önce rutin ya da hedefe yönelik olacak şekilde yapıldı. Rektal yolla uygulanacak biyopsi işlemi için herhangi bir barsak hazırlığı

yapılmadı. Ardından transrektal ultrasonografi eşliğinde rektuma giriş yapıldı. İşlem sırasında lokal anestezi amacı ile periprostatik sinir blokajı lidokain hidroklorür ile her iki taraf sinir demetine uygun şekilde yapıldı. Ardından 18 gauge biyopsi iğnesi ile girişim yapıp 12 kadran standart prostat biyopsisi uygulandı. Hastalara 12. saatte ikinci doz antibiyotikleri uygulandı.

3.4. Hastaların takibi ve değerlendirilmesi

Prostat biyopsi işlemi sonrasında 24 saati kapsaması amacı ile 2. doz antibiyoterapisi uygulanan, kendisini iyi hisseden ve ateş, halsizlik, bulantı, kusma gibi sistemik şikayetleri olmayan, idrarını yapabilen hastalar taburcu edildi. Taburculuk sonrasında hastalar ile 10. ve 30. günlerde iletişime geçilip, poliklinikte değerlendirildi. Ayrıca olağan dışı herhangi bir şikayeti olan hastaların bu süreleri beklemeden polikliniğimiz ya da acil servisimize başvurması söylendi. Acil başvurular dışında rutin olarak her hastada işlem sonrasındaki enfektif komplikasyonlar ile ilgili olabilecek şikayetler araştırıldı. Ateş, bulantı, kusma, sepsis, hematüri, dizüri, idrar alışkanlıklarında değişim gibi komplikasyonlar ve bunların gelişme süreleri sorgulanıp, gelişen bu sorunlar ile ilgili yapılan müdahaleler de kaydedildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin öncelikle frekans analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenler için kontrol ve vaka grupları Student t-testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla çapraz tablolar hazırlanmış ve iki-yönlü ki-kare testi (two-way chi-square test) yapılmıştır. Ki-kare testlerinde beklenen frekanslar <5 ise Pearson ki-kare değeri (χ^2) yerine Likelihood ratio ki-kare değeri ($LR\chi^2$) hesaplanmıştır. Hesaplamalarda ve yorumlamalarda istatistik önem düzeyi %5 olarak dikkate alınmıştır. Tüm hesaplamalar SPSS v26 (IBM corp, Chicago, IL, USA) programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya prostat biyopsisi öncesi rektal swap ile sürüntü alınıp sonrası çalışılan antibiyogram sonucuna göre hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi alan 69 rektal sürüntü grubu hastası ile prostat biyopsisi öncesi rutin siprofloksasin profilaksisi alan 71 hastadan oluşan kontrol grubu ile toplam 140 hasta dahil edildi.

Yaş ortalaması rektal sürüntü grubu için 65.3 ± 7 yıl, kontrol grubu için 65.9 ± 6.5 yıl olarak saptandı ($p=0.575$). Rektal sürüntü grubundaki hastaların kilo ve bel çevresi ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Benzer şekilde BMI ortalaması rektal sürüntü grubunda 28.7 kg/m^2 hesaplanıp, kontrol grubunda ise 26.5 kg/m^2 hesaplandı ve anlamlı olarak rektal sürüntü grubunda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Rektal sürüntü grubunda sigara kullanımı 38 (%55.1) hesaplanıp göreceli olarak kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p=0.338$). Alkol kullanımı ise rektal sürüntü grubunda 25 (%36.2) hesaplanıp kontrol grubuna göre göreceli olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.389$). Sürekli değişkenler ile birlikte sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları bakımından kontrol ve vaka gruplarının karşılaştırılması ve sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Gruplar	Rektal sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
Yaş (yıl) (mean ± SD)	65.3±7	65.9±6.5	0.575
Kilo (kg)	84.1	77.4	0.001**
BMI (kg /m ²)	28.7	26.5	0.000***
Bel çevresi (cm)	99.37	93.44	0.001**
Sigara kullanımı (n) %	38(%55.1)	41(%57.7)	0.338
Alkol kullanımı (n) %	25(%36.2)	19(%26.8)	0.389

** : (p<0.01), *** : (p<0.001).

Tablo 1: Grupların demografik verileri ile sigara ve alkol alışkanlıkları

Gruplar kan grupları, antijenik yapıları ve Rh faktör açısından da karşılaştırıldı. Her iki grup için kan grubu (p=0.464) ve Rh faktör (p=0.511) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Kan grupları ve gruplara göre dağılımı tablo 2’de özetlenmiştir.

Gruplar	Rektal sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
A Kan Grubu	26(%37.7)	16(%22.5)	
B Kan Grubu	6(%8.7)	9(%12.7)	0.464
AB Kan Grubu	6(%8.7)	7(%9.9)	
0 Kan Grubu	16(%23.2)	19(%26.8)	
Rh Faktör			
Rh (+)	50(%72.5)	44(%61.9)	0.511
Rh (-)	7(%10.1)	4(%5.6)	

* : (p< 0.05).

Tablo 2: Gruplara göre kan grubu ve Rh faktör durumu

Rektal sürüntü ve kontrol grupları ek hastalıklar ve sistemik hastalıkların birlikte bulunma durumları açısından incelendiğinde; diabetes mellitus, hipertansiyon, astım ve koah, kalp yetmezliği, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar açısından aralarında anlamlı farklılık görülmedi. Sistemik hastalıkların aynı hastada bir ve daha fazla sayıda bulunması durumu incelendiğinde yine rektal sürüntü ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,337). Sistemik hastalıkların varlığı ve hastalıkların birlikte bulunma oranlarının dağılımı tablo 3’de özetlenmiştir.

Gruplar	Rektal sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	P-değeri
Diabetes Mellitus	15(%21.7)	15 (%21.1)	0.850
Ek hastalıklar			
Hipertansiyon	38(%55.1)	33(%46.5)	0.212
Astım, KOAH	9(%13.0)	4(%5.6)	0.178
Kalp Yetmezliği	15(%21.7)	20(%28.2)	0.232
Nörolojik	4(%5.8)	9(%12.7)	0.115
Psikiyatrik	4(%5.8)	10(%14.1)	0.069
Hastalıkların birlikte bulunma durumu			
1	24(%34.8)	24(%33.8)	
2	19(%27.5)	21(%29.6)	0.337
3	6(%8.7)	9(%12.7)	

*: (p< 0.05).

Tablo 3: Sistemik hastalıklar ve hastalıkların birlikte bulunma oranları

Rektal sürüntü grubunda hastalardan alınan sürüntü kültürleri sonucunda en sık üreyen etkeninin 58 hastada (%84.1) *Escherichia coli* olduğu görüldü. İkinci sırada 6 hastada (%8.7) enterebakter üremesi izlendi. 3 hastada (%4.3) klebsiella, 2 hastada

(%2.9) ise pseudomonas üremesi oldu. Ajanların antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik ajanlara duyarlı ve dirençli olma durumları tablo 5'te özetlenmiştir. Antibiyogram sonuçlarına göre en sık kullanılan hedefe yönelik antibiyotik ajanın 26 hastada (%37,7) seftriakson olduğu saptandı. Ardından 15'er hastada gentamisin (%21,7) ve siprofloksasin (%21,7) kullanıldı. 11 hastada (%15.9) amikasin, 2 hastada da (%2.9) seftazidim kullanıldı.

Hastalarda biyopsi sonrası komplikasyon oranları gruplara ve komplikasyon türüne göre bakıldığında genel komplikasyon oranı rektal sürüntü grubunda 21 (%30.4) kişide hesaplanırken, kontrol grubunda 39 (%54.9) kişide hesaplandı ve istatistiki olarak kontrol grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.015$). Rektal sürüntü grubundaki 21 kişiden 18'inde (%26.1) minor komplikasyon, 3 (%4.3) kişide ise major komplikasyon izlendi. Komplikasyonların dağılımında kontrol grubunda minor komplikasyon 32 (%45.1) kişide, major komplikasyon ise 7 (%9.9) kişide izlenmiş olup rektal sürüntü grubuna göre istatistiki olarak yüksek hesaplanmıştır ($p=0.012$). Komplikasyonların izlenme süreleri karşılaştırıldığında rektal sürüntü grubunda komplikasyon görülme süresi ortalama 3.29 ± 8.06 gün izlenmiş olup, kontrol grubunda 4.92 ± 7.56 gün izlenmiştir ($p=0.221$). Rektal sürüntü grubunda komplikasyonları ilk 1-7 gün devam eden kişi sayısı 12 iken, kontrol grubunda 18 bulunmuştur. 8-30 gün arası komplikasyon görülen kişi sayıları ise rektal sürüntü grubunda 9 kontrol grubunda 21 olarak saptanmış ve göreceli olarak kontrol grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0.182$).

Biyopsi sonrası gelişen minor komplikasyon oranları değerlendirildiğinde, hematüri şikayeti rektal sürüntü grubunda 9 (%13.0) kişide kontrol grubunda 28 (%39.4) kişide izlendi ($p=0.001$). Hematospermi oranları ise rektal sürüntü grubunda 3 (%4.3) iken kontrol grubunda 15 (%21.1) kişide görüldü ($p=0.003$). Rektal sürüntü grubunda hem hematüri hem de hematospermi komplikasyonları anlamlı olarak düşük bulundu. Hematüri ve hematospermi ile başvuran kişilerde irrigasyon ihtiyacı rektal sürüntü grubunda 1 (%1.4) kişide, kontrol grubunda 4 (%5.6) kişide gelişti ($p=0.167$).

Alt üriner sistem şikayetleri açısından hastalar değerlendirildiğinde kontrol grubunda 21 (%29.6) kişide izlenirken rektal sürüntü grubunda 15 (%21.7) kişide izlendi ($p=0.289$). Bu şikayetlerle başvuran hastalarda üriner retansiyon gelişip sonda ihtiyacının doğma oranları rektal sürüntü grubunda 2 (%2.9) kişide, kontrol grubunda

4 (%5.6) kişide izlendi (p=0.420). Tüm bu sebepler nedeni ile acil servis başvuru oranlarına bakıldığında rektal sürüntü grubunda acil servise başvuran kişi sayısı 14 (%20.3) olup, kontrol grubunda 7 (%9.9) kişi olduğu saptandı.

