



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT
BİYOPSİSİ ÖNCESİNDE POVIDON İODİN İLE PERİNEAL
BÖLGE TEMİZLİĞİNİN İŞLEME BAĞLI İNFEKTİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ**

Dr. Younis Haseeb TAHER

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2014**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT
BİYOPSİSİ ÖNCESİNDE POVIDON İODİN İLE PERİNEAL
BÖLGE TEMİZLİĞİNİN İŞLEME BAĞLI İNFEKTİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ**

Dr. Younis Haseeb TAHER

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanları:
Prof. Dr. A. Haluk ÖZEN
Doç. Dr. Bülent AKDOĞAN**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Tıp Fakültesine girmemede vesile olan ve hayatın her veçhesi ile ilgili feyz aldığım ve aynı zamanda Hacettepe Üniversitesi kurucusu ve onursal rektörü Prof. Dr. İhsan Doğramacı'ya şükranlarımı sunarım.

Bu tezin meydana gelmesinde ve araştırma görevliliği hayatım boyunca baştan sona değerli fikir ve emeklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. A. Haluk Özen'e teşekkür ederim.

Tezimin oluşturulmasında yadsınamayacak katkısı olan sevgili ağabeyim Doç. Dr. Bülent Akdoğan'a teşekkür ederim.

Tezimin multidisipliner olarak gerçekleşmesinde ve projenin oluşmasında son derece büyük katkıları olan Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünden Prof. Dr. Serhat Ünal'a, Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz'a ve enfeksiyon kontrol hemşirelerine teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi çatısı altında kendisinden feyz aldığım rahmetli hocam Doç. Dr. Kubilay İnci'ye tanrıdan rahmet diliyor ve bana öğrettikleri ile yaşamım boyunca anısının benimle yaşayacağını ifade etmek istiyorum.

Yetişmemde büyük katkıları bulunan başta emekli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Bakkaloğlu, Prof. Dr. Çelik Taşar, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İlhan Erkan, Prof. Dr. Ali Ergen, Prof. Dr. Serdar Tekgül, Prof. Dr. Fazıl Tuncay Aki, Prof. Dr. Cenk Y. Bilen ve sevgili ağabeylerim Doç. Dr. M. Sertaç Yazıcı, Doç. Dr. H. Serkan Doğan olmak üzere tüm öğretim üyelerine çok teşekkür ederim.

Başta eş kıdemlim Op. Dr. M. İrfan Dönmez olmak üzere tüm araştırma görevlisi, hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her safhasında bana destek olan sevgili aileme ve hayat arkadaşım Samira Zadeh' ye varlıkları için teşekkür ederim.

Dr. Younis Haseeb Taher

ÖZET

Amaç: Transrektal prostat iğne biyopsisi yapılan hastalarda povidon iyodine perineal bölge temizliği yapılmasının enfeksiyon komplikasyonları üzerine olan etkisini değerlendirmek.

Araç ve Yöntem: Serum PSA > 2.5 ng/dl veya parmakla rektal muayenede lezyon varlığı nedeniyle ilk kez transrektal prostat iğne biyopsisi yapılması planlanan hastalar, 01/07/2013 - 05/01/2014 tarihleri arasında prospektif olarak perineal temizliğin povidon iodine kullanılarak veya kullanılmayarak oluşturulan 60'ar kişilik 2 gruba randomize edildi. Tüm hastalar profilaktik olarak işlemden 1 gün önce ve 1 gün sonra fosfomisin 3 gr po ve işlemden yarım saat önce 1 gr amikasin iv infüzyon aldılar. Çalışma grubu hastalara işlemin hemen öncesinde povidon iyodine perineal saha temizliği yapılırken, kontrol grubuna bu işlem uygulanmadı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar yaş, PSA, PSA dansitesi, serbest/total (s/t) serbest/total (s/t) PSA oranı, parmakla rektal muayene, PSA dansitesi (PSAD), transizyonel zon PSA dansitesi (TZPSAD), komorbiditeler, vücut kitle indeksi, hospitalizasyon ve komplikasyon oranları, önceden antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Prostat total hacmi çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha büyük olarak bulundu (63.9 vs 52.8 cc, p=0.016). İki grup arasında temel değerlendirmede başka bir farklılık bulunmadı. Yüksek ateş nedeniyle çalışma grubunda 1 hasta (%1.7) ve kontrol grubunda 3 hasta (%5) hospitalize edildi (p=0.309). Hematüri, hematospermi ve rektal kanama oranları arasında fark görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada prostat biyopsisi öncesi yapılan povidon iyodine perineal bölge temizliğinin enfeksiyöz komplikasyonları azaltma eğilimi oluşturmasına rağmen aradaki farkın istatistik olarak anlamlı düzeye erişmediği gösterilmiştir. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalar daha net veriler ortaya koyabilir.

ABSTRACT

Purpose: To analyze the effect of perineal region cleansing with povidone iodine (PI) before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications.

Material and Methods: From 01/07/2013 to 05/01/2014, 120 consecutive patients with a PSA > 2.5 ng/ml or abnormal digital rectal examination were prospectively randomized to perineal cleansing (60) with PI or no cleansing (60) before their first transrectal needle biopsy of the prostate. Patients in both groups received 3 gr fosfomycin po the day before and after the procedure and 1 gr amikacin iv infusion 30 minutes before the procedure. The patients characteristics, comorbidities, PSA, fPSA, f/t PSA ratio, total prostate and transitional zone volume and thus PSA density (PSAD) and transitional zone PSA density (TZPSAD), previous history of antibiotic usage in the last three months, previous history of transrectal needle biopsy of the prostate, hematuria, hematospermia, rectal bleeding, the pathological results and the primary end point which was infectious complications were evaluated in both groups.

Results: There was no difference in baseline evaluation between groups, except mean volume of the prostate was larger in PI group (63.9 vs 52.8 cc, $p=0.016$). Infectious complications were observed in 4 patients (3,3%); 1 (1.7%) in PI group and 3 (5%) in control group ($p=0.309$). Regarding the other parameters and pathological results, there was no significant difference between two groups.

Conclusions: Although there was a trend for reducing infectious complications in patients with perineal cleansing with PI before ultrasound guided transrectal needle biopsy; this difference has not reached significant level in this study. Further studies with larger number of patients are needed to clarify the effect of perineal cleansing with PI.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİ	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.3. Histoloji	8
2.1.4. Fizyoloji.....	10
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	11
2.2.1. Etiyoloji	12
2.2.2. Risk Faktörleri	12
2.2.3. Histopatoloji.....	13
2.2.4. Evreleme	15
2.2.5. Prostat Spesifik Antijen	19
2.2.6. PCA 3 (Prostat kanseri antijeni 3)	21
2.3. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ.....	22
2.3.1. Komplikasyonlar.....	24
2.4. ENFEKSİYON İLE İLGİLİ TANIMLAMALAR	25
2.4.1. Antibiotiklerin Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılması	26
2.4.2. Antibiotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	27
2.4.2.1. Kinolonlar	29
2.4.2.2. Antiseptikler.....	30

2.4.3. Antimikrobik Etkinin Güçlendirilmesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

BPH	: benign prostat hiperplazisi
PSA	: prostat spesifik antijen
po	: ağız yoluyla
iv	: damar yoluyla
f/T	: serbest/total
gr	: gram
TRUS	: transrektal ultrasonografi
PI	: povidon iodine
cm	: santimetre
PAF	: prostataik asit fosfataz
hcG	: insan koryonik gonodotropini
DHT	: dihidrotestosteron
LH	: Luteinizan hormon
TNM	: tumor node metastaz
kDa	: kilodalton
lt	: litre
hK	: insan kallikreini
A ₂ M	: alfa 2makroglobulin
ACT	: antikomotripsin
AÜSS	: alt üriner sistem semptomları
HGPIN	: yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi
IPSS	: uluslararası prostat semptom skoru
°C	: derece santigrad
dk	: dakika
PaCO ₂	: parsiyel karbondioksit basıncı
mm	: milimetre
Hg	: civa
TRPB	: transrektal prostat biyopsisi
INH	: izonikotinik asit

cc	: santimetre kp
CRP	: cell reaktan protein
DM	: diyabetes mellitus
HT	: hipertansiyon
KAH	: koroner arter hastalığı
PSAD	: total hacim prostat sepesifik antijen dansitesi
TZPSAD	: transizyonel zon prostat spesifik antijen dansitesi
TZ	: transizyonel zon
VKİ	: vücut kitle indeksi
mg	: miligram
ng	: nanogram
dl	: desilitre

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	PI kullanılan ve kullanılmayan hastaların karşılaştırılması.....	34
Tablo 2.	Hospitalizasyon öyküsü ve PI kullanımı	35
Tablo 3.	Hematüri, rektal kanama ve hematospermi insidansları.....	35
Tablo 4.	Hospitalizasyon öyküsü ile değişkenlerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 5.	Tüm parametrelerin kanser ve kanser dışı patolojiler açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 6.	Komorbiditelerin kanser ve kanser dışı patolojiler açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo 7.	Patoloji sonuçları ile değişkenlerin karşılaştırılması	38
Tablo 7.	Patoloji sonuçları ile değişkenlerin karşılaştırılması (devam).....	39
Tablo 8.	Gruplar arası farklılık çıkan parametrelerin detaylı karşılaştırılması (Post Hoc Analiz).....	40
Tablo 9.	2007 - 2012 arası TRUS eşliğinde prostat biyopsisine ait bilgiler	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Prostat embriyolojisi.....	4
Şekil 2. Prostat anatomisi - 1	6
Şekil 3. Prostat anatomisi - 2	7
Şekil 4. Prostatın histolojisi	10
Şekil 5. Türkiye'de il bazında Prostat kanseri insidansı	12
Şekil 6. Gleason derecelendirme sistemi	15
Şekil 7. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (lokal anestezi safhası).....	23
Şekil 8. Povidon iodine.....	30
Şekil 9. Prostat biyopsisi öncesi PI uygulaması	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30–50 iken, bu oran 80 yaşında % 80'e ulaşmaktadır (1). Yaşla bağımlı olarak artan insidans sonucunda 75 yaş üstü grupta prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde kansere bağlı en sık ölüm nedeni olmaktadır (2). 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %40'ında güncel histolojik kriterlere göre yavaş büyüyen ve iyi diferansiye prostat kanseri saptanabilir. Histolojik olarak tanısı konmuş kanserlerin azımsanmayacak kadarı ile aslında klinik önemi olmayan kanserlerdir ve etkilenen bireyler için hayati tehlike oluşturmamaktadır (3). Bunlardan sadece %11'i klinik olarak saptanacak ve bunların da %3'ü ölüme neden olacaktır (4).

Prostat kanseri tanısında en sık ve ilk aşamada kullanılan yöntem parmakla rektal muayenedir. Ancak parmakla rektal muayene ile erken evre prostat kanseri tanısı koyabilmek oldukça güç olduğundan hastalık ancak ileri evrelerde yakalanabilmektedir (5). Tanıdaki bu gecikmeler sonucu tedavi çok daha güçleşmekte, hatta imkansız hale gelmektedir. Tanıda geç kalınmasını önlemek amacıyla parmakla rektal muayeneye ek olarak tümör belirleyicileri ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. PSA en sık kullanılan tümör belirteçtir, araştırmanın ileri kısmında detaylı olarak anlatılmıştır.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ilk defa 1957 yılında Wild ve Reid tarafından uygulanmış, 1974 Yılında Watanabe ve arkadaşları sayesinde klinik uygulamaya girmiştir (6). Günümüzde prostat hastalıklarının tanısında ilk uygulanan radyolojik yöntem haline gelmiştir. Bunda TRUS'un kolay uygulanabilir ve ucuz oluşu yanında klinik ve laboratuvar ile prostat kanseri şüphelenilen olgularda biyopsiye rehberlik sağlaması, kanser tanısı almış olguların evreleme ve takibinde kullanılması da önemli rol oynamaktadır.

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki yeri, prostat iç yapısını aydınlatma ile birlikte TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir (7).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak son yıllarda bu işleme bağlı en önemli komplikasyon olan infektif komplikasyonların görülme sıklığında bir artış izlenmektedir (8).

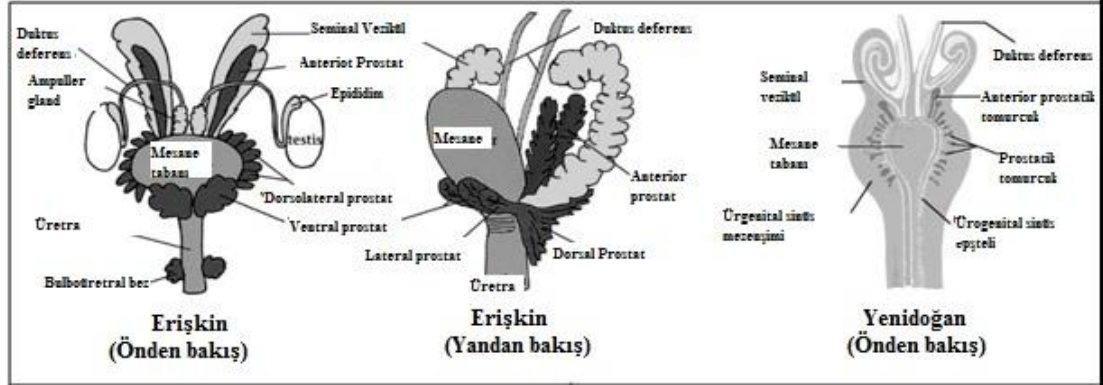
2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

2.1.1. Embriyoloji

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

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



Şekil 1. Prostat embriyolojisi

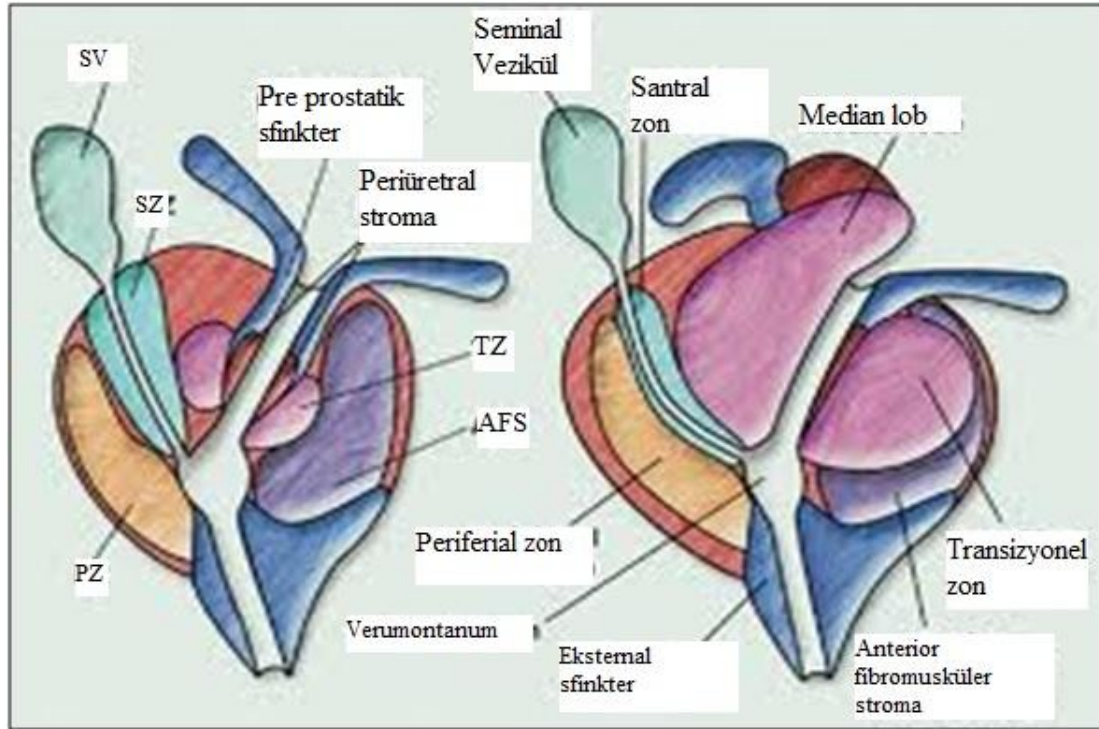
2.1.2. Anatomi

Prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilebilir (10). Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Kranio-kaudal boyutu yaklaşık 4 cm, antero-posterior boyutu yaklaşık 2,5 cm ve genişliği yaklaşık 3 cm'dir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsülle çevrilidir. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur.

Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (11). Apeksi inferiorda, ürogenital diyaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve iki adet infero-lateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier fasyası ile ayrılır (8). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Prostatın anterior ve antero-lateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile birleşir. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İnfero-lateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (12).

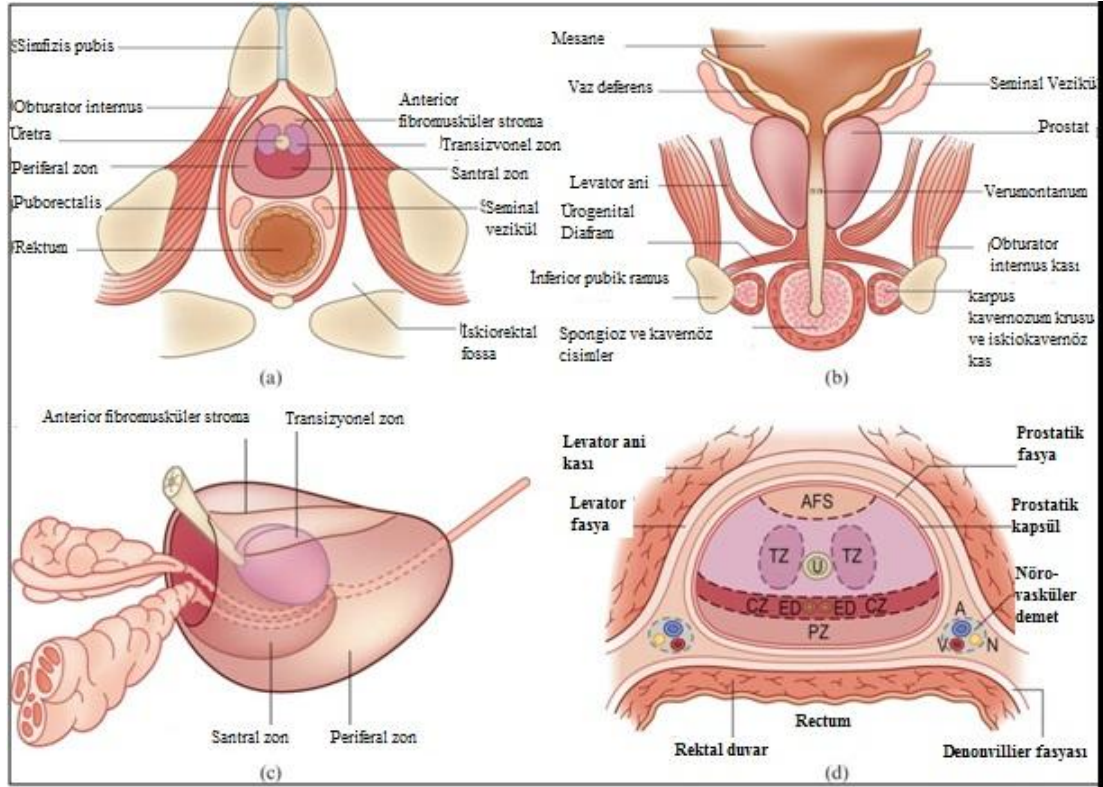
Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (10). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin mediyal kısımlarına birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (9).

Öncelikle 1968'de McNeal'in, daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanır ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (13, 14). Bunlardan ilk üçü prostatın glandüler kısmına karşılık gelirken, anterior veya ventral fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusunun non-glandüler kısmını oluşturur. Periferal zon, prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır, (Şekil 2).



Şekil 2. Prostat anatomisi - 1

Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir. Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %2,5'u santral zondan kaynaklanır (15). Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır (16). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (Şekil 3).



Şekil 3. Prostat anatomisi - 2

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha karmaşık yapıllı glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı temel bölgedir, ayrıca prostat kanserinin %10 - 20'si de bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır. Anterior fibromusküler stroma genellikle glandüler elemanlar içermeyen, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter veru montanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (10, 14, 17). Prostatın temel arteriyel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır.

Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (18). Prostatın venöz drenajı, parankim içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülmesi ile gerçekleşir. Bu pleksus kapakçık bulundurmaz ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşir. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (14, 17). Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olurlar. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olmaktadır (17). Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreter fonksiyonda görevlidir. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler (18).

Nörovasküler demet kavernoöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernoöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın postero-lateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (17).

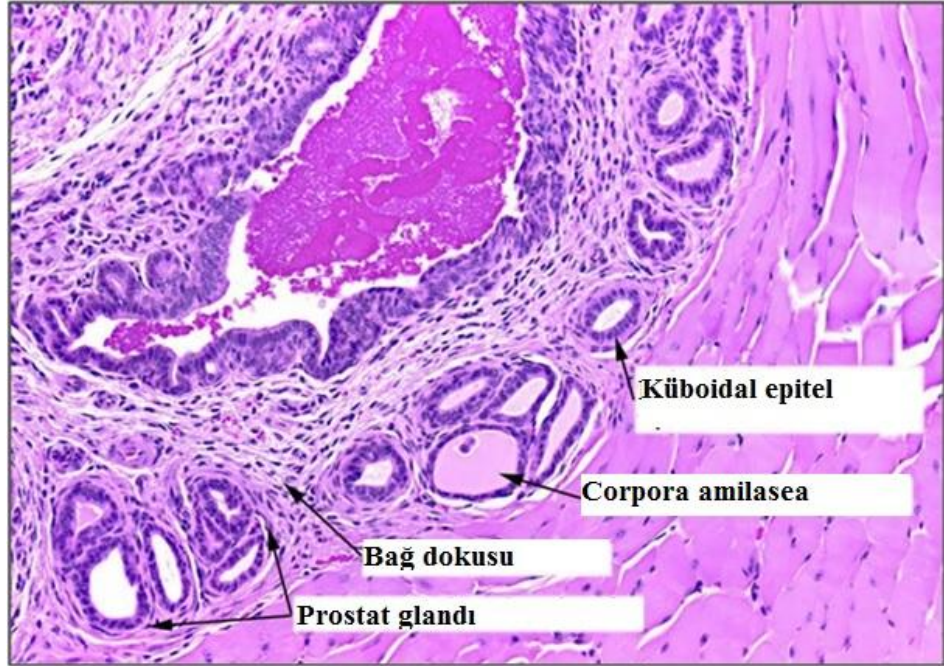
2.1.3. Histoloji

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler bileşenlerden oluşur. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25

adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (11).

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde prostatik sekretuar hücreler, bazal hücreler, transizyonel hücreler ve endokrin parakrin hücreler olmak üzere 4 temel hücre grubu vardır. Prostatik sekretuar hücreler prostatın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücreler olduklarından, PSA ve PAF ile pozitif boyanırlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir. Yalnızca prostat asinuslarında değil, prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Sekretuar hücreler, vimentin ve düşük molekül ağırlıklı keratin eksprese ederler. Yüksek molekül ağırlıklı keratin ile immün-reaktivite izlenmez. Prostat sekresyonu, kesitlerde hematoksilen ve eozin ile lümende soluk eozinofilik boyanma ile ayırt edilebilir. Ayrıca periyodik asit-schiff pozitif ve nötral mukopolisakkaritler içerdiği için diyastaza dirençlidir. Nötral musin benign bezlere özgü değildir, adenokarsinom bezlerinde de bulunabilir. Asidik musinler ise (Alcian mavisi pozitif, koloidal demir pozitif) genellikle normal ya da hiperplastik bezlerde bulunmazken, adenokarsinomda sıklıkla, en azından fokal olarak bulunur (19).

Korpora amilasea, kalsifiye olabilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren hiyalen eozinofilik materyaldir. Bu oluşum, 20-40 yaş arası erkeklerde prostat bezlerinin %25'inde görülür, karsinomlarda nadirdir. Epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve dejenerasyonu ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Lipofuskin pigmenti, eskiden veziküla seminalis ve ejakuluar duktus epiteli için tanısal kabul edilirken, günümüzde benign prostat bezlerinde hematoksilen ve eozin boyalı kesitlerde vakaların yarısında, Fontana-Masson gibi özel boyalar ile çalışıldığında ise hemen tümünde görülebilmektedir, (Şekil 4).



Şekil 4. Prostatın histolojisi

2.1.4. Fizyoloji

Prostat içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır.

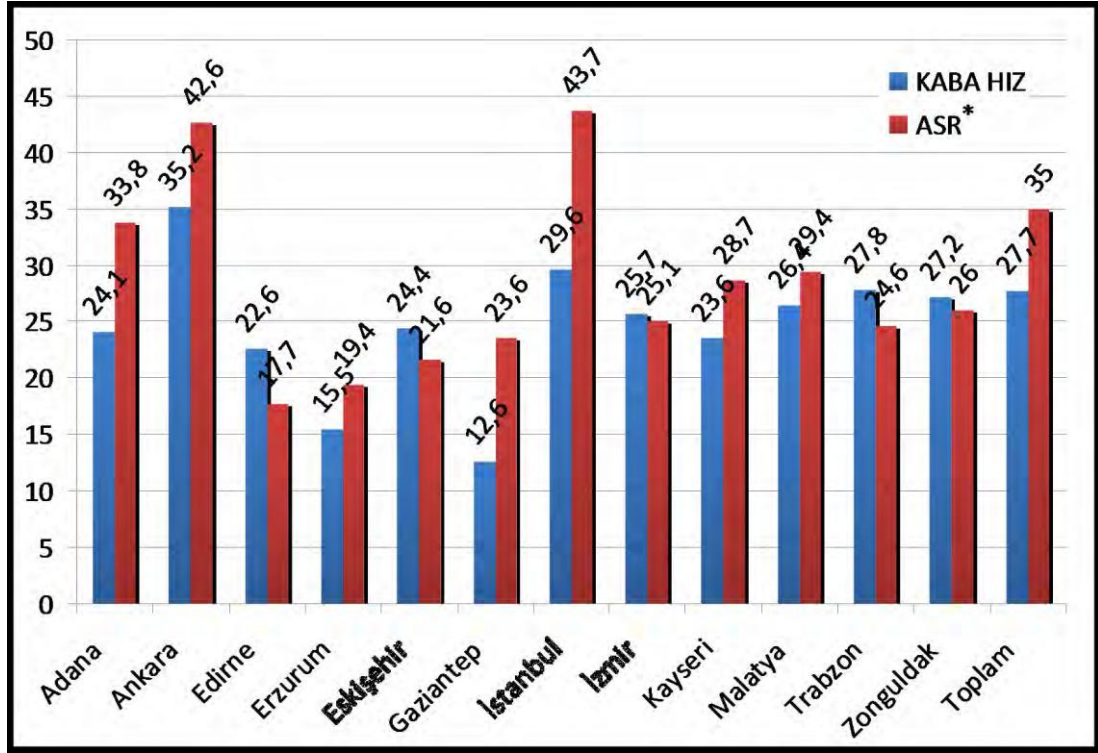
PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteindir. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA' nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçdir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler

aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-alfa-redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

2.2. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Yeni tarama yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması klinik önemi olmayan prostat kanserlerinin bir kısmı ile klinik önemli prostat kanserleri de tanı alabileceğinden ile son 20 yılda prostat kanserlerinin insidansında neredeyse tüm dünyada artış saptanmıştır (20, 21). Prostat kanseri insidansları ırklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Klinik olarak insidans en düşük uzak doğulu erkeklerde, en yüksek ise İskandinav erkeklerinde bulunur. Siyah ırkta prostat kanseri insidansı beyaz ırka göre 1,3 kat daha fazla olup, kanser daha erken yaşta tespit edilmekte ve daha yüksek mortalite oranına sahip olmaktadır (22). Siyah ırkta yeni tanı konulan prostat kanserlerinde PSA değeri beyaz ırka göre daha yüksektir.

Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk çalışma İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri tüm kanserler arasında 5. sırayı almaktadır. İlk dört sırada akciğer kanseri, mesane kanseri, malign melanom dışı deri kanserleri ve larinks kanseri yer almaktadır. Prostat kanseri insidansı ülkemizde 1995-1996 yılları arasında yüz binde 9,1 olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır (23). Üroonkoloji derneğinin 2008 - 2009 yılları arasındaki 6693 hastanın verilerine dayanarak Türkiye'nin çeşitli illerinde yaptığı epidemiyolojik çalışma ile toplam insidansın 35/100.000 olduğu bulunmuştur (24). Şekil 5'de Türkiye'de il bazında prostat kanseri insidansına ait grafik bulunmaktadır (24).



Şekil 5. Türkiye'de il bazında Prostat kanseri insidansı

2.2.1. Etiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar prostat kanserinin muhtemel etiyojisinde en az 4 faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. Bunlar genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir. Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Kesin risk faktörleri, yaş, aile hikayesi ve ırk iken olası risk faktörleri diyetle alınan yağ, hormonlar olup potansiyel risk faktörleri ise vazektomi, kadmiyum, vitamin A, vitamin D' dir (25).

2.2.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserlerinin %95'i 45–89 yaşları arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir (26). Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arasında ise 1/8'dir (20, 25). Otopsi çalışmalarında yaşı 50'nin üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30'unda, yaşı 80'in üzerinde olan erkeklerin %60-70'inde insidental prostat kanseri tespit

edilirken, yaşam boyunca erkeklerin %10'unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir (27).

Prostat kanseri insidansında ve prognozunda ırksal faktörlerin etkisi büyüktür. Yapılan otopsi çalışmalarında gizli prostat kanseri prevalansında ülkeler arası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. ABD'de siyah ırktaki erkeklerde 272/100.000 oranında prostat kanseri görülürken beyaz ırkta bu oran 169/100.000'dir (28). Asya ırklarında bu oran daha da düşmektedir. Örneğin Çin'de bu oran 2,9/100.000 olarak bildirilmektedir (29). Bu noktada Türkiye'de tesbit edilen 35/100.000 insidans oranının iki uç arasındaki değer olduğunun altı çizilmelidir (24). Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (26, 30)). Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyumun prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkeklerde prostat kanseri gelişme riski 3 – 4 kat artmaktadır. Birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu risk 5–11 artmaktadır (31, 32) 2006 yılında Hollanda kaynaklı bir çalışmada 20000 erkek prostat kanseri açısından taranmış ve aile öyküsü prevalansı %6,8 olarak saptanmıştır. Aile hikayesi olan grupta prostat kanseri saptama oranı %7,7, sporadik olan grupta bu oran %4,7 olarak bildirilmiştir (33). Östrojenlerin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde östrojenin etkisini LH supresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinin belirlendiği kontrollü çalışmalarda, prostat kanseri ile seks steroid hormonları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir (26).

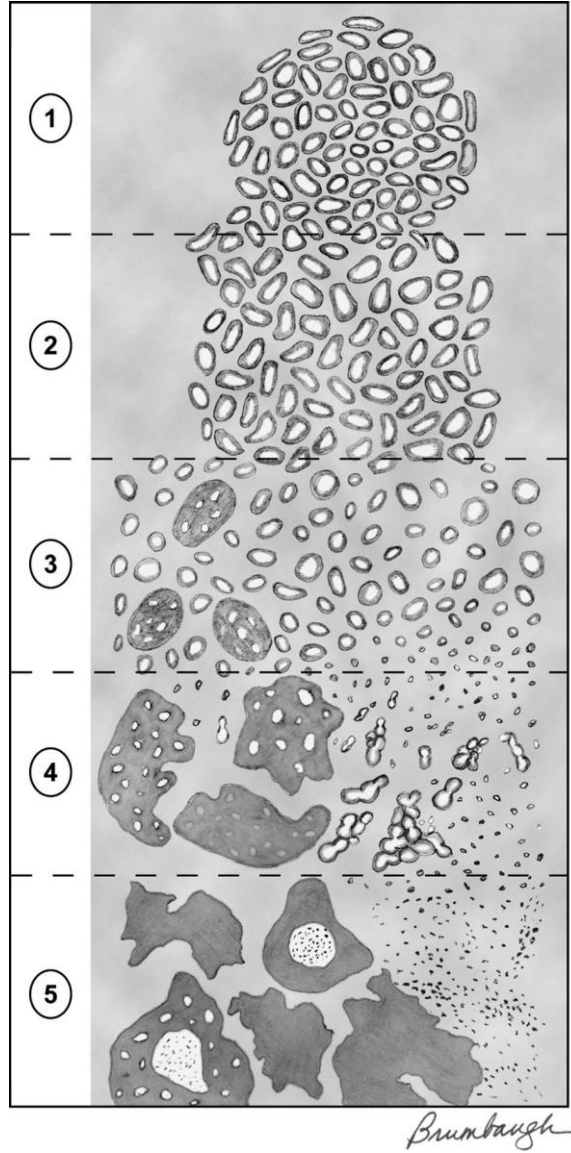
2.2.3. Histopatoloji

Prostat kanserlerinin %95'den fazlası adenokarsinomdur. Diğer %5'in %90'ını transizyonel hücreli karsinomlar oluşturur ve geriye kalan diğer kanserler ise nöroendokrin kanserler ve sarkomlardır (34).

Prostat kanseri değerlendirmesinde hücre diferansiyasyon derecesi ve çekirdek anaplazisine bağlı olarak geliştirilen derecelendirme sistemleri kullanılır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan sistem olan Gleason metodu küçük mikroskopik

büyütme altında glandüler paternlerin gözlemlenmesine dayanır. En sık gözlemlenen birinci ve ikinci patern belirlenerek bunlara 1'den 5'e kadar birer derece verilir. Hem birinci hem ikinci dereceler prognozda anlamlı kabul edilir. Her iki derece toplanarak "Gleason Skoru" elde edilir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir (35). Gleason derecelendirme sistemi son olarak 2005 yılında revize edilmiştir. Bu revizyona göre Gleason skoru 1 ve 2'nin prostat iğne biyopsisi raporunda belirtilmemesi gerektiği ortaya konmuştur. Buna göre günümüzde prostat iğne biyopsisi sonrası rapor edilen en düşük derece 3+3'tür ve iyi diferansiye olarak kabul edilmektedir. Gleason skoru 7 orta diferansiye ve Gleason skoru 8 - 10 kötü diferansiye tümörleri belirtmektedir (36) (Şekil 6).

Gleason derecelendirme sistemi, diferansiyasyon derecesi ve prostat stroması ile glandüler dokunun ilişkisine göre 5 dereceye ayrılır:



Şekil 6. Gleason derecelendirme sistemi (36)

Derece 1: Tümör çevresi sınırlı, uniform, sıkışık ve ayrık yerleşimli bez yapılardan oluşur.

Derece 2: Genel olarak tümör çevresi sınırlı iken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapıları tekli ve ayrı ayrıdır. Ancak derece 1'deki kadar uniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidir.

Derece 3: Tümör non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir. Derece 1 ve 2'ye göre daha ufak oldukları izlenir.

Derece 4: Bez yapıları birleşiktir. Tümör kenarları düzensiz, infiltratif karakterli olarak izlenir.

Derece 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Ortası nekroze tümör sahaları izlenebilir.

2.2.4. Evreleme

Evreleme klinik, muayene ve yardımcı tanı yöntemleri bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Prostat kanseri için ilk evreleme sistemi olarak Whitmore Jewett sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre;

Evre I: klinik olarak latent prostat kanseri,

Evre II: Klinik olarak belirgin hale gelmiş erken prostat kanseri,

Evre III: Klinik olarak belirgin hale gelmiş uzak metastaz belirtisi olmayan lokal ileri evre prostat kanseri,

Evre IV: Klinik olarak belirgin ve uzak metastaz bulguları olan ileri evre prostat kanseri olarak tanımlanmıştır (37).

Daha sonraki yıllarda TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) tanımlanmış ve bugün yaygın olarak kullanılmaktadır (38). En güncel haliyle 2009'da yayınlanan prostat kanseri TNM sınıflaması Şekil 1' de görülmektedir (39).

T- Primer Tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümörün kanıtı yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması (Ör. Yükselmiş PSA seviyesi nedeniyle)

T2 Prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya azını kapsayan tümör

T2b İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstra kapsüler yayılım (unilateral ya da bilateral) - mikroskopik mesane boynu invazyonu dahil

T3b Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş

T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara yayılmış: Eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M-Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)

M1b Kemik(lere)

M1c Diğer alan(lar)

Günümüzde lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal invaziv veya metastatik prostat kanserinin tedavisinde halen güçlükler yaşanmaktadır. İleri evre ve hormona dirençli prostat kanseri için önerilen tedavilerin etkinliği kısıtlı kalmaktadır. Bu sonuç günümüzdeki hemen tüm kanserlerde olduğu gibi etkin bir tedavi için erken tanı gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Prostat kanserinde semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Serum PSA analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımıyla prostat kanserini saptamada büyük artış izlenmiştir. ABD'de PSA' nın yaygın olarak kullanıldığı 1991 yılında

prostat kanseri insidansı 1980 yılı insidansının 2,5 katına ulaşmışsa da 2001 yılından bu yana prostat kanseri insidansında azalma mevcuttur (40).

Rutin olarak yapılan prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları tanımakta ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır (41). Prostat kanserinin genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanması ve bu zonun da üretraya uzak olması nedeniyle nadiren erken evrede belirti verir. Prostat kanserine bağlı semptomların varlığı genellikle hastalığın lokal ileri evre yada metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakülatuar kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açabilir. Erektile disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülebilir.

Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı ve kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretal lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar gelişebilmektedir. Prostat kanserinin tanısı çoğunlukla işeme bozuklukları ve metastazla ilişkili semptom ve bulgulardan çok şüpheli anamnez nedeniyle yapılan parmakla rektal muayene veya yüksek serum PSA değeri ile konulmaktadır. Bundan dolayı kanser taramalarındaki yapısal değişiklikler ileri evre prostat kanserini düşündüren semptomları bulunan hasta oranını azaltmıştır (41).

Asemptomatik kişilerde PSA'nın tanıda kullanılması ile özellikle obstrüksiyon, retansiyon ve ağrı ile tanı konulan hasta oranı azalmış, hafif üriner semptomları bulunan hasta oranı artmıştır. Elli yaş üzerindeki semptomatik kişilerde parmakla rektal muayene ve PSA'nın rutin olarak kullanılması sonucu erken tanı ve tedavi sayesinde prostat kanserinde mortalite oranı azalmıştır (42). Prostat kanserinin erken tanısında parmakla rektal muayene, serum PSA seviyesi ve TRUS biyopsi triad oluşturmaktadır.

Parmakla rektal muayene bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Periferik zonda yerleşen tümörlerin palpasyonu mümkündür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler parmakla rektal muayene ile saptanamazlar. Bu nedenle parmakla rektal muayene ile yapılan klinik evrelemenin doğruluk oranı %45-65'tir (43). Parmakla rektal muayenenin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının düşük oluşu, düşük pozitif prediktivitesi, günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yıllık kontrollerde yapılması gereken bir muayene yöntemi olmasına rağmen tek basına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlar.

PSA yüksekliği ile birlikte patolojik muayene bulgularının varlığı tanıda önemli bir kriterdir. Gosselaar ve arkadaşları dokuz yıllık bir tarama çalışmasında rektal muayenesi şüpheli ve PSA yüksekliği bulunan olgularda daha fazla oranda yüksek Gleason Skorlu kanser saptandığını bildirmişlerdir (43).

2.2.5. Prostat Spesifik Antijen

Prostat Spesifik Antijen (PSA) prostat epitel hücrelerinde ve periüretal gland epitelinde üretilen, glukoprotein yapılı bir serin proteazdır. PSA prostat kanseri tanısında, tedavinin planlanmasında ve tedavi sonrası izlemde onkolojik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat dışında çok az oranda periüretal bezler, endometrium, normal meme dokusundan da sentezlendiğinden meme, adrenal ve böbrek kanserlerinde de ölçülebilir seviyede saptanabilmektedir. Hiç şüphesiz hastalığa değil ama organa özgü karakteri ile prostata ait tüm klinik durumlarda düzeyi yükselebilir. Semen koagulumunun eritilmesini sağlar. Seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen hangi mekanizma ile seruma geçtiği henüz tam olarak bilinmemektedir. PSA ile ilgili kronolojiye bakıldığında ilk olarak Ablin ve arkadaşları PSA'yı insan prostat dokusu ekstratlerinde 1970 yılında tespit edilmiştir. 1980'li yılların sonuna doğru klinikte yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve prostat kanseri için önemli bir tümör belirleyicisi olmuştur.