Her iki grup enfektif komplikasyonlar açısından incelendiğinde prostat biyopsisi sonrası hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi alan rektal sürüntü grubunda ateş (>38.5°C) görülen hasta sayısı 3 (%4.3) kişi olup, rutin siprofloksasin alan kontrol grubunda 10 (%14.1) kişi olarak saptandı. Ateş izlenme oranı rektal sürüntü grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.047). Rektal sürüntü grubunda biyopsi sonrası akut prostatit tanısı koyulan kişi sayısı 3 (%4.3) iken kontrol grubunda 10 (%14.1) hasta ya tanı koyuldu. Rektal sürüntü grubunda prostatit oranı anlamlı düşük izlendi (p=0.047). Hastalarda bakteriyemi ve sepsis saptanma oranına bakıldığında rektal sürüntü grubunda 3 (%4.3) hastada izlenirken, kontrol grubunda 7 (%9.9) hastada izlendi. Bakteriyemi ve sepsis görülme oranı kontrol grubunda istatistiki olarak yüksek bulundu (p=0.012). Enfeksiyon ilişkili semptomlara bakıldığında rektal sürüntü grubunda 4 (%5.8) kişide bulantı, 2 (%2.9) kişide kusma izlenirken, kontrol grubunda 10 (%14.1) kişide bulantı, 5 (%7.0) kişide kusma şikayetleri izlendi. Kontrol grubunda bulantı (p=0.102) ve kusma (p=0.253) şikayetleri göreceli olarak yüksek izlendi. Hastalarda daha nonspesifik bir semptom olan dizüri şikayeti incelendiğinde, rektal sürüntü grubunda 11 (%15.9) hastada izlenirken, kontrol grubunda 22 (%31.0) hastada izlendi. Rektal sürüntü grubunda dizüri şikayetinın anlamlı olarak daha düşük izlendiği görüldü (p=0.036).

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri son yıllarda dünyada kansere bağlı ölüm oranında %23'lük önemli bir oran ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Balcı ve ark., 2015). Bu nedenle mevcut avantajlı tarama testleri ve yardımcı görüntüleme teknikleri ile giderek günümüzde prostat biyopsisi yapılma sıklığı artmaktadır. Bunun en önemli göstergelerinden biri olarak Amerika'da yılda 553,000 ile 992,000 arasında prostat biyopsisi yapıldığının tahmin edilmesi gösterilebilir (Sieber ve ark., 2007). Amerika ve Avrupa'da ise yılda toplam 2 milyondan daha fazla prostat biyopsisi prosedürü uygulandığı bilinmektedir (Zembower ve ark., 2017). Dünyada prostat kanserinin gittikçe artan önemi ve prostat biyopsisi sayısının giderek artması da biyopsi işlemi ile ilgili işlem hazırlığı, yapılışı ve işlem sonrası komplikasyonların yönetimini daha tartışılır hale getirmiştir. Halen günümüzde prostat biyopsi öncesi hazırlık, işlem esnasında uygulama tekniği ve kullanılacak ekipman ve işlem sonrası komplikasyon yönetimi tartışma halindedir. Özellikle işlem sonrası enfektif komplikasyonlar günümüzde artan biyopsi sayısı ile birlikte yeniden gündeme gelmektedir. Mevcut son Avrupa Üroloji Derneği üroloji kılavuzlarında ve ilgili referans kaynaklarında bu konu ile ilgili artan kinolon direncinin işlem sonrası enfektif komplikasyonları olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir. Bazı ülkerde TMP-SMX ve siprofloksasin direncinin giderek yaygınlaştığı ve bu iki sık kullanılan profilaktik antibiyotik grubunun artık rutin profilakside yerinin tartışılır halde olduğu bildirilmektedir (Roberts ve ark., 2017). Yine kılavuzda rektal sürüntü ile hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi konusunda ise hastalarda rektal florada ciddi antibiyotik direnci şüphesi var ise önerilebilir denilmektedir (Roberts ve ark., 2017). Ancak halen hedefe yönelik antibiyotik profilaksisine yönelik kapsamlı bir çalışmanın literatürde eksikliği hissedilmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonları önlemeye yönelik çalışmaların ya retrospektif ya da sınırlı ajanlar arasında yapıldığını görmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda hastaları önceden hazırladığımız randomizyona göre gruplayıp prospektif olarak biyopsi sonrası 30 gün takip ettik. Hastalar arasında enfektif komplikasyonları önlemek amacıyla hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin etkisini araştırmaya çalıştık. Prostat biyopsi işlemi öncesi rektal swapla alınan sürüntü

sonucuna göre uygulanan antibiyotik profilaksisinin, rutin uygulanan siprofloksasin profilaksisine göre enfektif komplikasyonlar üzerine etkisini inceledik. Çalışma sonucunda hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi verilen grupta görülen toplam komplikasyon oranı %30.4 (21 hasta) oranında izlenir iken, rutin siprofloksasin profilaksisi uygulanan grupta %54.9 (39 hasta) oranında izlendi ($p=0.015$). Enfektif komplikasyonları majör ve minör komplikasyon olarak ayırdığımızda ise majör komplikasyonlar hedefe yönelik profilaksi grubunda %4.3 (3 hasta) iken, kontrol grubunda %9.9 (7 hasta) olarak izlenmiş ve anlamlı derecede hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi alan grupta düşük izlenmiştir ($p=0.012$).

Prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonların sıklığı son yıllarda önemini yeniden kazanmaktadır. Yapılan yayınlar göz önüne alındığında prostat biyopsisi sonrası hastanelerin acil servis birimine başvuru oranı %6'lara varacak oranda giderek artış göstermektedir (Womble ve ark., 2014). Bu başvuruların önemli nedenleri arasında işlem sonrası ateş ve sepsis yer almaktadır. Ayrıca bu nedenlere bağlı olarak da hastaneye yatış oranlarının da %4'ten daha fazla olduğu bilinmektedir (Pilatz ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda hastane acil servisine başvuru oranları rektal sürüntü grubunda %20.3, kontrol grubunda %9.9 olarak, hastaneye yatış oranı ise rektal sürüntü grubunda %4.3, kontrol grubunda %14.1 olarak saptanmıştır. Hastalarda ateş ve sepsis tanısı koyulurken, biyopsi sonrası ateş ve buna bağlı sistemik inflamatuvar sendrom klasik olarak biyopsiden sonraki 2 hafta içinde vücut ısısının 38.3°C (100°F) veya daha yüksek bir değerde olması ya da yine biyopsi sonrası 2 hafta içinde kan kültüründe anlamlı bakteri üremesi olarak baz alınmıştır (Lee ve ark., 2016).

Hastalarda biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlardan sorumlu bakterilerin kaynağı olarak da rektal flora gösterilmektedir ve özellikle çoklu antibiyotik dirençli bakteriler olarak son dönemde önem kazanmaktadır (Waganlehner ve ark., 2014). Bazı hasta gruplarında ise biyopsi sonrası enfektif komplikasyon geliştirme açısından potansiyel olarak daha riskli kabul edilmektedir. Örneğin, prostat volümü 75 ml ve daha üzeri olanlar, diyabetes mellitus hastaları, önceden steroid tedavisi almış olan hastalar, şiddetli dizürisi olan (Uluslararası Prostat Semptom Skoru ≥ 20 , pik akım hızı ≤ 12 mL/sn, işeme sonrası rezidüel volüm ≥ 100 mL) hastalar ve altta immun yetmezlik

durumu oluşturan patolojileri olan hastalar normal gruba göre daha yüksek risk taşımaktadır (Togo ve Yamamoto, 2017). Bizim hasta grubuna bakıldığında yaş ortalaması hedefe yönelik profilaksi verilen çalışma grubunda 65.3 ± 7 , rutin antibiyotik profilaksisi verilen kontrol grubunda 65.9 ± 6.5 olarak saptandı ($p=0,575$). Rektal sürüntü grubunun kilo ortalaması 84.1 kg iken kontrol grubunda 77.4 kg saptandı ve anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0.001$). Bel çevresi uzunluğu da rektal sürüntü grubunda 99.37 cm kontrol grubunda 93.44 cm ölçüldü ve kontrol grubuna göre anlamlı geniş saptandı ($p=0.001$). Rektal sürüntü grubunda vücut kitle indeksi 28.7 kg/m² hesaplanırken kontrol grubunda 26.5 kg/m² olarak hesaplandı ve yine rektal sürüntü grubunda anlamlı yüksek hesaplandı ($p<0,001$). Kilo, bel çevresi ve vücut kitle indeksi gibi genel sağlık durumu hakkında önemli bilgiler veren parametrelerin rektal sürüntü grubunda daha yüksek çıkması ve buna rağmen gelişen enfektif komplikasyonların bu grupta daha az görülmesi, hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi sonuçlarının önemini daha da yüksek kıldığını düşünmekteyiz.