PSA için herhangi bir sınır değer vermek yanlış olur lakin yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Genellikle çalışmalar PSA'nın yüksek saptandığı olgularda tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaya yöneliktir. Klinik uygulamada, PSA'

nın tarama testi olarak, aile hikayesi olan hastalarda 40 yaşından itibaren, olmayanlarda ise 50 yaşından itibaren kullanılması önerilmektedir. PSA halen prostat kanseri için en önemli tümör belirteci olsa da kanser dışı bazı durumlarda da serum düzeyi değişkenlik gösterebilmektedir. Bu yüzden PSA'nın değişik formları veya PSA dışı yeni belirteçler kullanılarak prostat kanseri tanısında daha sensitif ve spesifik çalışmalar yapılmaktadır. Prostat kanseri dışında, özellikle prostatit ve ilişkili sendromların PSA yüksekliğine neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden PSA yüksekliği olan hastalarda gereksiz prostat biyopsilerini önleyebilmek için hastaların biyopsi kararı öncesi iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

PSA, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (44). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak “seminoprotein” adı ile 1966 yılında bulunan Hara ve arkadaşlarının serilerinde semende bulunan bir protein olarak bildirilmiş ve o dönemde adli tıp uygulamalarında kullanımı önerilmiştir (45). 1970 yılında insan prostat dokusu ekstratlarında tespit edilmiş; 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış ve nihayet 1980 yılında serumda saptanmıştır (46). Stamey ve arkadaşlarının benign dokuya oranla prostat kanseri olan dokudan seruma 10 kata varan oranda daha fazla PSA çıkışının gösterilmesi sonucunda prostat kanseri tanısında yeni bir dönem başlamıştır (47). 1980’li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir. PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır (48). Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (49). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kallikrein sınıflandırmasında hK-3 olarak isimlendirilmekte ve ailenin diğer üyeleri olan hK-1 (pankreatik-renal kallikrein) ile %63, hK-2 (glandüler kallikrein) ile %80 sekans homolojisi göstermektedir. PSA kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır. PSA’nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semen jelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir. Bu nedenle PSA’nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (50).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır. Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, alfa-2-makroglobuline bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A₂M-PSA) ve alfa-1-antikimotripsine bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA) (51). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A₂M-PSA immün reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immunblotting ile tespit edilmesi mümkündür.

Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir. PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüşse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır (52). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür (53). Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir.

2.2.6. PCA 3 (Prostat kanseri antijeni 3)

Yıllar içinde PSA'nın yeterli bir tarama aracı olmadığına anlaşılmasıyla birlikte daha farklı moleküllerin arayışına girilmiştir. Prostat kanserin antijeni 3 (PCA 3), 1999 yılında ortaya çıkarılmış non-coding RNA ekprese eden bir genidir. Yalnızca insan prostat dokusunda bulunan bu molekül özellikle prostat kanserli olgularda aşırı ekprese edilmektedir (54). Bu farklı ekspresyon özelliği klinikte tümör belirleyicisi olarak kullanılmasına imkan sağlamıştır.

PSA ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha az ancak spesifitesi daha fazla olmakla birlikte daha iyi pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu belirlenmiştir (55). Rektal muayeneyi takiben ilk idrardan alınması önerilmektedir (56). Klinik çalışmalar özellikle tekrarlayan biyopsi hastalarında daha yararlı olduğunu göstermiştir (56). Geniş serilerle yapılacak çalışmalarla prostat kanseri tanısındaki yeri daha da netleşecektir.

2.3. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ

Transrektal ultrasonografinin prostat kanser tanısındaki yeri, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve PSA yükselmesi ile birlikte ya da olmaksızın PRM anormalliği bulunan hastalara TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılması gereklidir. PRM'si normal fakat PSA yüksekliği bulunan hastalara biyopsi yapılması endikedir. Aynı zamanda TRUS brakiterapinin planlanmasında ve tedavisi sırasında kullanılmaktadır.

Önceleri, TRUS'un prostat kanser taramasında kullanılması önerilmesine rağmen günümüzde sınırlı sensitivite ve spesifitesinin olması ve yüksek maliyeti nedeniyle bu düşünceden uzaklaşmıştır. Prostat kanser tanısındaki en önemli engel, TRUS'ta tespit edilen hipoekoik lezyonların çoğunun kanser olmayışı ve palpabl olmayan kanserlerin %50'sinin 1 cm' nin altında olması ve bu kanserlerin TRUS' ta tespit edilememesidir (57). Sadece TRUS' ta görülen hipoekoik alanlardan biyopsi alınırsa kanserlerin %25 ile %50'si atlanmaktadır. Çünkü hipoekoik alanlar izoekeoik alanlara göre iki misli kanser olma olasılığı taşımaktadır (58). Buradan yola çıkarak PRM'si anormal olan ya da PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır. TRUS'un en önemli avantajı prostat biyopsisi sırasında geniş alanların örneklenmesini sağlamasıdır.

Prostat biyopsisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (59). Stamey ise biyopsi sayısını değiştirmeden, iğneyi daha laterale kaydırarak daha iyi örnekleme yapılabileceğini ileri sürmüştür (60). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından klasik sekstant biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferal zonun lateralinden biyopsiler eklenerek geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu (%23,1 vs %31) ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiği gösterilmiştir [62]. Benzer sonuçlar ProtecT

çalışmasında da ortaya konmuştur. (61, 62). Kor sayısının 12 den fazla olmasının kanser yakalanma oranında anlamlı artışa yol açmadığı bildirilmiştir (63).

Rebiyopsilerde saturasyon biyopsisi tekniğinin (>20 kor) kullanılması sonucu %30 - 40 arasında prostat kanseri bulunmuş olup bu önceki biyopsilerde alınan kor sayılarına bağlı olarak değişmektedir (64). Transrektal ve transperineal yolla yapılabilen saturasyon biyopsisinin son dönemlerde farklı çalışmalarda ilk biyopsi şeması olup olamayacağı tartışılmıştır. Jiang ve ark. düşük PSA değerleri, yüksek prostat hacmi veya düşük PSAD durumlarında ilk biyopsi olarak kullanılabilirliğini ve bunun klinik önemsiz kanser ve komplikasyon oranlarını artırmadığını bildirmişlerdir (65). Buna karşılık Maccagnano ve ark. ilk negatif biyopsiyi takiben multifokal HGPN ve ASAP durumlarında yapılmasını önermişlerdir (66). Benzer şekilde Hacettepe Üniversitesinden yapılan çalışmada rebiyopsiler için transperineal yaklaşımla saturasyon biyopsisinin düşük komplikasyon oranıyla tercih edilebileceği belirtilmiştir (67).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi esnasında lokal anestetikler ile bilateral sinir blokajı yapılmasının alınan kor sayısından bağımsız olarak ağrı skorlarını düşürdüğü bulunmuştur (68). Gan ve ark. periprostatik sinir blokajının büyük hacimli prostatlarda ve artırılmış kor sayıları durumlarında dahi infektif komplikasyonları artırmadığını bulmuşlardır (69) (Şekil 7).



Şekil 7. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (lokal anestezi safhası)

2.3.1. Komplikasyonlar

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi Avrupa ve Amerika'da yılda 1 milyonun üzerinde yapılmak suretiyle en sık gerçekleştirilen ürolojik prosedürlerden birisidir. Genellikle kolay tolere edilebilen bu işlemin ağrı ve kanama gibi hafif komplikasyonlarının yanında giderek artan sıklıkla ağır üriner retansiyon, erektil disfonksiyon, AÜSS gelişmesi ve infektif komplikasyonları mevcuttur (70, 71).

Biyopsi esnasında en sık gözlenen komplikasyon kanamadır (72). Kanama; hematüri, hematospermi, hemoejekülat, hematokezya veya rektal kanama şeklinde olabilir. Belirleyici faktörler içerisinde alınan kor sayısı, prostat büyüklüğü, antikoagülan tedavi yer almaktadır.

Üriner retansiyon riski ise standart biyopsi sonrasında %0,2 ile %1,7 arasında değişen oranlarda gözlenmiştir (73). Sıklıkla geçici ve cerrahi müdahale gerektirmeyen bir retansiyon meydana gelmektedir. Artmış prostat hacmi ve artmış IPSS skorunun artmış riski beraberinde getirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (74-76). Bu hastalarda biyopsiyle eş zamanlı alfa bloker tedavinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (77).

Erektil disfonksiyon ise özellikle tekrarlayan biyopsiler sonucunda olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda bunun biyopsi sonucunda prostat kanseri çıkan hastalarda daha belirgin olduğu ortaya sürülmüş olsa da bundan bağımsız olarak biyopsiyi takip eden ilk 1 ve 3 ay içinde sırasıyla %6,5 ve %4,3 oranlarında erektil disfonksiyon bildirilmiştir(78).

İnfektif komplikasyonlar ise profilaktik antibiyotik kullanımının etkili olduğu en iyi kanıtlanmış ürolojik prosedürdür (79). Bir Cochrane analizi antibiyotik profilaksisinin bakteriüri, bakteriyemi, ateş, idrar yolu enfeksiyonu ve hastaneye yatış komplikasyonlarını azalttığını ortaya koymuştur (80). Her ne kadar antibiyotik profilaksisinin zamanlaması ve süresi netleşmemişse de işlem öncesi tek dozun yeterli olduğu konusunda oldukça fazla yayın mevcuttur (81, 82).

Literatürde çok çeşitli antibiyotik profilaksilerinden bahsedilmiştir. Ancak en yaygın kullanılan fluorokinolonlardır. Prostata geçişinin iyi olduğu bilinen siprofloksasin günümüzde en yaygın kullanılan profilaksi ajanıdır (83). Tek başına

fosfomisin kullanımı, siprofloksasine amikasin eklenmesi, tek doz levofloksasin kullanılması, tek başına gentamisin kullanımı gibi metodların infektif komplikasyonları anlamlı şekilde düşürdüğü bulunmuştur (84-87). Antibiyotik profilaksisinde kullanılan antibiyotiklerin üriner sistemdeki konsantrasyonlarının yüksek olması ve prostata geçişlerinin iyi olması sebebiyle tercih edilmektedirler. Ayrıca komplikasyon gelişen hastaların idrar ve kan kültürlerinde çoğunlukla E.coli ve Klebsiella türlerinin üremesi profilakside bu patojenlere yönelik stratejilerin geliştirilmesinin gerekliliğini ortaya konmuştur (88).

2.4. ENFEKSİYON İLE İLGİLİ TANIMLAMALAR

Geçmiş yıllarda sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımlanmasında sepsis, septisemi, bakteriyemi, sepsis sendromu, endotoksemik şok ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. Bu hastalığın tanımında farklı terimlerin kullanılması, yapılan araştırmalarda sepsis insidansı, prevalansı, ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında önemli farklılıklar doğurmuştur (89).

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların, normalde steril konak dokularda bulunması veya dokulara invazyonu sonucu gelişen bir enflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültür pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS): Enfeksiyöz olaylara karşı veya yanık, pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlarda vücudun oluşturduğu immün yanıtlar dizisidir. SIRS tanısı için aşağıdakilerden “iki veya daha fazlasının” hastada bulunması gerekir.

1. Vücut ısısının $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ olması (ateş veya hipotermi),
2. Kalp atım hızının $> 90/\text{dk}$ olması (taşikardi),
3. Solunum sayısının $> 20/\text{dk}$ olması (takipne) veya arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) $< 32 \text{ mm/Hg}$ olması (hiperventilasyon),
4. Lökosit sayısının $> 12000/\text{mm}^3$ (lökositoz) veya $< 4000/\text{mm}^3$ (lökopeni) olması veya periferik yaymada $> \%10$ bant formunun bulunması,

Sepsis: Enfeksiyona karşı oluşmuş sistemik enflamatuvar yanıttır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.

Ağır (ciddi) sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon veya perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir. Sepsise bağlı hipotansiyon ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'den daha fazla aşağı düşmesidir.

Septik şok: Sepsis bulgularına ek olarak yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilir.

2.4.1. Antibiotiklerin Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılması

Mikroorganizmaların sadece üremelerini durduranlar için “mikrobiyostatik” (eğer bakteri söz konusu ise bakteriyostatik); mikroorganizmanın ölümüne neden olanlar için ise “mikrobiyosidal” (bakteri söz konusu ise bakterisidal) etkili antibiyotik terimleri kullanılmaktadır. Günümüzde mikroorganizma hücrelerini oluşturan değişik yapılar üzerinde farklı mekanizmalarla etki ederek o organizmanın üreyip çoğalmasını engelleyebilen ya da ölümüne neden olan çok sayıda gerek biyostatik gerekse biyosidal etkili antimikrobiyal ilaç kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bazıları bakteri hücre duvarının yapımını, bazıları hücre zarının yapımını ya da zarın fonksiyonlarını engelleyerek; bazıları protein sentezinin yapı taşları olan ribozomları, bazıları ise onun yeni nesiller vermesinde en önemli oluşumları olan nükleik asitlerini hedef alarak etkilerini gösterirler (90). Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre genel bir sınıflandırılması aşağıda verilmiştir.

2.4.2. Antibiotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

Hücre duvarı sentezini inhibe edenler

Beta-laktamlar

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

Glikopeptidler

- o Vankomisin
- o Teikoplanin

Sikloserin

Basitrasin

Fosfomisin

Protein sentezini inhibe edenler

30S ribozomal alt üniteyi etkileyenler

- o Aminoglikozitler
- o Tetrasiklinler

50S Ribozomal alt üniteyi etkileyenler

- o Kloramfenikol
- o Makrolidler
- o Linkozamidler

- o Fusidik asit
- o Puromisin

Nükleik asit sentezini inhibe edenler

DNA sentezini inhibe edenler

- o Sülfonamidler ve trimetoprim
- o Kinolonlar

RNA sentezini inhibe edenler

- o Rifampin

Hücre zarının fonksiyonunu değiştirenler

Polimiksinler

Polienler

Azoller

Etki mekanizması bilinmeyenler

İzoniazid

Metranidazol

Çalışmayla ilgili antibiyotikler aşağıda detaylandırılmıştır.

Fosfomisin: Hücre duvarı biyosentezi üzerine primer etkili antibiyotiklerden bir diğeri de bir fosfonik asit türevi olan fosfomisindir. Fosfomisinin etkisi piruvil transferaz üzerinedir. Piruvil transferaz peptidoglikan sentezinin ilk basamağını katalizleyen sitoplazmik bir enzimdir. Üriner sistem enfeksiyonlarında önerilen bu geniş spektrumlu ilaç *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi Gram negatif ve *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* gibi Gram pozitif üropatojenik bakteriler üzerinde etkili olmaktadır. Sikloserinle benzer yan etkileri olan bir ilaçtır (91, 92).

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

Streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin ve gentamisin doğal olarak elde edilirken, amikasin ve netilmisin ise kanamisin ve sisomisinin semisentetik antibiyotiklerdir. Aminoglikozitler bakterilerde ribozomlara bağlanarak, protein sentezinin inhibe edilmesine, mRNA'daki kodonların yanlış okunmasıyla sentez edilecek polipeptide yanlış aminoasitlerin girmesi ve fonksiyonu olmayan veya işlevi büyük çapta azalmış proteinlerin sentezine ve bir kodonun bitiş kodonu gibi okunmasına yol açarak protein sentezinin tamamlanmadan sonlanmasına neden olarak bakterisidal etki gösterirler (90). Aminoglikozitler primer olarak aerobik Gram-negatif basillere ve *S.aureus*'a etkilidir. Ancak stafilokok enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamaları önerilir.

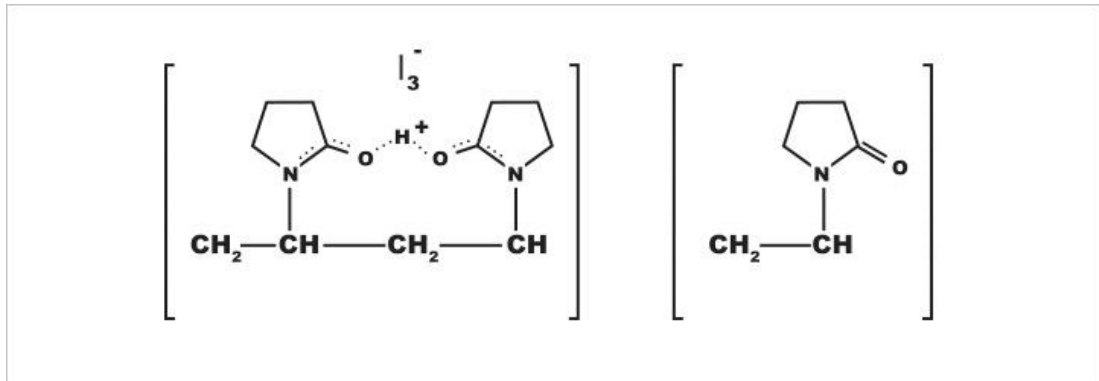
Stafilokok, enterokok veya streptokok enfeksiyonlarında, gentamisine ilave olarak penisilin veya vankomisin kullanılır. Aminoglikozitler Gram-negatif bakterilere bakterisidal etki gösterirken, Gram pozitif bakterilerde ise bir beta-laktam antibiyotikle kombine edilmedikçe bakteriyostatik etkilidirler. Aminoglikozitler, anaerob bakterilere etkisizdirler. Aminoglikozitlerin etki spektrumu birbirine benzese de bazı farklı özellikleri de vardır. Örneğin; streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e, gentamisin *Serratia* türlerine, tobramisin *P.aeruginosa*'ya, netilmisin ve amikasin ise *Enterobacteriaceae* familyasına daha fazla etkilidir (90).

2.4.2.1. Kinolonlar

Bu grupta bulunan antimikrobikler arasında; ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin ve moksifloksasin yer almaktadır. Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Etkileri bakterisidaldir. Kinolonlar bakteri hücreesindeki DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimine bağlanıp, bakterilerin bölünmesini engelleyerek etki ederler. Bu şekilde bakteri anormal şekilde uzayarak ölür. Kinolonlar; *Enterobacteriaceae* ailesine çok etkilidir. Siprofloksasin'in hem *P.aeruginosa*'ya hem de Mikobakterilere karşı etkinliği iyidir. Kinolonlar; *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis*'e karşıda çok etkilidirler. Kinolonların Gram-pozitif etkinliği Gram negatif etkinliklerine göre çok sınırlıdır (93).

2.4.2.2. Antiseptikler

İyot bileşikleri: Hücre yapılarını ve enzim sistemlerini tahrip ederek mikroorganizmaları öldürürler. Geniş etki spektrumu gösterirler. Ancak normal kullanım yoğunluğunda sporisit değildirler. Cilt, mukoza ve yara antiseptiği olarak kullanılırlar. İyot suda çözünmeyen bir bileşiktir. Ancak iyotun polivinil piroolidon (povidon) gibi polimerlerle oluşturduğu kompleks bileşikler (iyodoforlar) suda çözünürler ve yavaş şekilde iyot serbestleşmesine neden olurlar. İyot başlıca 2 formda (alkoldeki iyot çözeltisi ve iyodofor şeklinde) kullanılmaktadır. İyodun alkol çözeltisi (iyot tentürü) güçlü bir dezenfektandır. Ancak tahriş edici, boyayıcı ve kötü koku gibi istenmeyen özelliklere sahiptir. İyodoforlarda bütün bu özellikler ortadan kalkmıştır. Ancak iyotun yavaş salınımı nedeniyle etkileri daha geç oluşur. Kan gibi organik maddeler etkilerini azaltır. İyodoforlar serbest iyot yoğunluğuna bağlı olarak antiseptik veya dezenfektan olarak kullanılabilirler. Ancak temas süresine dikkat edilmeli, yeterli bir cilt antisepsisi için 2 dakika süre ile uygulanmalıdır. İyot vücut yüzeyinden emilebildiğinden uzun süreli uygulamalarda serum iyot seviyesini yükseltebilir. Bu nedenle tiroid hastalıklarında, iyot alerjisi olanlarda, emzikli kadınlarda ve yeni doğan bebeklerde kullanılmamalıdır (Şekil 8), (94).



Şekil 8. Povidon iodine

2.4.3. Antimikrobik Etkinin Güçlendirilmesi

Birbirinin etkisini güçlendiren, sinerjik etkili antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması tedavinin başarı şansını artırır. Sinerjistik etki, bakteri hücre duvarına etkili antimikrobikler ile aminoglikozidlerin birlikte kullanılmasıyla elde

edilebilir. Örneğin, *Streptococcus viridans* ile oluşan infektif endokardit vakalarında penisilin G ile aminoglikozid kullanımının sinerjistik olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte viridans streptokoklar penisiline oldukça duyarlıdır ve penisilin tek başına da bu tip endokarditin tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Penisiline aminoglikozid ilavesi, örneğin streptomisin veya gentamisin hem in vivo hem de in vitro sinerjistik etkilidir. Ancak, suş eğer streptomisine karşı ribozomal olarak dirençli ise ya da plazmidin aracılık ettiği enzim yapıyorsa penisilin-aminoglikozid sinerjisine karşı direnç gösterebilir. Bu nedenle streptomisin ve gentamisine yüksek düzeyde direnç saptanan bölgelerde kombinasyon yapılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (95). Bakteri hücre duvarına etkili antibiyotiklerin enzim inhibitörleriyle birlikte kullanılması da sinerjizme bir örnektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı, işlem öncesi PI ile yapılacak perine temizliğin, bu işleme bağlı infektif komplikasyonlara bir etkisinin olup olmayacağını araştırmaktır. Aynı gün içinde ilk kez transrektal prostat biopsisi için üroloji kliniğine başvuran hastalar sırayla povidon iodin ve kontrol grubu olarak randomize edilmiştir. Povidon iodin grubunda hastalara işlem öncesi perine temizliği yapılarak biyopsi işlemi gerçekleştirilirken kontrol grubuna herhangi bir temizlik yapılmadan transrektal prostat iğne biopsisi yapıldı (Şekil 9). Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınan 2013/15-01(KA-130068) numaralı karar ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan alınan 04/12/2013 tarih ve 127884 sayılı yazı ile çalışmamız onaylanmıştır.



Şekil 9. Prostat biyopsisi öncesi PI uygulaması

PSA > 2.5 ng/dl veya parmakla rektal muayenede lezyon varlığı nedeniyle transrektal prostat iğne biyopsisi yapılması planlanan hastalar çalışmaya alındı ve hastaların tümüne işlem bir ürolog tarafından yapıldı. İşlem öncesinde tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Daha önceden biyopsi olmuş hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edildi

ve randomizasyon sonucunda 60 hastaya PI ile perine temizliği yapılarak, 60 hastaya ise bu temizlik yapılmadan biyopsi işlemi uygulandı. İşlemden sonrası gelişmesi olası olan komplikasyonlarla ilgili hastalar bilgilendirildi ve hastalara üroloji kliniğinin numaraları ve işlemi yapan üroloğun cep telefonunu içeren bilgilendirilme formu verildi.

Prostat biyopsi işlemi öncesinde prostat total ve transizyonel zon hacimleri transrektal ultasonografi ile ölçüldü ve 2 noktadan periprostatik lokal anestezi enjeksiyonu (10 cc prilokain hidroklorür) yapıldı. Bunu müteakip hastalara yandan ateşlemeli prob yardımıyla önce prostat bazisinden, ardından mid glanddan ve son olarak apekten sol ve sağ loblardan 2 şer adet olmak üzere toplam 12 seçilmiş alandan ve ilave olarak PRİ ve/veya TRUS'da bulunan lezyonlardan yaklaşık 15 mm uzunluğunda parçalar alındı. Biyopsi süresi lokal anestezi yapıldığı andan itibaren hesaplandı.

İşlemden sonra en az iki kez hastalarla telefon görüşmesi yapıldı. Ateş, hematüri, hematospermi, rektal kanama ve diğere komplikasyonlar sorgulandı. Enfeksiyon hastalıkları ünitesi ve enfeksiyon kontrol ünitesi tarafından da işlem sonrası ateş nedeni ile yatışı yapılan hastalar takip edildi.

İşlem yapılan tüm hastalar profilaktik olarak işlemden 1 gün önce ve 1 gün sonra fosfomisin 3 gr po ve işlemden yarım saat önce 1 gr amikasin iv antibiyotikleri verildi. İşlem sonrası 38°C ve üzeri ateşi olan hastalar hospitalize edilerek enfeksiyon hastalıkları bölümüyle birlikte gerekli antibiyotik tedavisi planlandı. Hospitalize edilen tüm hastalara tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğere fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, akciğere grafisi, sedimantasyon, C-Reaktif Protein (CRP), idrar ve kan kültürü bakıldı.

Hastaların yaş, kilo, boy bilgileri kullanılarak vücut kitle endeksleri hesaplandı. DM, HT, KAH gibi komorbiditeleri sorgulandı ve kullanmakta oldukları antiagregan/antikoagulan ilaçların bilgisi alındı. Hastaların biyopsi öncesi total PSA, serbest PSA değerleri ve f/t PSA oranları kaydedildi. Biyopsi süreleri ve alınan kor sayıları her hasta için ayrı ayrı not edildi. Hastaların patoloji sonuçları öğrenilerek kaydedildi. ASAP ile üç ve daha fazla korda HGPIN saptanan olguların tekrar biyopsi yapılması planlandı.

4. BULGULAR

Her iki çalışma ve kontrol grubunda yaş ortalaması 63,0 yıl olarak bulundu. Bu gruplardaki hastaların vücut kitle indeksleri de farklı bulunmadı (sırasıyla 27,8 ve 26,5 p=0,546).

PI kullanılan grupta total PSA, f PSA, f/t PSA ortalama değerleri sırasıyla 12,0 / 2,13 / 0,17 olarak kullanılmayan grupta ise 13,6 / 2,2 / 0,16 olarak bulundu. İki grupta biyopsi süreleri benzer olarak 4,2 dk bulundu (p>0.01). İki gruptan da ortalama 12 kor biyopsi alındı. İşlem öncesi yapılan transrektal ultrasonografide PI kullanılan grupta total prostat hacmi 63.9 cc iken diğer grupta 52.8 cc idi (p=0,034). TZ volumleri sırasıyla 36.9 cc ve 31.4 cc olarak bulundu. İki grup total volum PSA dansitesi (PSAD) ve TZ PSA dansitesi bakımından karşılaştırıldığında ise PI grubunda PSAD 0,20 iken karşı grupta 0.26, TZ PSA dansitesi ise yine sırayla 0.37 ile 0.48 olarak bulundu. İki grup arasında total PSA, serbest PSA, f/T PSA, biyopsi kor sayısı, PSA dansitesi, TZ PSA dansitesi değerleri açısından fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.838, 0.675, 0.510, 0.116, 0.497, 0.567), (Tablo 1).