Alkol kullanım alışkanlığına iki grup arasında bakıldığında rektal sürüntü grubunda kullanım oranı %36.2, kontrol grubunda %26.8 olarak görüldü ($p=0,389$). Sigara kullanımına bakıldığında ise rektal sürüntü grubunda kullanım oranı %55.1, kontrol grubunda %57.8 olarak saptandı ($p=0,338$). Sistemik inflamasyona yatkınlık bakımından kan grubu Rh faktörün yatkınlığı günümüzde bazı çalışmalarda belirtilmektedir. Bizim her 2 gruba bakıldığında kan grupları ve Rh faktör açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sistemik hastalıklar ve dağılımı açısından 2 grup incelendiğinde diyabet tanısı almış ve ilaç kullanan hasta sayısı rektal sürüntü grubunda 15 (%22.7) kişi olup, kontrol grubunda 15 (%21.1) kişi olarak saptandı arada istatistiki anlamlı fark yoktu ($p=0.850$). Rektal sürüntü grubun da hipertansiyon tanısı almış ve ilaç kullanan hasta sayısı 38 (%55.1) kontrol grubunda 33 (%46.5) saptandı ($p=0.212$). Astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı, kardiyak problemler, nörojenik ve psikiyatrik sorunlar açısından da her iki grup arasında biyopsi sonrası enfeksiyon gelişimi açısından farklılık saptanmadı ve homojen bir dağılım izlendi. Kronik hastalıkların birlikte bulunma durumu açısından bakıldığında rektal sürüntü ve kontrol grubunda en fazla tek kronik hastalığı olan hasta mevcuttu. 2 kronik hastalığı birlikte taşıma durumu

rektal sürüntü grubunda 19 hastada mevcutken kontrol grubunda 21 hastada mevcuttu. Kronik hastalıkların birlikte bulunma dağılımlarına bakıldığında her iki grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmadı ($p=0,337$). İki grup arasında demografik veriler, alkol ve sigara gibi madde alışkanlıkları ve kronik hastalıkların dağılımı açısından genellikle homojen dağılım izlendi ve çalışma sonucu etkileyebilecek anlamlı fark görülmedi. Kimi yazarlar ve son güncel Avrupa Üroloji kılavuzunda hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin riskli gruplarda sadece yapılmasını, normal hasta grubunda rutin profilaksiye devam edilmesini önermektedir (Loeb ve ark., 2013). Ancak bu şekilde yaklaşımda da genellikle ileri yaş ve eşlik eden ek hastalığı sık olan hasta grubunda standart bir yaklaşımı oldukça zor hale getirmektedir. Beraberinde literatüre bakıldığında antibiyotik profilaksisi ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Çünkü uygun antibiyotik profilaksisi kullanan ve kullanmayan, ardından prostat biyopsisi yapılan hastalar prospektif randomize çalışmalar ile halen uygun şekilde karşılaştırılmamıştır. Bununla birlikte hastanın yaşı, dizüri ve idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, PSA değeri, önceki biyopsi sayıları, obstruktif işeme semptomları, prostat volümü, kanser varlığı, işlem öncesi kan kültüründe üreme olması gibi parametrelerle komplikasyon gelişmesi arasında ilişki olduğunu savunan yazılar olmakla birlikte bu sonuçlara aykırı sonuçlar elde eden makaleler literatürde mevcuttur (Pilatze ve ark., 2019). Genellikle profilaktik antibiyotik uygulamaları ürologlar tarafından biyopsi öncesinde veya sonrasında rutin olarak uygulanmakta ve ortaya çıkan komplikasyonlardan sonra hedefe yönelik müdahalelerde bulunmaktadır.

Günümüzde uygunsuz veya lüzum hali dışında antibiyotik kullanımı, hastanın kendisi kullanmasa dahi etrafında çok sayıda antibiyotik kullanan kişilerle birlikte yaşaması önemli bir sorun haline gelmiştir (Singh ve ark., 2017). Son dönemde bakteri suşlarının kendi aralarında yayılan antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özellikleri gibi nedenlerden dolayı prostat biyopsisinde profilaksi amaçlı kullanılan kinolon grubu antibiyotiklere karşı ciddi direnç gelişimi olduğu bilinmektedir (Cussans ve ark., 2016). Özellikle PSA yüksekliğine karşı altta yatan enfektif bir sebep olmadan rutin bir antibiyotik profilaksisi kullanılması bu konuda ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Son Avrupa Üroloji kılavuzunda PSA yüksekliğine rutin antibiyoterapi başlanıp sonrasında tekrar PSA bakılması önerilmemektedir (Roberts ve ark., 2017). Bu sebeplerden dolayı rutin olarak profilaksi uygulanması ile birlikte ortaya ciddi komplikasyonlar çıkması

sonrasında hem uzun süreli antibiyotik kullanımı hem de ortaya çıkan komplikasyonların düzeltilebilmesi için ek maliyetler gerekli olduğu görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda ortalama PSA yüksekliği süresi hedefe yönelik profilaksi grubunda 13.31±21.1 ay kontrol grubunda 17.8±21.1 ay olarak hesaplandı ve arada istatistiki olarak fark saptanmadı (p=0,119). Her iki grupta ortalama PSA değeri ve bu gruplarda ilk PSA yüksekliğinden biyopsi zamanına kadar geçen süre tablo 4'te özetlenmiştir.

Gruplar	Rektal sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
PSA yüksekliği süresi (ay) (mean ± SD)	13.31±21.1	17.8±21.1	0.199
PSA değeri	26.03	20.65	0.710

*: (p< 0.05).

Tablo 4: Gruplara göre PSA yüksekliği zamanı ve ortalama PSA değeri

Gruplarda biyopsi yapılncaya kadar geçen PSA yüksekliği süresinin sebebi bazı hastalarda önceden 1 veya 2 kez biyopsi yapılmasıdır. Tekrarlayan biyopsi sayısı toplamda 24 kişide saptanmıştır. Her iki grupta da eşit şekilde dağılmıştır. Rektal sürüntü grubunda 11 hastaya daha önce 1 defa, 1 hastaya da daha önce 2 defa prostat biyopsisi uygulanmıştır. Aynı şekilde kontrol grubunda da 11 hastaya daha önce 1 defa, 1 hastaya da daha önce 2 defa prostat biyopsisi uygulanmıştır. Komplikasyonlara göre mükerrer biyopsi yaptıran hastalara bakıldığında; daha önce 1 defa prostat biyopsisi yaptıran hastalarda, rektal sürüntü grubunda 1 hasta da majör komplikasyon saptanmış, kontrol grubunda da aynı şekilde 1 hasta da majör komplikasyon saptanmıştır ve sonuçları değiştirecek farklılığa neden olmamıştır. Aynı şekilde daha önce 2 defa prostat biyopsisi

yaptıran rektal sürüntü grubundaki 1 hasta ve kontrol grubundaki 1 hastada minör komplikasyona rastlanmıştır.

Rektal swapla kültür alınıp uygulanan hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi sonrası hastaların enfektif komplikasyonlara bağlı daha az hospitalizasyon ihtiyacının olması önemli bir maddi kaybı önlediği bildirilmektedir. Rektal swap ile işlem öncesi kültür alımının fluorokinolon dirençli bakterilerin işlem sonrası oluşturduğu enfektif komplikasyonlar ve yönetimi için kaybolan maddi yüke göre daha çok maliyet etkinliği sağladığı bildirilmiştir (Taylor ve ark., 2012). Bu açıdan da genişletilmiş spektrumlu antibiyotiklerin kendi maliyetleri ve komplikasyonları göz önüne alındığında rektal swap ile alınan kültür sonucu hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi kullanımı önerilmektedir (Toner ve ark., 2016). Esas olarak gelişmekte olan ülkelerde maliyet etkinliği daha çok ön planda olup, özellikle diabetes mellitus, kronik pulmoner hastalığı olan, uzun süreli idrar kateteri kullanan hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar ve komplikasyonların yönetimi için mali yükü azaltmak ve etkin tedavi sağlamak amacı ile hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi kullanımı ciddi oranda önerilmektedir (Carignan ve ark., 2012). Mevcut antibiyotik direnç risk faktörleri ve rektal sürüntü almanın önemi göz önüne alındığında bazı çalışmalarda yazarlar tarafından tekrarlayan prostat biyopsileri öncesinde de eğer ilk biyopsiden önce rektal sürüntü alınmış olsa bile tekrarlayan biyopsilerden önce de ayrı olarak yeniden rektal sürüntü alınmalı denilmektedir. Mevcut antibiyotik direnç ve duyarlılık durumu bakılıp çıkan sonucuna göre yeni hedefe yönelik bir antibiyotik profilaksisi önermektedir. Bununla beraber çalışmaların sonucunda bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışma eksikliğine dikkat çekilip, gerekliliğini vurgulamıştır (Bennett ve ark., 2015).

Literatüre bakıldığında antibiyotik profilaksisine ek olarak prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonları önlemek için çeşitli yöntemler de geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu yönde yapılan araştırmalar ve sayıları post-biyopsi gelişen enfektif komplikasyonların güncelde taşıdığı önemi daha belirgin hale getirmektedir. Bu çalışmalara örnek olarak biyopsi sırasında alınan kor sayısı ve kullanılan iğne çapı ile prostat biyopsi işlemi sonrası komplikasyonlar arasındaki ilişki incelenmiş olup alınan kor sayısı ve iğne çapı ile işlem sonrası enfektif komplikasyonlar arasında ilişki görülmemiştir. İşlem sonrası enfeksiyon ilişkili hastaneye yatışlarda da anlamlı bir

değişikliğe neden olamadığı belirtilmiştir. Enfektif komplikasyonları önlemede esas olarak işlem öncesi antibiyotik profilaksisinin üzerinde durulmuştur (Dai ve ark., 2015).

Prostat biyopsisinde işlem sonrası izlenen komplikasyonların rektal yolla yapılan manipülasyonlar ile barsak florasında bulunan bakterilerin prostat dokusu ve üriner sisteme lokal ya da sistemik olarak yayılması ile oluşması sorumlu tutulmuştur. Bu teoriden dolayı olası bulaşı engelleme amacı ile ilgili çeşitli önlemler alınmaya çalışılmıştır. Bu önlemlerden biri antibiyotik profilaksisi ile beraber enfeksiyon oranlarını azaltmak için barsak temizliğinin de kullanılmasıdır. Klasik olarak barsak hazırlığı antibiyotik profilaksisi ile beraber 2 doz enema kullanımı ve 24 saatlik açlık ile yapılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bazı kliniklerde rutin olarak kullanılan bu yöntemin işlem sonrası komplikasyonlar üzerine etkisi olmadığı, istatistiki olarak antibiyotik profilaksisi alan hastalarda barsak hazırlığı yapılan ve yapılmayan gruplarda komplikasyonlar üzerinde anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Ruddick ve ark., 2011). Ayrıca bu işlemler uygulanırken yardımcı personel gerekliliği, uygulanacak enemanın hastaya vermiş olduğu rahatsızlık ve çekinme hissi nedeni ile de enema ile barsak temizliği önerilmemiştir.

Enfeksiyonu önlemede alınan diğer önlemlerden biri de rektal kaynaklı bakterilerin kolondan üriner sisteme ve diğer dokulara taşınmasının işlem sırasında kullanılan biyopsi iğnesi aracılığı ile olduğu düşünülmesiyle geliştirilmiştir. Bulaşın kullanılan iğne üzerinde yapılan bazı manevralar ile önlenmeye çalışılması ve iğnenin sterilizasyonu üzerine çalışmalar literatürde mevcuttur. İşlemin başından itibaren aynı iğnenin kullanılması ile birlikte ilk doku alımıyla beraber rektal flora ile kirlenen iğnenin mükerrer kullanımı bakteri suşlarını taşımakta ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu sebeple biyopsi iğnesinin sterilizasyonuna yönelik çalışmalarda, literatürde biyopsi iğnesi kullanılırken her seferinde 1 dk %10 povidone-iodine solüsyonu içerisinde bırakılıp oluşabilecek enfektif komplikasyonlar önlenmeye çalışılmıştır. Bu uygulama sayesinde ateş, prostatit ve sepsis gibi komplikasyonlar ve bu komplikasyonlara bağlı hastanede yatış oranında azalma sağlanabildiği gösterilmiş. Povidone-iodine solüsyonu ile biyopsi iğnesi yoluyla bakterilerin prostat dokusuna, vasküler yapısına ve üriner sisteme taşınması azaltılıp, biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların oranında düşme sağlanabileceği bildirilmiştir (Benli ve ark., 2016).

Rektal kaynaklı bakterilere yönelik bir diğer önlem amaçlı yöntem ise barsakların işlem öncesinde povidione-iodine ile disinfeksiyonudur. Rutin cerrahi işlemler öncesinde cilde ve mukozaya toksik olmaması nedeni ile kullanılan povidione-iodine, jinekolojik ve kolorektal cerrahilerde de aynı amaç için kullanılmıştır. Bir kısım çalışmalarda barsak disinfeksiyonu yapılan hastalarda kolonda bulunan koloni sayısını azaldığı ve enfektif komplikasyon oranını düşürdüğü bildirilmiştir (Park ve ark., 2009). Barsak hazırlığına ek olarak povidione-iodine emdirilmiş bir gazlı bez ile işlem yapılacak barsak segmentinin üzerinin tıkanması ile de bulaş ve enfeksiyon önlenmeye çalışılmış bunun sonucunda görülen enfektif komplikasyon, bakterüri ve bakteremi oranlarında azalma sağlandığı bildirilmiştir (Khan ve ark., 1984). Ancak bu çalışmalar ile beraber literatürde barsakların povidione-iodine ile disinfeksiyonunu işlem sonrası komplikasyonlar üzerine etkili olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (Park ve ark., 2009). Beraberinde yapılan prospektif çalışmalar ile povidione-iodine kullanımının işlem sonrası enfeksiyon ve hastaneye yatışta etkili olmadığı da bildirilmiştir (Ryu ve ark., 2019).

Rektal bulaşı önlemeye yönelik teorilerin denenip anlamlı sonuç alınamaması, rutin kullanılan ajanlara artık direnç gelişmesi, prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonları önlemede daha hedefe yönelik önlem alınması gereksimini doğurmuştur. Antibiyotik profilaksisinde kullanılan antibiyotik ajanlara bakıldığında genellikle ürologların biyopsi sırasında %90 oranlarında oral antibiyotikleri, %3,5 oranında intramüsküler antibiyotikleri, geri kalan kısmında bu iki formu kombine ederek kullandıkları bildirilmiştir (Demirtaş ve ark., 2020). Florokinolon grubu antibiyotikler tüm dünyada en sık kullanılan ajanlardır (Rafiq ve ark., 2020). Bu şekilde yaygın kullanılmasının sonucunda dünya genelinde prostat biyopsilerinde rektal florada %22,8 oranlarında florokinolon dirençli *Escherichia coli* bakterilerinin oluşmasına neden olduğu görülmüştür. Literatürde son 5 yılda yapılan her 100 prostat biyopsisi sonrası florokinolon dirençli *Escherichia coli*'ye bağlı biyopsi sonrası sepsis oranı 0.52 den 2.15 seviyelerine kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Tan ve ark., 2019). Sefalosporin grubu ilaçların ise oral olarak kullanılabilmesi ve henüz direnç gelişiminin kinolon grubu ilaçlar kadar olamaması avantaj olarak gösterilmektedir. Çalışmalarda kinolon grubu ilaçlara tolerabilitenin %75 civarında olmasına rağmen, sefalosporin grubu ilaçlara ise %95 olması önemli bir avantaj olarak gösterilmektedir (Eroğlu ve

Kılıç, 2020). Ayrıca sefalosporinlerin kolorektal cerrahilerde ve sonrasında profilaktik ve tedavi amaçlı sık kullanılması prostat biyopsisi sonrasında da yaygın kullanılmasını açıklamaktadır. Kinolon dirençli bakteriler nedeni ile prostat biyopsisi sonrası tekrar hastaneye yatışı önlemede üçüncü kuşak sefalosporinlerin avantajlı olması da bu grubu seçilebilecek iyi bir profilaktik ajan grubuna sokmaktadır (Lee ve ark., 2016). Yine kolorektal cerrahilerde kullanılması ile önemli bir seçenek olan ertapenem ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır. Ertapenemin antibiyogram spektrumunun geniş olması ile gram (+) ve gram (-) ajanlara karşı etkiliği önemlidir. Bununla beraber genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilere karşı etkiliği ve Amp-C üreten enterobacteriaceae ailesine karşı etkinliği ciddi bir avantajdır. Literatürde tek başına tek doz intravenöz ertapenem kullanımının prostat biyopsisi sonrası komplikasyonları önlemede yeterli olabileceğini savunan çalışmalarda vardır (Seitz ve ark., 2017). Ancak biz çalışmamızda geniş spektrumlu olması ve direnç gelişme riskini önlemek amaçlı olarak antibiyogram sonuçlarında daha dar spektrumlu seçilebilecek ajanlar olması sebebi ile profilakside ertapenem kullanmadık. Aminoglikozidlerden ise sıklıkla 2 ajan kullanılmaktadır. Gentamisin ve amikasin prostat biyopsilerinde profilaktik olarak sık kullanılan ajanlardır. Bazı kliniklerde siprofloksasin ile birlikte kullanılarak etkinliği genişletmek amacı ile de kullanılabilirler. Bu konu ile ilgili çalışmalarda biyopsi sonrası enfektif komplikasyonları azaltmada tek başına siprofloksasine göre daha etkin bir koruma sağlamaktadırlar. Ayrıca oluşabilecek komplikasyonlara göre karşılaştırıldığında ekonomik olarak da anlamlı etkiye sahiptirler (Walker ve ark., 2016).

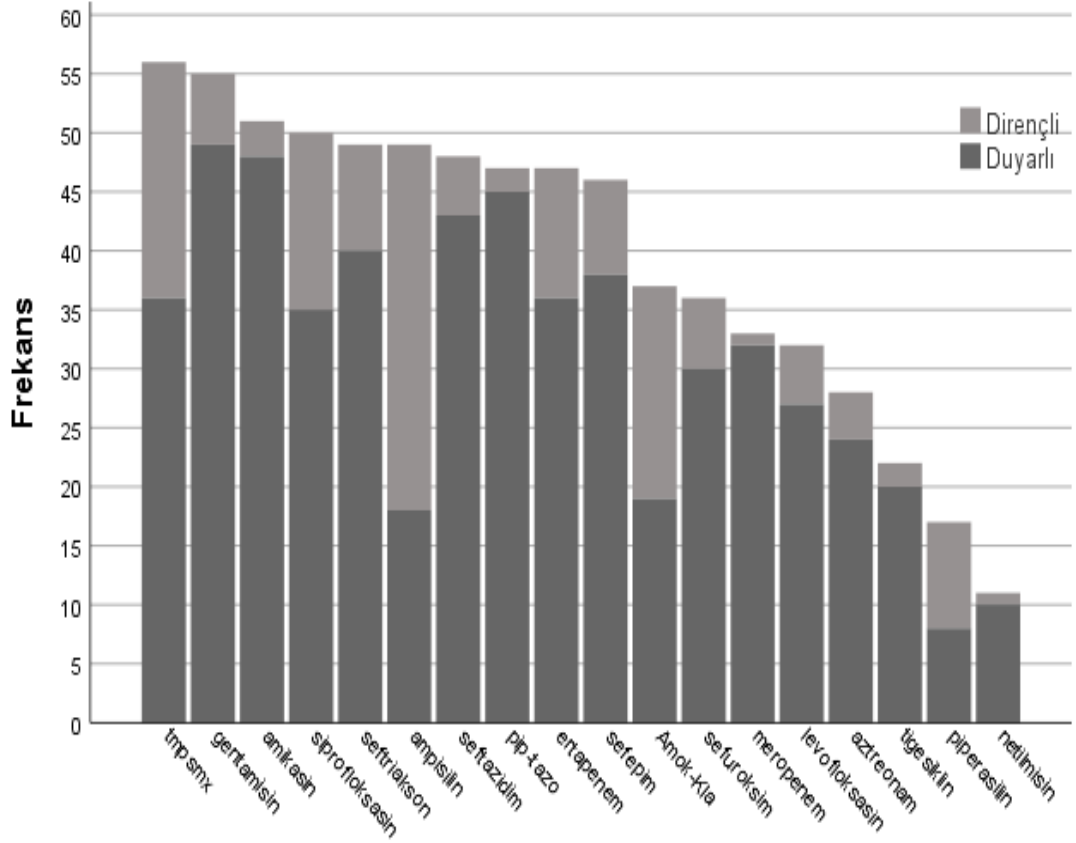
Antibiyotik seçiminde elimizde çeşitli seçenekler olması ile birlikte literatüre bakıldığında antibiyotiklerin kullanım süresi ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Antibiyotikleri kullanım sürelerine göre yapılan bazı çalışmalarda uzun süreli antibiyotik kullanımının komplikasyon oranlarını azaltabileceği, bazı çalışmalarda ise uzun dönem antibiyotik kullanımının komplikasyonlar üzerine etkili olmadığı hatta direnç gelişimini artırdığı bildirilmiştir (Demirtaş ve ark., 2020). 10 yıldan daha önceki çalışmalarda tek doz 500 mg levofloksasin uygulamasının komplikasyonları önlemede yeterli olabileceği savunan bilgiler mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalar incelendiğinde tek antibiyotik profilaksisini değerlendirirken kontrol grubu olarak 2 gün ve daha fazla süreli profilaksi alan gruplar karşılaştırılmıştır (Griffith ve ark., 2002). Ancak bu şekilde