Tablo 1. PI kullanılan ve kullanılmayan hastaların karşılaştırılması

	Toplam	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Total PSA, ng/dl	12,83	12,04	13,61	0,698
Serbest PSA, ng/dl	2,18	2,13	2,24	0,840
f/t PSA	0,16	0,17	0,16	0,314
Biyopsi Süresi, dk	4,22	4,28	4,16	0,177
Biyopsi kor sayısı, adet	12,30	12,47	12,13	0,094
Prostat hacmi, cc	58,37	63,93	52,81	0,034
Prostat TZ hacmi, cc	34,15	36,92	31,38	0,206
PSAD	0,23	0,20	0,26	0,358
TZPSAD	0,43	0,37	0,48	0,387
VKİ, kg/m ²	27,18	27,86	26,50	0,546

Hastaların rektal muayeneleri arasında da iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,777$). Yine benzer şekilde son 3 ay içinde antibiyotik kullanan hasta oranları da istatistiksel olarak farksızdı (sırasıyla 15 vs 12, $p=0,662$). Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı açısından da gruplar arasında fark izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.823, 0.583, 0.491). Prostat biyopsi sonuçları da her iki grup için benzerdi (Tablo 2).

Çalışmanın amacı olan işlem sonrası infektif komplikasyon ise PI grubunda 1 (%1.7), kontrol grubunda ise 3 (%5) hastada izlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu farkın anlamlı olmadığı tesbit edildi ($p= 0,619$). Toplamda ise %3,3 oranında infektif komplikasyon izlendi.

Tablo 2. Hospitalizasyon öyküsü ve PI kullanımı

		Kontrol grubu	Çalışma grubu	Toplam	p
Hospitalizasyon	Var	3 (%5)	1 (%1.7)	4 (%3.3)	0.619
	Yok	57	59	116	
Toplam		60	60	120	

Hastalar ortalama 3,5 gün hastanede kaldılar ve sadece 1 hastanın kan kültüründe Ampisilin dirençli klebsiella spp. üremesi saptandı.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki 60 hastanın 40'ında hematüri ortalama 3,7 gün ve 8'inde rektal kanama ortalama 0,87 gün, hematospermi ise 39 hastada ortalama 6,1 gün gözlenirken PI grubundaki 60 hastanın 48'inde hematüri ortalama 3,4 gün ve 8'inde rektal kanama ortalama 0,9 gün, hematospermi ise 48 hastada ortalama 5,8 gün sürmüştür (tablo 3).

Tablo 3. Hematüri, rektal kanama ve hematospermi insidansları

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
Hematüri	3,7	3,4	0,391
Hematospermi	6,1	5,8	0,172
Rektal kanama	0,8	0,9	0,121

Hastaların komorbiditelerinin hospitalizasyona etkisi açısından yapılan değerlendirmede ise diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının bulunmasının infektif komplikasyonlarla ilişkisi olmadığı görüldü. Komplikasyon gelişen hastaların yalnızca birinde diyabetes mellitus olduğu saptandı (tablo 4).

Tablo 4. Hospitalizasyon öyküsü ile değişkenlerin karşılaştırılması

	Toplam	Hospitalize edilenler	Hospitalize edilmeyenler	P
Yaş, yıl	62,98	60,75	63,06	0,588
VKİ, kg/m ²	27,1	26,2	27,2	0,781
Toplam prostat hacmi, cc	58,37	60,20	58,30	0,292
TZ hacmi, cc	34,15	36,95	34,05	0,214
Total PSA, ng/dl	12,83	7,31	13,02	0,306
Serbest PSA, ng/dl	2,18	1,69	2,20	0,278
f/t PSA	0,16	0,23	0,16	0,826
Biyopsi kor sayısı, adet	12,31	13,00	12,28	0,152
PSAD	0,23	0,11	0,23	0,248
TZPSAD	0,43	0,18	0,43	0,136

Hospitalize edilen hastaların biyopsi sonuçları irdelendiğinde 3 hastada benign prostat hiperplazisi, 1 hastada ise kronik inflamasyon olduğu bulundu. Kanser yakalama oranı ise %28,3 olarak bulundu.

Patoloji sonucuna göre adeno ca çıkanlarla çıkmayanlar iki ayrı gruba (kanser vs HGPIN, BPH, İnflamasyon) ayrılarak yaş, kilo, boy ve VKİ açısından değerlendirildiğinde sadece yaş parametresinde kanser yakalanan ve yakalanmayan gruplar arasında anlamlı fark tesbit edildi. Sonuçlara göre kanser saptanan grubun yaş ortalaması 65,4 iken saptanmayan grubun yaş ortalaması 62 olarak bulundu (p=0,025).

Yine benzer şekilde patoloji sonucu kanser ve kanser dışı olarak iki grupta değerlendirilerek diğer parametreler açısından karşılaştırıldı. Patoloji sonucu kanser çıkan grupta PSA, f/t PSA, PSAD ve TZPSAD değerleri istatistiksel olarak farklı bulundu. Buna göre patoloji sonucu kanser çıkan grupta ortalama PSA değeri 23,2

iken kanser dışı patolojilerde bu değer 8.7 olarak bulundu ($p=0,002$). Ayrıca f/t PSA oranı kanser grubunda 0,13 bulunurken kanser dışı patolojiler grubunda 0,21 olarak saptandı ($p=0,001$). Son olarak PSAD ve TZPSAD değerleri sırasıyla 0,44 vs 0,14 ($p=0,001$) ve 0,76 vs 0,24 ($p=0,001$) olarak saptandı. Hematüri, hematospermi ve rektal kanama açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Tüm parametrelerin karşılaştırmalı bulguları Tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5. Tüm parametrelerin kanser ve kanser dışı patolojiler açısından karşılaştırılması

	Kanser	Kanser dışı patoloji	p
Yaş, yıl	65,47	62,00	0,025
VKİ, kg/m ²	26,77	27,34	0,441
Toplam prostat hacmi, cc	52,93	60,52	0,111
TZ hacmi, cc	30,85	35,45	0,100
Total PSA, ng/dl	23,24	8,71	0,002
Serbest PSA, ng/dl	3,05	1,83	0,208
f/t PSA	0,13	0,21	0,001
PSAD	0,44	0,14	0,001
TZPSAD	0,76	0,24	0,001
Hematüri,gün	3,09	3,78	0,498
Hematospermi,gün	6,44	5,80	0,343
Rektal kanama,gün	1,00	0,59	0,206

Hastaların patoloji sonuçları komorbiditeleri ile karşılaştırıldığında kanser yakalanan hastalarda KAH insidansı anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuçlar değerlendirildiğinde KAH insidansı kanser ve kanser dışı gruplarda sırasıyla %82,4 ile %17,6 olarak saptandı ($p=0,015$). Diyabet insidansı kanser ve kanser dışı patoloji gruplarında sırasıyla %20,6 ve %20,9 olarak tesbit edildi ($p=0,590$). Benzer şekilde HT insidansı da iki grup arasında sırasıyla %47,1 ve %52,9 olarak saptandı ($p=0,218$), (Tablo 6).

Tablo 6. Komorbiditelerin kanser ve kanser dışı patolojiler açısından karşılaştırılması

	Kanser	Kanser dışı patoloji	p
DM (%)	20,6	20,4	0,590
HT (%)	52,9	43	0,218
KAH (%)	17,6	3,5	0,015

Antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımını ateşli komplikasyonlarla ilişkisi irdelendiğinde ise komplikasyon gelişen 3 hastanın herhangi bir ilaç kullanmadığı yalnızca 1 hastanın ise antiagregan tedavisi (asetilsalisilik asit 100 mg) kullandığı görüldü.

Yukarıda değerlendirilen parametrelerin tamamı hospitalize edilen hasta grubuyla karşılaştırıldı ve hiçbir parametrenin istatistiksel anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.

Patoloji sonuçları BPH, HGPN, adeno ca ve kr. inflamasyon olarak 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar tüm değişkenler açısından istatistiksel analize tabi tutuldu. Bu analizin sonucunda total PSA değeri, PSAD ve TZPSAD değerlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği bulundu (p değerleri sırasıyla 0.011, 0.001, 0.001). Yani patoloji sonuçları ile bu üç parametre dışındaki parametreler açısından anlamlı olarak farklı değildi.(tablo 5). Hiçbir hastada ASAP ile 3 ve daha fazla korda HGPN sonucu saptanmadı.

Tablo 7. Patoloji sonuçları ile değişkenlerin karşılaştırılması

	N	Ortalama	(Gruplar arası farklılık) P
Yaş,yıl	BPH	45	62,00
	HGPN	16	61,75
	Adeno ca	34	65,47
	Kr.İnflamasyon	25	62,80
	Toplam	120	63,13
VKİ, kg/m ²	BPH	45	26,99
	HGPN	16	28,39
	Adeno ca	34	26,77
	Kr.İnflamasyon	25	27,49
	Toplam	120	27,21

Tablo 7. Patoloji sonuçları ile değişkenlerin karşılaştırılması (devam)

Total prostat hacmi (TRUS), cc	BPH	45	59,34	0,462
	HGPIN	16	60,05	
	Adeno ca	34	52,93	
	Kr.İnflamasyon	25	65,97	
	Toplam	120	58,70	
TZ hacmi (TRUS), cc	BPH	45	35,30	0,670
	HGPIN	16	34,08	
	Adeno ca	34	30,85	
	Kr.İnflamasyon	25	39,24	
	Toplam	120	34,50	
Total PSA, ng/dl	BPH	45	6,70	0,011
	HGPIN	16	9,84	
	Adeno ca	34	23,24	
	Kr.İnflamasyon	25	11,49	
	Toplam	120	12,86	
Serbest PSA, ng/dl	BPH	45	1,47	0,112
	HGPIN	16	2,79	
	Adeno ca	34	3,05	
	Kr.İnflamasyon	25	2,02	
	Toplam	120	2,21	
f/t PSA	BPH	45	0,21	0,177
	HGPIN	16	0,23	
	Adeno ca	34	0,15	
	Kr.İnflamasyon	25	0,16	
	Toplam	120	0,34	
Biyopsi kor Sayısı, adet	BPH	45	12,13	0,080
	HGPIN	16	12,81	
	Adeno ca	34	12,12	
	Kr.İnflamasyon	25	12,60	
	Toplam	120	12,30	
PSAD	BPH	45	0,12	0,001
	HGPIN	16	0,16	
	Adeno ca	34	0,43	
	Kr.İnflamasyon	25	0,17	
	Toplam	120	0,23	
TZPSAD	BPH	45	0,23	0,001
	HGPIN	16	0,28	
	Adeno ca	34	0,83	
	Kr.İnflamasyon	20	0,28	
	Toplam	120	0,42	

Patoloji sonuçları BPH, HGPIN, adeno ca ve kronik inflamasyon olarak gruplandırıldıktan sonra bu gruplar arasında anlamlı farklılık tesbit edilen 3 parametre (total PSA, PSAD ve TZPSAD) yeniden değerlendirildi (Post Hoc Analiz)(Tablo 6). Bu sonuçlara göre total PSA değeri açısından BPH ve adeno ca grupları arasında anlamlı fark izlendi. Yani total PSA değeri, patoloji sonucu adeno ca çıkan grupta BPH çıkan gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. TZPSAD

açısından ise adeno ca grubu diğer üç gruba göre yine anlamlı ölçüde yüksek olarak bulundu. PSAD ele alındığında ise adeno ca grubu BPH ve kronik inflamasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulundu. Yani adeno ca grubunun PSAD değeri BPH ve kronik inflamasyon grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 8. Gruplar arası farklılık çıkan parametrelerin detaylı karşılaştırılması (Post Hoc Analiz)

Parametre	1. patoloji	2. patoloji	Ortalama Fark	Standart Hata	p
Total PSA, ng/dl	BPH	HGPIN	-3,13	6,33	,960
		Adeno Ca	-16,53	4,94	,006
		İnflamasyon	-4,78	5,85	,846
	HGPIN	BPH	3,13	6,33	,960
		Adeno Ca	-13,39	6,60	,184
		İnflamasyon	-1,64	7,30	,996
	Adeno Ca	BPH	16,53	4,94	,006
		HGPIN	13,39	6,60	,184
		İnflamasyon	11,74	6,13	,228
	İnflamasyon	BPH	4,78	5,85	,846
		HGPIN	1,64	7,30	,996
		Adeno Ca	-11,74	6,13	,228
TZPSAD	BPH	HGPIN	-,05	,19	,994
		Adeno ca	-,59	,15	,001
		İnflamasyon	-,04	,17	,993
	HGPIN	BPH	,05	,19	,994
		Adeno Ca	-,54	,20	,042
		İnflamasyon	,00	,22	1,000
	Adeno Ca	BPH	,59	,15	,001
		HGPIN	,54	,20	,042
		İnflamasyon	,54	,18	,023
	İnflamasyon	BPH	,04	,17	,993
		HGPIN	-,00	,22	1,000
		Adeno Ca	-,54	,18	,023
PSAD	BPH	HGPIN	-,03	,10	,983
		Adeno Ca	-,30	,07	,001
		İnflamasyon	-,04	,09	,967
	HGPIN	BPH	,03	,10	,983
		Adeno Ca	-,27	,10	,057
		İnflamasyon	-,00	,11	1,000
	Adeno Ca	BPH	,30	,07	,001
		HGPIN	,27	,10	,057
		İnflamasyon	,26	,09	,040
	İnflamasyon	BPH	,04	,09	,967
		HGPIN	,00	,11	1,000
		Adeno Ca	-,26	,09	,040

*. Anlamlı fark 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Prostat spesifik antijenin tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte prostat kanserini daha erken evrelerde tanımak mümkün olmuştur. Bu durum erkeklerde en sık ölüm sebepleri arasında yer alan prostat kanserinin erken tanısının popülarize olmasına yol açmıştır. Sonuç olarak hasta ve doktor tarafında artan bilinç nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi üroloji pratiğinin vazgeçilmez bir ögesi haline gelmiştir.