profilaksinin daha sonradan yapılan çalışmalarda yeterli olmadığı özellikle Avrupa kaynaklı yayınlarda sunulmuştur (Togo ve Yamamoto, 2017). Daha güncel çalışmalarda ise hem rutin kinolon profilaksisi kullanan hem de eğer şüphe ya da risk faktörü var ise hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi yapılan çalışmalar 3 günlük antibiyotik profilaksisi ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda rutin profilakside kinolon ile genellikle anaerop patojenlere karşı etkili tinidazol veya metronidazol gibi ajanlar ile desteklemiştir. Süre açısından uygun antibiyotik profilaksisi ile ilgili son dönem yapılan çalışmalar ve meta-analizlere göre prostat biyopsisi sonrası semptomatik enfeksiyonları önlemede 3 günlük uzun dönem antibiyotik profilaksisinin 1 günlük kısa dönem antibiyotik profilaksisine göre üstünlüğü olmadığı ayrıca fazla antibiyotik kullanımının yine direnç gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2016). Bizde çalışmamızda hem hedefe yönelik hem de rutin profilaksi grubunda 24 saatlik profilaksi sağlayıp enfektik komplikasyonları değerlendirdik. Ayrıca antibiyogram sonucuna göre kullanılacak antibiyotik ajanı seçerken olabilecek en dar spektrumlu ajanı seçtik ve geniş spektrumlu ajanlara karşı direnç gelişime riskini olabildiğince önlemeye çalıştık. Bizim çalışmamız sonucunda yapılan rektal sürüntü örneklerinde üreyen en sık bakteri literatürle uygun olarak *Escherichia coli* olduğu görülmüştür. İkinci en sık üreyen grup ise enterobacter türleridir. Kültür sonucu üreyen bakterilerin dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

Etken	n	%
<i>Escherichia coli</i>	58	84.1
Enterobacter	6	8.7
Klebsiella	3	4.3
Pseudomonas	2	2.9

Tablo 5: Rektal swap sonucu üreyen bakteri dağılımı

Rektal swap ile alınan kültür sonucu üreyen bakterilerin antibiyogram sonuçları da şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Bakterilerin antibiyogram sonuçlarına göre hazırlanan grafik

Çalışmamızda prostat biyopsi işlemi öncesi rutin profilaksi uygulanan gruba 500 mg siprofloksasin 12 saat ara ile 2 doz uygulandı. Rektal sürüntü ile elde edilen antibiyogram sonucunda seçilen hedefe yönelik antibiyotik ajanlarda en sık seftriakson ile beraber gentamisin ve siprofloksasin kullanıldı. Rektal swap sonucuna göre en sık kullanılan ajanların dağılımı tablo 6'da belirtilmiştir.

Etken	n	%
Seftriakson	26	37.7
Gentamisin	15	21.7
Siprofloksasin	15	21.7
Amikasin	11	15.9
Seftazidim	2	2.9

Tablo 6: Rektal swap sonucuna göre verilen profilaktif ajan

Prostat biyopsisi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar literatürde majör ve minör komplikasyonlar şeklinde ayrılmıştır. Minör komplikasyonlara baktığımızda en sık karşılaştığımız şikayetlerden birisi ağrıdır. Biyopsi işleminin genellikle periprostatik sinir blokajı ile lokal anestezi altında uygulanması ve işlem sırasında lidokainli jeller kullanılması ile ağrı minimuma indirilmeye çalışılmaktadır (Rodriguez ve Terris, 2000). Kanama ise genellikle hematüri, hematospermi, hematokezya gibi basit kanamalar genellikle sık izlenen minör komplikasyonlardır. Çalışmalarda %40 a varan oranda izlenebileceği belirtilmektedir ve genellikle bol hidrasyon ve takip ile kendi kendine sınırlanıp klinik önem oluşturmamaktadırlar (Ecke ve ark., 2008). Dizüri, idrar yapmada zorluk, kesik kesik işeme, idrar yapmaya başlarken zorlanma ve bekleme gibi ek müdahale gerektirmeyen ve genellikle kendiliğinden düzelebilen alt üriner sistem şikayetleri yaklaşık %7 oranında izlenip minör komplikasyonlar grubuna dahil edilmektedir (Cheng ve ark., 2019). Alt üriner sistem şikayetleri bazen daha ileri seviyede karşımıza üriner retansiyon ile %2'ye varan oranlarda gelebilir. Genellikle sonda uygulaması sonrası kendiliğinden düzelmektedir (Cheng ve ark., 2019). Enfektif komplikasyonlar prostat biyopsisi sonrası görülebilen en önemli şikayetlerdir. Subklinik ateş, dizüri, üşüme titreme şeklinde görülüp ve genellikle kendini sınırlama durumda daha yakın takip ile izlenebilen ve tanı anında alınan idrar kültürü sonucuna göre sıklıkla oral antibiyotiklerle sınırlandırılırlar.

Prostat biyopsisi sonrası gelişen majör komplikasyonlarda ise enfektif komplikasyonların sistemik inflamatuvar sendroma yol açması ile en tehlikeli komplikasyonlar olan bakteriyemi ile birlikte sepsis tablosu karşımıza çıkmaktadır. Tanısını biyopsi sonrası 14 gün içinde 38,5°C ve üzeri ateş ya da kan kültüründe üreme olması ile koyulmaktadır (Hadjipavlou ve ark., 2020). Beraberinde eşlik eden bulantı kusma gibi semptomlarla beraber; idrar yolu enfeksiyonu, epididimit-orşit, prostatit gibi spesifik tablolar ile karşımıza gelebilir veya günümüzde çeşitli kaynaklarda belirtildiği gibi %6,9'a varan oranlara kadar sepsis tablosu ile karşımıza çıkabilir (Cheng ve ark., 2019). Bu hastaların yönetiminde hastalar hospitalize edilip yakın izlem altında tutulup, kan ve idrar kültürü alındıktan sonra geniş spektrumlu olası patojenleri kapsayacak şekilde profilaktik antibiyotik başlayıp, daha sonra çıkan antibiyogram sonucuna göre kullanılan antibiyotik rejimi revize edilmelidir. Bizim çalışma sonucunda hastalarda genel komplikasyon oranı rektal swap grubu için %30.4, kontrol grubu için %54.9 olarak görüldü. Komplikasyon çeşidine göre bakıldığında minör komplikasyon oranı rektal swap grubunda %26.1, kontrol grubunda %45.1 olarak, major komplikasyonlar ise rektal swap grubunda %4.3, kontrol grubunda %9.9 olarak hesaplanmıştır. Komplikasyon dağılımı ve ortalama komplikasyon izlenme süreleri tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir.

		Rektal Sürüntü		Kontrol		p- değeri
		(n)	(%)	(n)	(%)	
Genel Komplikasyon	Var	21	30.4	39	54.9	0.015*
	Yok	48	69.6	32	45.1	
Komplikasyon çeşidi	Minor	18	26.1	32	45.1	0.012*
	Major	3	4.3	7	9.9	

*(p< 0.05).

Tablo 7: Biyopsi sonrası komplikasyon oranları ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Rektal Sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
Ortalama süre (gün)	3.29±8.06	4.92±7.56	0.221
1-7. gün	12	18	0.182
8-30. gün	9	21	

*(p< 0.05).

Tablo 8: Biyopsi sonrası komplikasyon süreleri ve gruplara göre dağılımı

En sık görülen minör komplikasyon hematüri olup rektal sürüntü grubunda %13 (9 hasta) oranında, kontrol grubunda %39.4 (28 hasta) oranında izlenmiştir. Hematüri görülme oranı rektal sürüntü grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Hematospermi ise rektal sürüntü grubunda %4.3 (3 hasta) kontrol grubunda ise %21.1 (15 hasta) oranında izlenmiş olup rektal sürüntü grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.003$). Hematüri ve hematospermi şikayetleri sonrası hastalar bol hidrasyon önerileri ile takip edilmiştir ve spontan gerileme nedeni ile müdahaleye gerek görülmemiştir. Hastalar genellikle ateş, kanama ve üriner retansiyon nedeni ile acil servise başvuru yapmış olup biyopsi sonrası acile başvuru oranı rektal sürüntü grubunda %20.3 (14 hasta), kontrol grubunda %9.9 (7 hasta) hesaplanmıştır. Genel olarak major ve minör komplikasyonların daha az görülmesine rağmen rektal sürüntü grubundaki hastalar acil servise görece olarak daha sık başvurmuşlardır ($p=0.113$).

Genel olarak minör komplikasyonlar ve gruplara göre dağılımı tablo 9'da detaylandırılmıştır

Gruplar		Rektal Sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
AÜSS şikayetleri	Var	15(%21.7)	21(%29.6)	0.289
	Yok	54(%78.3)	50(%70.4)	
Hematüri	Var	9(%13.0)	28(%39.4)	0.001**
	Yok	60 (%87.0)	43 (%60.6)	
İrigasyon ihtiyacı	Var	1(%1.4)	4(%5.6)	0.167
	Yok	68(%98.6)	67(%94.4)	
Üriner Retansiyon	Var	2(%2.9)	4(%5.6)	0.420
	Yok	67(%97.1)	67(%94.4)	
Hematospermi	Var	3(%4.3)	15(%21.1)	0.003**
	Yok	66(%95.7)	56(%78.9)	
Acil Servis Başvurusu	Var	14(%20.3)	7(%9.9)	0.113
	Yok	55(%79.7)	64(%90.1)	

*: (p< 0.05).

Tablo 9: Biyopsi sonrası gelişen minor komplikasyonlar ve gruplara göre dağılımı

İşlem sonrası görülen enfektif komplikasyonlarda rektal swap grubunda ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) saptama oranı %4.3 (3 hasta) iken kontrol grubunda %14.1 (10 hasta) olarak görülmüştür. 38.5°C ve üzeri ateş şikayeti hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi alan grupta anlamlı derecede düşük izlenmiştir ($p=0,04$). Rektal swap grubunda bakteriyemi ve sepsis görülme oranı %4.3 (3 hasta) iken kontrol grubunda %9.9 (7 hasta) olarak görülmüştür. Ateş şikayeti ile uyumlu olarak bakteriyemi ve sepsis izlenme oranı anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. En sık gelişen biyopsi sonrası organ spesifik enfektif klinik tablo ise prostatit olup rektal swap grubunda %4.3 (3 hasta) oranında görülmüştür. Kontrol grubunda ise %14.1 (10 hasta) oranında görülmüştür ve anlamlı olarak rektal sürüntü grubuna göre kontrol grubunda yüksek izlenmiştir.

Enfektif komplikasyonların gruplara göre detaylı dağılımı tablo 10'de gösterilmiştir.

Gruplar		Rektal Sürüntü (n=69)	Kontrol (n=71)	p-değeri
Ateş (>38.5)	Var	3(%4.3)	10(%14.1)	0.047*
	Yok	66(%95.7)	61(%85.9)	
Dizüri	Var	11(%15.9)	22(%31.0)	0.036*
	Yok	58(%84.1)	49(%69.0)	
Bulantı	Var	4(%5.8)	10(%14.1)	0.102
	Yok	65(%94.2)	61(%85.9)	
Kusma	Var	2(%2.9)	5(%7.0)	0.253
	Yok	67(%97.1)	66(%93.0)	
Prostatit	Var	3(%4.3)	10(%14.1)	0.047*
	Yok	66(%95.7)	61(%85.9)	
Epididimit-Orşit	Var	3(%4.3)	0(0.0)	0.042*
	Yok	66(%95.7)	71(%100)	
Bakteriyemi+Sepsis	Var	3(%4.3)	7(%9.9)	0.012*
	Yok	66(%95.7)	64(%90.1)	

*: (p< 0.05).

Tablo 10: Biyopsi sonrası gelişen enfektif komplikasyonlar ve gruplara göre dağılımı

Genel olarak rektal swapla işlem öncesi rektal flora hakkında bilgi sahibi olup hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi ile prostat biyopsi işleminin uygulamasının rutin kinolon profilaksisine göre enfektif komplikasyonlar üzerine anlamlı derecede etkili olduğu görülmüştür. Özellikle biyopsi sonrası en sık hospitalizasyon nedenlerinden olan ve hayatı tehdit edici öneme sahip ateş ve sonrasında bakteriyemi ile sepsis gelişimi açısından incelendiğinde, rutin profilaksiye göre önemli avantajlara sahip olduğu saptanmıştır.

İki grup arasında minor komplikasyonlar bakımından hematüri ve hematospermi şikayeti dışında anlamlı fark olmaması ise bu komplikasyonların işlemin uygulanışı ile ilişkili olması ve daha çok mekanik komplikasyonlar olmasıyla alakalı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlar ile ilgili prospektif ve randomize yapılan bu çalışmada önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Literatürde farklı çalışmalar ile halen en güvenli ultrason eşliğinde prostat biyopsi prosedürünün nasıl olması gerektiği ve işlem öncesi ve sonrası hakkında alınabilecek önlemler tanımlanmaya çalışılmaktadır. Ayrıca çalışmaların çoğunlukla retrospektif olması ve randomizasyon kullanılmaması da bu konudaki çalışmaların dezavantajları olarak da görülmektedir.

Bizim çalışmamızda biyopsi prosedürü belirlenirken en güncel çalışma sonuçları kullanılmıştır. Prostat biyopsisi öncesi enema kullanımı gibi herhangi bir rektal hazırlık yapılmamış ve hastalara işlem öncesinde herhangi bir açlık prosedürü uygulanmamıştır. İşlem esnasında kullanılan malzeme ve iğnenin her kullanımda povidone-iodine gibi maddeler ile sterilizasyonu veya rektal bölgeye antiseptikli gazlı bez gibi daha önceden bulaşı önlemeye yönelik çalışmalarda anlamı bulunmayan teknikler kullanılmamıştır. Hastalara, rektal sürüntü grubunda rektal bölgeden swap yardımı ile alınan sürüntü ile çalışılan antibiyogram sayesinde ilk gruba hedefe yönelik antibiyoterapi profilaksisi, kontrol grubuna da rutin siprofloksasin profilaksisi uygulanmıştır. Antibiyotik profilaksi süresi son güncel çalışmaya uygun olarak her iki grupta da 24 saatlik uygulandı. Hastalarda genel sağlık durumu hakkında bilgi verebilecek ve enfektif komplikasyonlara yatkınlık açısından anlam ifade edebilen kilo, bel çevresi uzunluğu ve vücut kile indeksi rektal sürüntü grubunda yüksek izlenirse bile bu grupta uygulanan hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi ile kontrol grubuna göre enfektif komplikasyonlar anlamlı olarak daha az görüldü. Rektal sürüntü grubunda ateş, dizüri, prostatit, bakteriyemi ve sepsis izlenme oranı kontrol grubuna göre düşük saptandı. Kontrol grubuna göre enfektif komplikasyonlar ile birlikte hospitalizasyon oranlarında da anlamlı farklılık izlendi.

Bu sonuçlar bize prostat biyopsisinde hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin rutin profilaksiye göre hayatı tehdit edebilecek enfektif komplikasyonları önlemede ve hastaneye yatışı azaltmada önemli derecede etkisi olabileceğini gösterdi. Ayrıca günümüzde giderek daha da yaygınlaşan antibiyotik kullanımı ve bu sayede gelişen antibiyotik direnci açısından hedefe yönelik antibiyotik profilaksisinin, ajanlara yüksek

oranda direnç gelişimini önlemede önemli bir yerinin olduğunu da düşünüyoruz. Profilakside kullandığımız antibiyotiklere bakıldığında karbapenem grubu gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin çalışma gruplarında profilakside hiç kullanım ihtiyacının olmaması da bunun önemli bir göstergesi olabilir.

Güncel Avrupa Üroloji kılavuzuna göre bakıldığında sadece yüksek riskli hastalara değil, rutin uygulamada pratikte hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi kullanılmasının; genel sağlık üzerine etkisi olarak hastalarda potansiyel komplikasyonların olabildiğince önlenmesi açısından, biyopsiye sekonder hastaneye yatış ve ilave uygulanacak hizmetlerin azaltılması bakımından ve patojenler arasında çoklu antibiyotik dirençlerinin önlenmesi açısından önem arzettiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Aaron L., Franco O. E., Hayward S.W. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am*, 43 (3), 279–288.
2. Ablin R. J. (1972). Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer*, 29 (6), 1570– 1574.
3. Acar Ö., Şanlı Ö. (2012). PSA: Tarihçe, biyokimyasal ve klinik özellikler ve izoformları. *Türk Urol Sem*, 3, 49-54.
4. Akbayır S., Muşlu N. (2016). Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen ve türevleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 14 (3), 189-204.
5. Alan C., Eren A. (2011). Prostat biyopsisi: endikasyon ve kontrendikasyonlar. *Türk Urol Sem*, 2, 210-214.
6. AlKhateeb S. S., AlShammari N. A., AlZughaibi M. A., Ghazwani Y. G., Alrabeeh K. A., Albqami N. M. (2016). The prevalence of urinary tract infection, or urosepsis following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in a subset of the Saudi population and patterns of susceptibility to flouroquinolones. *Saudi Med J*, 37 (8), 860-863.
7. Altunoluk B., Bahar M. R., Eren M., Eren R., Çıralık H., Resim S. (2012). Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen ve parmakla rektal muayene bulgularının rolünün değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest*, 3 (1), 66-70.
8. Anafarta K., Arıkan N., Bedük Y. (2011). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. S:14-15.
9. Anafarta K., Arıkan N., Bedük Y. (2011). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. S:15-16.
10. Anafarta K., Arıkan N., Bedük Y. (2011). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. S:16-17.
11. Atuğ F., Akay F., Akay H. Ö., Ekşioğlu A., Bircan K. (2005). Transrektal ultrason eşliğinde yapılan prostat biyopsisinde midazolam kullanımı: sedasyon ve retrograd amnezinin etkileri. *Türk Üroloji Dergisi*, 31 (3), 432-437.
12. Aydın S., Boz M. Y. (2015). Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Türk J Urol*, 41 (4), 215-220.