Transrektal yolla yapılan prostat biyopsi işlemi, komplikasyonlardan arı değildir. Her yıl sayısı on binleri bulan bu işlemin, komplikasyonları da ne yazık ki yıllar içinde bir artış trendine girmiştir. Nam ve arkadaşları 1996 ile 2005 yılları arasında başta infektif komplikasyonlar olmak üzere işleme bağlı istenmeyen yan etkilerin insidansının 4 kat arttığını saptamışlardır (96). Tüm komplikasyonlar ele alındığında, infektif komplikasyonların en önemli olduğu barizdir. Hem hastaya verdiği sıkıntılar hem de maliyetteki inanılmaz artış sebebiyle oldukça dikkat edilmesi gereken bir husustur. Unutulmamalıdır ki büyük ihtimalle hayat kaybına sebep olmayacak bir kanser tanısını koymak için, hastaların yoğun antibiyoterapi almasını gerektiren ve hatta sepsise kadar giden bir yolun açılması söz konusu olabilir (97).

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde dalgalanmalarla ortaya çıkan biyopsi sonrası dirençli infektif komplikasyonları azaltabilmek için kanıta dayalı bir veri oluşturmaktır.

İnfektif komplikasyonlar çeşitli yazılarda %1 ile %7 arasında değişmektedir (83, 98). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada Şimşir ve arkadaşları biyopsi serilerinde %3,06'lık bir sepsis oranı bulmuşlardır (99). Yine aynı çalışmada ilk ve tekrarlayan biyopsiler arasında infektif komplikasyonlar açısından insidans farkı bulunmamıştır. Bölümümüzde 2001 - 2003 tarihleri arasındaki 303 prostat biyopsisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada infektif komplikasyon oranı yalnızca %0,9 olarak bulunmuştur (61).

Literatürde riskli hasta gruplarında infektif komplikasyonların arttığını bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur. Bu faktörler arasında diabetes mellitus, kor

sayısının fazlalığı, kontamine ultrasonografi jeli, önceden özellikle florokinolon gurubu antibiyotik kullanımı, biyopsi öncesi kültür pozitifliği, yakın dönemde geçirilmiş ürogenital enfeksiyon öne çıkmaktadır (8).

Yıllar içerisinde biyopsi sonrası infektif komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatışlarda belirgin bir artış olduğu ortaya konmuştur. Bunun sebebi olarak gelişen antibiyotik direnci ortaya atılmıştır (100, 101). Profilaktik ajan olarak siprofloksasin, gentamisin, amoksisilin - klavulanik asit, amikasin, seftriakson, fosfomisin gibi değişik antibiyotikler kullanılmış ve birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır (85, 102, 103). Chiang ve arkadaşları fluorokinolonların halen efektif bir profilaksi olduğunu söylerken, Ashraf ve arkadaşları %9'lara ulaşan işleme bağlı akut prostatit insidansı ve %14,3'lük bir E.coli direncinden bahsetmişlerdir (104, 105). Fluorokinolonlara amikasin eklenmesi ile septisemide istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (%8 vs %1.7, $p < 0.001$) (106). Son olarak Ongun ve arkadaşları prostat biyopsisi öncesinde fosfomisin kullanımının infektif komplikasyon oranlarını azaltmakla birlikte flurokinolonlara olan direncin azalmasına yardımcı olduğu göstermişlerdir (85).

İnfektif komplikasyonları azaltmak için gün geçtikçe farklı ve geniş çalışmalar ortaya konmaktadır. İnfektif komplikasyonları tedavi etmek, önleme girişimlerinden çok daha pahalı olduğundan, etkin profilaktik uygulamaların ortaya konması hem hasta bazında hem de ekonomik anlamda oldukça önemlidir. Günümüzde infektif komplikasyonları azalttığı bilinen yegane yöntem antibiyotik profilaksisidir (86). İnfektif komplikasyon oranlarını düşürmek için antibiyotik kullanımının süresi ve zamanlaması, sinerjistik antibiyotik kullanımı, rektal lavman yapılması, disposable malzeme kullanımı, antiseptik solusyonların eklenmesi, alınan kor sayısının azaltılması, lokal anestezi yapılmaması ve/veya lokalizasyonu ile ilgili bir çok teori ortaya konmuştur (103, 107-110).

Hacettepe Ürolojideki enfeksiyon sıklığı ve direnç paternlerini daha detaylı anlamak amacıyla, hastanemizin enfeksiyon hastalıkları bölümünün yıllık sürveyans verileri değerlendirilmiştir (Tablo 7). Bu tabloda 2007 - 2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından yapılan prostat biyopsilerine ait veriler izlenmektedir. Bu yıllarda kullanılan antibiyotik profilaksisi

ise şöyledir: 2008 ve 2009 yıllarında Seftazidim, Amoksisilin-klavulanik asit, Seftazidim + Amoksisilin-klavulanik asit ve Seftriakson, 2010 yılında Amoksisilin-klavulanik asit ile 2011-2012 yıllarında Sulbaktam-Ampisilin kullanılmıştır. Bu veriler ışığında sonuçlar değerlendirildiğinde antibiyotik profilaksisinde yapılan değişikliğin, infektif komplikasyon insidansına doğrudan etki ettiğini söylemek mümkündür.

Tablo 9. 2007 - 2012 arası TRUS eşliğinde prostat biyopsisine ait bilgiler

Yıllar	TRPB yapılan hasta sayısı	TRPB sonrası ateş	Kan kültürü	İdrar kültürü	Kan ve idrar kültürü	Escherichia coli (%)	Klebsiela spp.(%)
2007temmuz sonrası	190	7	1	2	4	%100	-
2008	444	27	3	4	4	%80	%20
2009	410	32	3	7	2	%100	-
2010	358	10	1	1	2	%100	-
2011	410	26	4	4	3	%77	%23
2012	421	26	9	4	5	%83	%17
TOPLAM	2233	128	21	22	20	%90	%10

Kliniğimizde daha önceden kullanılan ampisilin sulbaktam profilaksi protokolu ile amikasin - fosfomisin antibiyotik profilaksi protokolünün transrektal prostat iğne biopsisi sonrası infektif komplikasyona etkisini karşılaştırma amacıyla, hastanemizin Ocak 2013 – Haziran 2013 tarihleri arasındaki kayıtlar incelenmiştir. TRUS eşliğinde prostat iğne biopsi yapılan toplam 161 hastaya işlemden bir gün önce başlayarak ve işlem sonrası 3 gün devam etmek üzere günde 2 kez 375 mg ampisilin sulbaktam po ve işlemden yarım saat önce 1.5 gr ampisilin sulbaktam iv profilaktik antibiyotik uygulanmıştır. Bu hastaların 11'inde (%6.8) inde işlem sonrası

ateş izlenmiştir. 11 hastanın 7'sinde kan ve idrar kültüründe E.coli ve klebsiella türlerinin üremesi saptanmıştır. Hastaların ortalama yatış süresi ise 6.5 gün bulunmuştur. Temmuz 2013 - Ocak 2014 tarihleri arasında prostat biyopsisi yapılan toplam 60 hastaya işlemden 1 gün önce ve işlemden 1 gün sonra fosfomisin po ve işlemden 30 dk önce 1 gr amikasin iv uygulandığında ise bu 60 hastanın 3'ünde işlem sonrası ateş izlenmiştir. Bu hastaların 1'inin kan kültüründe üreme saptanmıştır. Hastaların ortalama yatış süresi 3,5 gün olarak bulunmuştur. Bu karşılaştırma sonucunda amikasin - fosfomisin antibiyotik profilaksi protokolü, bakteriyemi, enfeksiyon şiddetini ve hastanede yatış süresini belirgin olarak azaltmaktadır. Literatürde fosfomisinin infektif komplikasyonları azalttığını gösteren çalışmalar vardır ancak literatürde amikasin - fosfomisin antibiyotik profilaksi protokolünün transrektal prostat iğne biopsisi sonrası infektif komplikasyonlara etkisini gösteren hiç bir çalışma yoktur (85).

Bu çalışmada profilaktik antibiyotik kullanımına ek olarak perineal PI kullanımının infektif komplikasyonlara olan etkisi araştırılmıştır.

Antibiyotik profilaksisi dışında antiseptiklerin yüzeysel kullanımıyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Gil-Vernet ve arkadaşları biyopsi öncesi PI ile rektal temizliğin epididimit oranlarını azalttığını bildirmiştir (111). Abughosh ve arkadaşları ise her iki grup arasında anlamlı fark bulamamıştır (%2,6 vs %4,5) (112). Rektal enema ile birlikte antibiyotik verilmesinin sadece antibiyotik profilaksisi verilmesine karşı üstünlüğü olmadığını gösteren Cochrane analizi ise 2011 yılında yayınlanmıştır (80). Aynı gözden geçirme yazısında antibiyotikle birlikte lavman kullanımının sadece bakteriyemi insidansını azalttığı vurgulanmıştır.

Literatürde bu konu ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ghafoori ve arkadaşları PI kullanımının enfeksiyöz komplikasyonlarda 3 kata düşüş sağladığını savunmuşlardır (113). Elbette ki çalışmanın örneklem genişliğinin yeterli olmaması (280 hasta) nedeniyle vardığı sonuçlar kısıtlıdır. Park ve arkadaşları rektal PI supozitivarlarının kullanımının E.coli konsantrasyonunu ve enfeksiyon görülme sıklığını azalttığını (%0,3 vs %6,6) bildirmişlerdir (114). Hasegawa ve arkadaşları ise 50'şer hastalık yaptıkları çalışmada infektif komplikasyonların azaldığını belirtmişlerdir (115). Konu ile ilgili en geniş çalışmalardan birinde Abughosh ve

arkadaşları 865 hasta ile yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada istatistiksel fark bulunamamakla birlikte PI ile infektif komplikasyonlarda %1,9 azalma, %42 oranında rölatif riskte azalma ve sepsis insidansında %1,6 dan %0,95'e düşüş olduğunu göstermişlerdir (112).

Enfeksiyon oranlarının bölgesel farklılık göstermesinde lokal antibiyotik direnç paternlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle infektif komplikasyonların azaltılması için bölgesel antibiyotik direncinin bilinmesi, ateş nedeniyle yatan hastaların detaylı analizinin yapılması ve devamlı olarak enfeksiyon hastalıkları bölümü ile iletişim halinde olunması ve ihtiyaç halinde antibiyotik profilaksisi rejimlerinin gözden geçirilmesi gereklidir. Gereğinde enfeksiyon kontrol komitesi tarafından antibiyotik profilaksi protokolünün genişletilmesi planlanabilir (103).

Çalışmamızın sonucunda transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinin infektif komplikasyonları azaltmakla birlikte, bunun istatistiksel olarak farklı olmadığı ortaya konmuştur. Bu bulgu literatürdeki benzer çalışmalarla örtüşmektedir (112). Ancak literatür irdelendiğinde, özellikle son 3 ayda biyopsi yapılan hastalar daha riskli gruptadır (116). Bu hastaların rektal kültürlerinde siprofloksasin direnci %22 lere kadar ulaşmaktadır (117). PI kullanımının işleme ek maliyeti ve süresi açısından dezavantajı bulunmamaktadır. Hastanelerde kolaylıkla bulunabilen bu dezenfektan aracılığı ile rektal temizlik yapılması oldukça kolaydır. Günümüzde antibiyotik direncinin prostat biyopsisi öncesinde rektal PI kullanımının özellikle riskli hastalarda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak daha geniş serilere ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Çalışmamızın zayıf yanları vardır. Öncelikle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmak çok daha geniş hasta sayıları ile mümkün olabilir, bu da daha net yorumlar yapabilmeye imkan verir. Tez aşamasından sonra randomizasyonun devam etmesi çalışmamızın artan hasta sayısı ile daha net sonuçlara ulaşmasını sağlayacaktır. İşlem öncesi yapılan transrektal ultrasonografide PI kullanılan grupta total volum 63 cc iken diğer grupta 52 cc idi ($p=0,034$). Demografik veriler arasında sadece bir tek parametrenin farklı olması iki grubun yeterince homojen olduğunu anlatmaktadır. Bütün biyopsiler aynı ürolog tarafından gerçekleştirilmiş ve veriler

prospektif olarak kaydedilmiştir. Böylece her iki grupta farklı deneyimli hekimlerin işlemi farklı olarak yapmalarına bağlı olumsuzluğu ve data kaybının önüne geçelmiştir.

Prostat biyopsisinde kanser bulunma oranı çeşitli yayınlarda %17 - 34 arasında değişmektedir (71, 118). Elbette bu farklılık alınan kor sayısı ile bağlantılıdır. Çalışmada bu değer toplamda %28 olmakla birlikte komplikasyon gelişen grupla gelişmeyen grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla %31 vs %24, $p=0,309$). Benzer şekilde rektal muayene bulgusunun da bu durumu predikte etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgular komplikasyon gelişmesinin patoloji sonucundan bağımsız olduğu sonucunu düşündürmektedir.

Çalışmadaki işleme bağlı komplikasyon (hematüri, hematospermi, rektal kanama) oranları literatür ile benzerdir (84). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmada bulunan hematüri oranların diğer çalışmalara kıyasla biraz daha yüksek olduğu dikkat çekicidir (%52 vs 66). Bunun sebebinin bildirilen oranların daha düşük rapor edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Diyabetin infektif komplikasyonlara etkisi önceki yayınlarda belirtilmiş olmakla birlikte bizim bulgularımız bu sonucu desteklememektedir (119). Komplikasyon gelişen 4 hastanın sadece birinde DM olması dikkate değerdir. Diğer bakılan komorbiditeler olan KAH ve HT açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır. Ne yazık ki kesin bir yargıda bulunmak için çok daha yüksek hasta sayılarıyla toplum tabanlı çalışmalara gereksinim vardır. İnfektif komplikasyon gelişen hastaların birisinin günlük 100 mg asetil salisilik asit kullandığı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda kanser saptanan hastalarda KAH insidansının kanser dışı patoloji saptanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunması dikkat çekicidir. Bu sonuç daha önceki epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir (120).