13. Ayyıldız S. N., Ayyıldız A. (2014). PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol*, 40 (2), 82-88.
14. Balbay D. (2008). Prostat. Ankara: Güneş Kitapevi. S:35-44.
15. Balcı M. B. C., Onuk Ö., Hazar A. İ., Özkan A., Çilesiz N.C., Arslan B. (2015). Radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanseri sıklığı ve özellikleri. *JAREM*, 6, 15-18.
16. Bedir S., Kilciler M. (2011). Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisinin Komplikasyonları. *Turk Urol Sem*, 2, 218-222.
17. Benli E., Cirakoglu A., Ogreden E., Cetinkol Y., Calgin M. K., Ayyildiz A., ve ark. (2016). Does Leaving the Biopsy Needle in Povidone-Iodine Solution Reduce Infective Complications after Biopsy? *Adv. Urol*, 6841837.
18. Bennett H. Y., Roberts M. J., Doi S. A. R., Gardiner R. A. (2015). The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol. Infect*, 144 (8), 1784-1791.
19. Bodakçi M. N., Bozkurt Y., Atar M., Hatipoğlu N. K., Penbegül N., Söylemez H. (2012). Düşük prostat spesifik antijen değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları. *Dicle Med J*, 39 (2), 238-241.
20. Carignan A., Roussy J. F., Lapointe V., Valiquette L., Sabbagh R., Pepin J. (2012). Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*, 62 (3), 453-459.
21. Carneiro A., Kayano P. P., Barbosa A. R. G., Wroclawski M. L., Chen C. K., Cavlini G. C., ve ark. (2018). Are localized prostate cancer biomarkers useful in the clinical practice? *Tumor Biology*, 40 (9), 1-12.
22. Chamberlain N. L., Driver E. D., Miesfeld R. L. (1994). The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Research*, 22 (15), 3181-3186.
23. Cheng K.C., Lam W. C., Chan H. C., Ngo C.C., Cheung M. H., So H. S., ve ark. (2019). Emergency attendances and hospitalisations for complications after transrectal ultrasound- guided prostate biopsies: a ve-year retrospective

- multicentre study. *Hong Kong Med J*, 25 (5), 349–355.
24. Cussans A., Somani B. K., Basarab A., Dudderidge T. J. (2016). The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int*, 117 (5): 725–731.
25. Çömez K., Bozkurt O., Mungan M. U. (2015). Prostat Biyopsi 2014: TRUS, MRG/TRUS Füzyon? Transrektal? Transperineal? *Üroonkoloji Bülteni*, 14,128-135.
26. Dai J., Leone A., Mermel L., Hwang K., Pareek G., Schiff S., ve ark. (2015). Rectal swab culture-directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. *Urology*, 85 (1), 8-14.
27. Daniyal M., Siddiqui Z. A., Akram M., Asif H., Sultana S., Khan A. (2014). Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (22), 9575-9578.
28. Demirtaş A., Eren E., Sönmez G., Tombul Ş. T., Alp E. (2020) Turkish Urologists' preferences regarding antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Turk J Urol*, 46 (3), 213-218.
29. Dragsted J., Gammelgaard J. (1983). Endoluminal ultrasonic scanning in the evaluation of rectal cancer: a preliminary report of 13 cases. *Gastrointest Radiol*, 8 (4), 367-369.
30. Ecke T. H., Gunia S., Bartel P., Hallmann S., Koch S., Ruttloff J. (2008). Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. *Urol Oncol*, 26 (5), 474-478.
31. Elliott C. S., Shinghal R., Presti J. C. (2008). The performance of prostate specific antigen, prostate specific antigen density and transition zone density in the era of extended biopsy schemes. *J Urol*, 179 (5), 1756-1761.
32. Eroğlu A., Kılıç Ş. (2020). Comparison of three different antibiotic protocols used as prostate biopsy prophylaxis in terms of infectious complications. *Bull Urooncol*, 19 (2), 56-59.
33. Ferlay J., Shin H., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J.*

- Cancer*, 127 (12), 2893-2917.
34. Fırdolaş F., Orhan İ. (2010). Ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tanı ve tedavisi. *Turkish Journal of Urology*, 36 (1), 55-60.
 35. Freedland S. J., Humphreys E. B., Mangold L. A., Eisenberger M., Dorey F. J., Walsh P. C., ve ark. (2005). Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294 (4), 433-439.
 36. Gökhan Pekindil. (2017). Prostatın radyolojik anatomisi. *Trd Sem*, 5: 361-369.
 37. Graham S. D., Keane T. E. (2011). Glenn ürolojik cerrahi. (N.Arıkan, Çev). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. S:163-164.
 38. Griffith B. C., Morey A. F., Ali-Khan M. M., Canby-Hagino E., Foley J. P., Rozanski T. A. (2002). Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol*, 168 (3), 1021-1023.
 39. Gudmundsson, J., Sulem P., Steinthorsdottir V., Bergthorsson J. T., Thorleifsson G., Manolescu A., ve ark. (2007). Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Genet*, 39 (8), 977-983.
 40. Gürel B. (2013). Prostat kanseri: Patogenezde yeni gelişmeler ve prognostik yansımaları. *Üroonkoloji Bülteni*, 12 (4), 279-284.
 41. Hadjipavlou M., Eragat M., Kenny C., Pantelidou M., Mulhem W., Wood C., ve ark. (2020). Effect of augmented antimicrobial prophylaxis and rectal swab culture-guided targeted prophylaxis on the risk of sepsis following transrectal prostate biopsy. *Eur Urol Focus*, 6 (1), 95-101.
 42. Hazar A. İ., Çilesiz N. C. (2018). Prostat Biyopsisi Sonrası Görülen Erektile Disfonksiyon ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *JAREM*, 8 (3), 167-170.
 43. Hoang D. V., Shivappa N., Pham N. M., Hebert J.R., Binns C. W., Lee A. H. (2018). Dietary inflammatory index is associated with increased risk of prostate cancer among Vietnamese men. *Nutrition*, 62, 140-145.
 44. Hodge K. K., McNeal J. E., Terris M. K., Stamey T. A. (1989). Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the

- prostate. *J Urol*, 142 (1), 71–74.
45. Ito K., Miyakubo M., Sekine Y., Koike H., Matsui H., Shibata Y., ve ark. (2013). Diagnostic significance of [-2] pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0–10.0 ng/mL range. *World J Urol*, 31 (2), 305–311.
46. İzol V., Demir E. (2011). Transrektal ultrason kılavuzluğunda uygulanan prostat biyopsisinde dünden bugüne. *Turk Urol Sem*, 2, 232-235.
47. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., ve ark. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 56 (2), 106–130.
48. Jiang L. N., Liu Y. B., Li B. H. (2019). Lycopene exerts anti-inflammatory effect to inhibit prostate cancer progression. *Asian Journal of Andrology*, 21, 80–85.
49. Karadağ S., Kalfazade N., Aras B., Gürbüz N., Özbay B., Taşçı A. İ. (2009). Nadir görülen bir prostat tümörü: prostat küçük hücreli nöroendokrin karsinom. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 5 (4), 170-172.
50. Katsinelos P., Kountouras J., Dimitriadis G., Chatzimavroudis G., Zavos C., Pilpididis I., ve ark. (2009). Endoclippping treatment of life-threatening rectal bleeding after prostate biopsy. *World J Gastroenterol*, 15 (9), 1130-1133.
51. Khan S. A., Hu K. H., Smith N. (1984). Intraoperative preparation of rectum with povidone-iodine-saturated gauze in transrectal biopsy of prostate. *Urology*, 23 (5), 104-105.
52. Kızılay F., Kalemci M. S., Şimşir A., Turna B., Nazlı O., Berdereli A. (2014). The place of androgen receptor gene mutation analysis in the molecular diagnosis of prostate cancer and genotype–phenotype relationship. *Turk J Med Sci*, 44 (2), 261-266.
53. Kilciler M., Erdemir F., Demir E., Güven O., Avcı A. (2008). The Effect of Rectal Foley Catheterization on Rectal Bleeding Rates after Transrectal Ultrasound–guided Prostate Biopsy. *Vasc Interv Radiol*, 19 (9), 1344–1346.
54. Kim J. W., Ahn S. T., Oh M. M., Moon D. G., Han K., Park H. S. (2019). Incidence of prostate cancer according to metabolic health status: a nationwide cohort study. *J Korean Med Sci*, 34 (6), e49.
55. Kutlu Ö., Köksal İ. (2012). PSA etkinliğini artırıcı çabalar: PSA dansitesi,

- PSA hızı, yaşa özgü PSA, serbest ve kompleks PSA. *Turk Urol Sem*, 3, 55-60.
56. Kwast T. H. V. D, Têtu B., Suburu E. R., Gomez J., Lemay M., Labrie F. (1998). Cycling activity of benign prostatic epithelial cells during long-term androgen blockade: evidence for self-renewal of luminal cells. *J. Pathol*, 186 (4), 406–409.
57. Lee J. K., Lee S., Hong S. K., Byun S. S., Lee S. E. (2016). Clinical importance of the antibiotic regimen in transrectal ultrasound-guided biopsy: quinolone versus cephalosporin. *BMC Urol*, 16 (1), 51.
58. Lee S. H., Chung M. S., Park K. K., Yom C. D., Lee D. H., Chung B. H. (2012). Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA \leq 20 ng/mL? *World J Urol*, 30 (2), 265–269.
59. Lee S., Lee D. S., Choe H. S., Shim B. S., Kim C S., Kim M. E., ve ark. (2010). Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System. *J Infect Chemother*, 17 (3), 440-446.
60. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H. U., Catto J., Emberton M., Nam R., ve ark. (2013). Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 64 (6), 876–892.
61. Lundwall A., Lilja H. (1987). Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS letters*, 214 (2), 317-322.
62. Makridakis N. M., Reichardt J. K. V. (2001). Molecular epidemiology of hormone-metabolic loci in prostate cancer. *Epidemiol Rev Vol*, 23 (1), 24-29.
63. McNeal J.E. (1980). Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. *The Prostate*, 1 (1), 3-13.
64. Minardi D., Galosi A. B., Recchioni A., Giammarco L., Polito M., Muzzonigro G. (2000). Diagnostic accuracy of percent free prostate-specific antigen in prostatic pathology and its usefulness in monitoring prostatic cancer patients. *Urol Int*, 67, 272–282.
65. Nam, R. K., Saskin R., Lee Y., Liu Y., Law C., Klotz L. H., ve ark. (2010). Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 183 (3), 963-968.

66. Nurmikko P., Pettersson K., Piironen T., Hugosson J., Lilja H. (2001). Discrimination of Prostate Cancer from Benign Disease by Plasma Measurement of Intact, Free Prostate-specific Antigen Lacking an Internal Cleavage Site at Lys145-Lys146. *Clinical Chemistry*, 47 (8), 1415–1423.
67. Oesterling J. E., Rice D. C., Glenski W. J., Bergstralh E. J. (1993). Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*, 42 (3), 276-282.
68. Özçi B., Bal K., Sarı A. A., Issı Y., Bölükbaşı A. (2012). Hematüri şikayetiyle gelen hastada prostat kanserinin nadir bir varyantı olan prostat duktal adenokarsinomu tanısı. *The New Journal of Urology*, 7 (1), 66-69.
69. Özden C., Gökkaya C. S. (2015). Benign prostat hiperplazisinin genetik etiyolojik temelleri. *Bulletin of Urooncology*, 14, 299-302.
70. Özkan A. A., Cebeci O. Ö., Çevik İ., Dillioğlugil Ö. (2018). Prognostic influence of 5 alpha reductase inhibitors in patients with localized prostate cancer under active surveillance. *Turk J Urol*, 44 (2), 132-137.
71. Park D. S., Oh J. j., Lee J. H., Jang W. K., Hong Y. K., Sung Keun Hong S. K. (2009). Simple use of the suppository type povidone-iodine can prevent infectious complications in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Adv. Urol*, 750598.
72. Parsons J. K., Brawer M. K., Cheli C. D., Partin A. W., Djavan R. (2004). Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6–4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU International*, 94 (1), 47-50.
73. Pilatz A., Dimitropoulos K., Veeratterapillay R., Yuan Y., Omar M. I., MacLennan S., ve ark. (2020). Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 204 (2), 224-230.
74. Pilatz A., Veeratterapillay R., Köves B., Cai T., Bartoletti R., Wagenlehner F., ve ark. (2019). Update on strategies to reduce infectious complications after prostate biopsy. *Eur Urol Focus* 5 (1), 20-28.
75. Pinkhasov G. I., Lin Y., Palmerola R., Smith P., Mahon F., Kaag M. G., ve ark. (2012). Complications following prostate needle biopsy requiring

- hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int*, 110 (3), 369-374.
76. Rafiq M., Farag F., Manley K., Ho E. (2020). Ciprofloxacin: single versus multiple doses in transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Cent European J Urol*, 73 (1), 91-93.
77. Roberts M. J., Bennett H. Y., Harris P. N., Holmes M., Grummet J., Naber K. ve ark. (2017). Prostate biopsy related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies and management approaches. *Urology*, 104, 11-21.
78. Rodriguez L. V., K. Terris M. K. 2000. Risks and complications of transrectal ultrasound. *Curr Opin Urol*, 10 (2), 111-116.
79. Rodriguez L. V., Terris M. K. (1999). Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*, 160 (15): 2115-2120.
80. Rodriguez L. V., Terris M. K. (2000). Risks and complications of transrectal ultrasound. *Curr Opin Urol*, 10 (2), 111-116.
81. Ruddick F., Sanders P., Bicknell S. G., Crofts P. (2011). Sepsis rates after ultrasound-guided prostate biopsy using a bowel preparation protocol in a community hospital. *J Ultrasound Med*, 30 (2), 213–216.
82. Ryu H., Song S. H., Lee S. E., Song K. H, Lee S. (2019). A prospective randomized trial of povidone-iodine suppository before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *Medicine*, 98 (12), e14854.
83. Seitz M., Stief C., Waidelich R., Bader M., Tilki D. (2017). Transrectal ultrasound guided prostate biopsy in the era of increasing uroquinolone resistance: prophylaxis with single-dose ertapenem. *World J Urol*, 35 (11), 1681-1688.
84. Shahait M., Degheili J., El-Merhi F., Tamim H., Nasr R. (2016). Incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Int braz J urol*, 42 (1), 60-68.
85. Shao Y., Demissie K., Shih W., Mehta A. R., Stein M. N., Roberts C. B., ve ark. (2009). Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 101 (18) 1280-1283.

86. Sieber P. R., Rommel F. M., Theodoran C. G., Hong R. D., Del Terzo M. A. (2007). Contemporary prostate biopsy complication rates in community-based urology practice. *J Urol*, 70 (3), 498-500.
87. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 69 (1), 7–34.
88. Singh P., Kumar A., Yadav S., Prakash L., Nayak B., Kumar R., ve ark. (2017). “Targeted” prophylaxis: impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Investig Clin Urol*, 58 (5), 365-370.
89. Smeenge M., Rosette J. J.M.C.H., Wijkstra H. (2012). Prostat kanserinde transrektal ultrasonografi tekniklerinin güncel durumu. *Current Opinion in Urology*, 5 (3), 126-132.
90. Sokoll L. J., Chan D. W., Mikolajczyk S. D., Rittenhouse H. G., Evans C. L., Linton H. J., ve ark. (2003). Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology*, 61 (2), 274-276.
91. Stefanova V., Buckley B., Flax S., Spevack L., Hajek D., Tunis A., ve ark. (2019). Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. Prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *The Journal of Urology*, 201 (6), 1121-1126.
92. Steuber T., Nurmikko P., Haese A., Pettersson K., Graefen M., Hammerer P., ve ark. (2002). Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *The Journal of Urology*, 168 (5), 1917-1922.
93. Süer E., Yaman Ö. (2008). Testosteron replasman tedavisi ve prostat kanseri. *Türk Üroloji Dergisi*, 34 (1), 27-30.
94. Tan W. P., Papagiannopoulos D., Latchamsetty K. C., Wilson N., O’Block N., Raff L. ve ark. (2019). Predictors of fluoroquinolone-resistant bacteria in the rectal vault of men undergoing prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 22 (2), 268-275.
95. Taneja S.S. (2005). Drug therapies for eradicating high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prevention of prostate cancer. *Rev Urol*, 7 (3),


- 19-29.
96. Taylor A. K., Zembower T. R., Nadler R. B., Scheetz M.H., Cashy J. P., Bowen D. (2012). 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*, 187 (4), 1275-1279.
 97. Togo Y., Yamamoto S. (2017). Prevention of infectious complications after prostate biopsy procedure. *Int. J. Urol*, 24 (7), 486-492.
 98. Toner L., Bolton D. M., Lawrentschuk N. (2016). Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. *Investig Clin Urol*, 57 (2), 94-99.
 99. Verze P., Cai T., Lorenzetti S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, 13 (7), 379–386.
 100. Wagenlehner F. M. E., Pilatz A., Waliszewski P., Weidner W., Johansen T. E. B. (2014). Reducing infection rates after prostate biopsy. *Nat. Rev. Urol*, 11 (2), 80–86.
 101. Walker J. T., Singla N., Roehrborn C. G. (2016). Reducing infectious complications following transrectal ultrasound- guided prostate biopsy: a systematic review. *Rev Urol*, 18 (2), 73-89.
 102. Wang B., Yang Q., Ceniccola K., Bianco F., Andrawis R., Jarrett T., ve ark. (2013). Androgen receptor-target genes in African American prostate cancer disparities. *Prostate cancer*, 2013, 763569.
 103. Watanabe H., Igarı D., Tanahası Y., Harada K., Saitoh M. (1974). Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 2 (2), 91-98.
 104. Womble P. R., Dixon M. W., Linsell S. M., Ye Z., Montie J. E., Lane B. R. (2014). Infection Related Hospitalizations after Prostate Biopsy in a Statewide Quality Improvement Collaborative. *J. Urol*, 191 (6), 1787-1792.
 105. Yurdakul T., Güven S. (2006). Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve apoptozis. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 59 (3), 132-136.
 106. Zembower T. R., Maxwell K. M., Nadler R. B., Cashy J., Scheetz M. H., Qi C., ve ark. (2017). Evaluation of targeted antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective cohort trial. *BMC*

Infectious Diseases, 17, 401.



EKLER

Ek 1. Etik Kurulu Kararı

 **ORDU ÜNİVERSİTESİ**
T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
13/12/2018	24	15.30	

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2018/255

Sorumlu yürütücü Doç. Dr. Erdal BENLİ'nin KAEK 240 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "**Rektal Sürüntü İle Hedefe Yönelik Profilaksinin Prostat Biyopsisi Sonrası Komplikasyonlar Üzerine Etkisi**" başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine (*) ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

(*): 07/06/2011 tarih ve 27957 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ile 09/01/2007 tarih ve 26398 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan (In Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmelikleri hükümleri gereğince, bir veya birden fazla tıbbi cihazın rutin tedavi işlemlerinde kullanılıyor olsa dahi **güvenlik, etkinlik veya performansını** değerlendirmek üzere gönüllüler üzerinde bir araştırma amacıyla kullanılabilmesi için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Ek 2. Ordu İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma İzni Komisyon Kararı

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI ORDU VALİLİĞİ				
ORDU İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ				
ARAŞTIRMA İZNI KOMİSYON KARARI				
UNVAN	AD/SOYAD	ÇALIŞTIĞI KURUM	ARAŞTIRMANIN YAPILACAK KURUM	ARAŞTIRMA KONUSU
Dr.Öğr.Üyesi	Erdal BENLİ	S.B. Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	S.B. Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	Rektal sürüntü ile hedefe yönelik profilaksinin prostat biyopsisi sonrası komplikasyonlar üzerine etkisi

Yukarıdaki tabloda adı geçen çalışma; anket veya çalışmaya katılanların gönüllülük esasına göre katılmalarının sağlanması, kişisel veri ve özel hayatın korunmasına ilişkin göstermek suretiyle çalışma sonunda edindiği verilerin Müdürlüğümüz bilgisi dışında ilan edilmemesi ve etik kurul raporu alındıktan sonra çalışmaya başlanması amacıyla **25/10/2018** tarih 34989324/E.2259 sayılı yazı ve ekinde bulunan Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvuru Formundaki bilgilere istinaden uygun görülmüştür./20...

Elektronik elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 523d5fd1-9ca6-4a79-9a08-acdc0c1656f5 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