Bilimsel çalışmalarda sıklıkla belirtilen son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımının infektif komplikasyonları artırdığı bilgisi çalışmamızda konfirme edilmemiştir (105). İlerleyen dönemlerde rektal sürüntü kültürü alınarak yapılacak çok merkezli bir çalışmayla bu konuda daha detaylı bilgiler edinilmesi planlanmaktadır.

Çalışmanın alt grup analizinde değerlendirmeler yapılırken prostat kanseri bulunan grup ile kanser dışı patoloji saptanan grup arasında total PSA, f/t PSA, PSAD ve TZPSAD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu daha önce literatürde gereksiz prostat biyopsilerinin önüne geçmek için Özen ve ark. tarafından ortaya konan bulgularla uyduğu görülmektedir (121).

6. SONUÇ

Bu çalışmada transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi öncesi povidon iyodine yapılan perine temizliğinin işleme bağlı enfeksiyöz komplikasyonları rakamsal olarak azaltmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. İlerleyen dönemlerde daha geniş hasta sayıları ve çok merkezli çalışmalarla bu konu hakkında daha net veriler ortaya konabilir. Ayrıca çalışmanın alt grup analizlerinde ortaya konan total PSA, f/t PSA, PSAD ve TZPSAD parametrelerini kullanarak gereksiz prostat biyopsilerinin azaltılabileceği akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA: a cancer journal for clinicians. 1995;45(1):8-30.
2. Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, Schmitz RL, Smart CR, Schmidt JD, et al. The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. The Journal of urology. 1982;127(5):928-34.
3. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(18):1280-3.
4. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Human pathology. 1992;23(3):211-22.
5. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. The Journal of urology. 1989;141(5):1136-8.
6. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. Journal of clinical ultrasound : JCU. 1974;2(2):91-8.
7. Sanders RC. The role of ultrasound in prostate cancer detection in patients with an elevated prostate specific antigen level but no prostatic nodule. Maryland medical journal. 1993;42(10):1007-11.
8. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. European urology. 2013;64(6):876-92.
9. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Günes Kitapevleri 2007; 1-19.

10. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PC RA, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell Üroloji, Sekizinci baskı, Güneş Kitabevi, vol 1, pp 42-79, 2004.
11. Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ;392-433.
12. Temel Üroloji , 2012, Güneş Kitabevi, Prof. Dr. Kadri ANAFARTA, Prof. Dr. Nihat ARIKAN, Prof. Dr. Yaşar BEDÜK.
13. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J Urol. 107:1008-1016.
14. Partin AW: Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi evfWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: Campbell Üroloji Ed. 8, Vol 2, pp 1237-1284, Güneş kitabevi, Ankara, 2005.
15. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. The Journal of urology. 2008;179(5):1762-7; discussion 7.
16. Postgraduate Medical Education Course, Paloalto California, >January, 1985. MNJNaotpgaasppiTotpApcouSUSoM.
17. Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Second edition p-P, W.B. Saunders Co, 1998.
18. Baydınç YC: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Sti p-, 2007.
19. McNeal JE. Normal histology of the prostate. The American journal of surgical pathology. 1988;12(8):619-33.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. The New England journal of medicine. 1991;324(17):1156-61.

21. Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level. Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*. 1993;42(2):150-4.
22. Presti JC, Jr., Hovey R, Bhargava V, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: ethnic variations. *The Journal of urology*. 1997;157(3):907-11; discussion 11-2.
23. Zorlu F ES, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları(1995-96). *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2-9.
24. Zorlu F. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK).
<http://uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf>.
25. Pienta KJ: Etiology eapocotpiWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ(eds): *Campbell’s Urology*,.
26. Begun FP: Epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, Lawson, R.K. (eds) : *Prostate Disease*, pp 257–268, W.B. Saunders Company, 1993.
27. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *The Journal of urology*. 1994;152(5 Pt 2):1721-9.
28. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006;56(2):106-30.
29. Klassen AC, Platz EA. What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med*. Feb;30(2 Suppl):S7-15, 2006.

30. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer*. 1989;64(3):605-12.
31. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer*. 1996;77(1):138-43.
32. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 1990;17(4):337-47.
33. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schroder FH. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *The Journal of urology*. 2006;175(4):1332-6.
34. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). *Smith's general urology*. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies: 399-421, 2000.
35. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974;111(1):58-64.
36. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
37. Jewett HJ. Prostatic cancer: a personal view of the problem. *The Journal of urology*. 1984;131(5):845-9.
38. Sobin LH, Wittekind C.(Eds) *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons,184-187,2002.

39. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248. <http://www.uicc.org/tnm>.
40. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
41. Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am*. Feb;29(1):173-81,2002.
42. Feightner JW: The early detection and treatment of prostate cancer: The perspective of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *J Urol*, 1994.
43. Gosselaar C RM, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. Apr 8. 2008.
44. Pollen JJ, Dreilinger A: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 23 303,1984.
45. M. Hara YK, T. Inoue, T. Fukuyama, Some physico-chemical characteristics of “seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII, *Nihon Hoigaku Zasshi* 25; 322, 1971.
46. Papsidero LD WM, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*, 40;2428, 1980.
47. Stamey T.A YN, Hay A.R, McNeal J.E, Freiha F.S, Redwine E, Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *N. Engl. J. Med*. 317;909,1987.

48. Riegman PH VR, Van Der Koput J, et al.: Characterization of the PSA gene. *Biochem Biophys Res Commun* 159: 95-102, 1989.
49. Schaller J AK, Tsuda R, et al.: Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* 170:111-20, 1987.
50. McGee RS HJHsv-saiasfpsaoP-BR-, 1988.
51. Lilja H.: Structure f, and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. *World J Urol*, 11: 188, 1993.
52. Williams PB EJ, Culkin DJ, et al.: Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol*, 158: 1867-69, 1997.
53. Pruthi RS.: The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 86: 652-8.
54. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer research*. 1999;59(23):5975-9.
55. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J. [Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2008;18(5):259-65.
56. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *European urology*. 2008;54(5):1081-8.
57. Epstein JI WP, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271(5):368-74, 1994.

58. Cooner WH MB, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 143: 1146,1990.
59. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
60. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urologia internationalis*. 1997;59(4):239-42.
61. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European urology*. 2004;45(4):444-8; discussion 8-9.
62. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health technology assessment*. 2003;7(14):1-88.
63. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
64. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *European urology*. 2006;50(3):498-505.
65. Jiang X, Zhu S, Feng G, Zhang Z, Li C, Li H, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2013;63(6):1031-9.

66. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitanio U, Sacca A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urologia internationalis*. 2012;89(2):126-35.
67. European Urology Supplements Volume 11, Issue 4, October 2012, Pages 141 Abstracts of EAU 12th Central European Meeting (CEM) — EAU 8th South Eastern European Meeting (SEEM) Poster session 3 - S37 Transrectal Ultrasound Guided Saturation Biopsy Of The Prostate Using Stereotactic Transperineal Technique M.I. Dönmez, M.S. Yazici, B. Akdogan, A.C. Bozacı, H. Lüleci, H. Özen.
68. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *European urology*. 2002;41(5):508-14; discussion 14.
69. Gan VH, Kuo TL, Lee LS, Huang HH, Sim HG. Does periprostatic block increase the transrectal ultrasound (TRUS) biopsy sepsis rate in men with elevated PSA? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2013;42(4):168-72.
70. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *Bmj*. 2012;344:d7894.
71. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1830-4.
72. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):310-5.

73. Glaser AP, Novakovic K, Helfand BT. The impact of prostate biopsy on urinary symptoms, erectile function, and anxiety. *Current urology reports*. 2012;13(6):447-54.
74. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH, et al. Screening for prostate cancer: results of the rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *European urology*. 2013;64(4):530-9.
75. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002;60(5):826-30.
76. Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology*. 2011;77(4):910-4.
77. Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, Cayan S, Canpolat B, Schellhammer PF, et al. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology*. 2003;62(6):1050-3.
78. Braun K, Ahallal Y, Sjoberg DD, Ghoneim T, Dominguez Esteban M, Mulhall J, et al. Effect of Repeated Prostate Biopsies on Erectile Function in Men under Active Surveillance for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2013.
79. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European urology*. 2008;54(6):1270-86.
80. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N, Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(5):CD006576.

81. Smyth LG, Mulvin DW. Antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound biopsy of the prostate in Ireland. *Irish journal of medical science.* 2012;181(1):33-5.
82. Briffaux R, Coloby P, Bruyere F, Ouaki F, Pires C, Dore B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU international.* 2009;103(8):1069-73; discussion 73.
83. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU international.* 2000;85(6):682-5.
84. Argyropoulos AN, Doumas K, Farmakis A, Liakatas I, Gkialas I, Lykourinas M. Time of administration of a single dose of oral levofloxacin and its effect in infectious complications from transrectal prostate biopsy. *International urology and nephrology.* 2007;39(3):897-903.
85. Ongun S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urologia internationalis.* 2012;89(4):439-44.
86. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology.* 1998;52(4):552-8.
87. Lorber G, Benenson S, Rosenberg S, Gofrit ON, Pode D. A single dose of 240 mg gentamicin during transrectal prostate biopsy significantly reduces septic complications. *Urology.* 2013;82(5):998-1002.
88. Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, Freeman JT, Hadway P, Paterson DL. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli*.

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(2):267-74.

89. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive care medicine. 2001;27 Suppl 1:S3-9.
90. Çolak D. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. 1999: 81-89.
91. De Cueto M HJ, Lopez-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24: 613-616.
92. Pullukcu H TM, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29: 62-65.
93. Ulusoy S. Kinolonlar. Leblebicioğlu H UG, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 407-415.
94. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.Prof. Dr . Mustafa Samastı. Hastane İnfeksiyonları Koruma ve Kontrol Sempozyum Dizisi - Hastanelerde Dezenfeksiyon Kullanım Esasları,Yapılan Hatalar - No:60 Ocak 2008; s.143-168
95. Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell GL DR, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:199-212.
96. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. The Journal of urology. 2010;183(3):963-8.
97. Kato K, Suzuki K, Sai S, Senda M, Murase T. [A case of septic shock and disseminated intravascular coagulation following transrectal prostatic biopsy].

- Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The japanese journal of urology. 2001;92(7):706-9.
98. Kakehi Y, Naito S, Japanese Urological A. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2008;15(4):319-21.
 99. Simsir A KE, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int* 2010;84:395–9.
 100. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European urology.* 2012;61(6):1110-4.
 101. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases.* 2012;2012:976273.
 102. Madden T, Doble A, Aliyu SH, Neal DE. Infective complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy following a new protocol for antibiotic prophylaxis aimed at reducing hospital-acquired infections. *BJU international.* 2011;108(10):1597-602.
 103. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. *BJU international.* 2011;107(5):760-4.
 104. Chiang BJ, Pu YS, Chung SD, Liu SP, Yu HJ, Wang SM, et al. Quinolone prophylaxis in transrectal ultrasound guided prostate biopsy: an eight-year single center experience. *TheScientificWorldJournal.* 2013;2013:452107.
 105. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. *Urology.* 2011;78(3):511-4.

106. Kehinde EO, Al-Maghrebi M, Sheikh M, Anim JT. Combined ciprofloxacin and amikacin prophylaxis in the prevention of septicemia after transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *The Journal of urology*. 2013;189(3):911-5.
107. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *British journal of urology*. 1996;77(6):851-5.
108. Ozden E, Yaman O, Gogus C, Ozgencil E, Soygur T. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2319-22.
109. Paul R, Scholer S, van Randenborgh H, Kubler H, Alschibaja M, Busch R, et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? *European urology*. 2004;45(4):450-5; discussion 6.
110. Gurbuz C, Canat L, Atis G, Caskurlu T. Reducing infectious complications after transrectal prostate needle biopsy using a disposable needle guide: is it possible? *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2011;37(1):79-84;discussion 5-6.
111. Gil-Vernet Sedo JM, Alvarez-Vijande Garcia R. Effect of intrarectal povidone-iodine in the incidence of infectious complications after transrectal prostatic biopsy. *Archivos espanoles de urologia*. 2012;65(4):463-6.
112. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, Taylor SA, Afshar K, Bell R, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2013;189(4):1326-31.
113. Ghafoori M, Shakiba M, Seifmanesh H, Hoseini K. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy

- of the prostate: a double blind randomized clinical trial. Iranian journal of radiology : a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society. 2012;9(2):67-70.
114. Park DS, Oh JJ, Lee JH, Jang WK, Hong YK, Hong SK. Simple use of the suppository type povidone-iodine can prevent infectious complications in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Advances in urology*. 2009;750598.
115. Kanjanawongdeengam P, Viseshsindh W, Santanirand P, Prathombutr P, Nilkulwattana S. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2009;92(12):1621-6.
116. Akduman B, Akduman D, Tokgoz H, Erol B, Turker T, Ayoglu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology*. 2011;78(2):250-5.
117. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *The Journal of urology*. 2012;187(4):1275-9.
118. Cormio L, Scattoni V, Lorusso F, Perrone A, Di Fino G, Selvaggio O, et al. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World journal of urology*. 2012.
119. Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY. Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2007;106(11):929-34.

120. Thomas JA, 2nd, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Rittmaster RS, Andriole GL, et al. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2012;21(4):576-81.
121. Ozen H, Aygun C, Ergen A, Sozen S, Aki FT, Uygur MC. Combined use of prostate-specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *American journal of clinical oncology.* 2001;24(6):610-3.