



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YÜKSEKLİĞİ NEDENİYLE  
AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ VERİLEN VE VERİLMİYEN  
HASTALARDAKİ PROSTAT BİYOPSİ SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut Berkan Duran**

**ANKARA, 2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YÜKSEKLİĞİ NEDENİYLE  
AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ VERİLEN VE VERİLMİYEN  
HASTALARDAKİ PROSTAT BİYOPSİ SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut Berkan Duran**

**ANKARA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğimin en önemli kademelerinden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Önümde zorlu bir süreç ve tecrübe etmem gereken çok uzun bir yol olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimim süresince gerek etik gerekse mesleki tecrübelerini örnek aldığım, hayata bakış açılarıyla bizlere yön veren başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Hakan Özkardeş olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ç. Levent Peşkirioğlu, Sayın Prof. Dr. M. İleriş Tekin, Sayın Prof. Dr. Y. Cem Aygün, Sayın Yrd. Doç. Dr. A. İbrahim Oğuzülgen'e, Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayhan Dirim'e,

Rotasyonlarım sırasında eğitimimde büyük katkıları olan Adana ve Konya Uygulama ve Araştırma Merkezlerimizdeki değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, hem iyi hem kötü anlarımda her zaman yanımda olan kardeşlerim Dr. Kağan T. Akbaba, Dr. Erhan Şen ve Dr. Yalçın Kızıllan'a,

Bugünlere gelmemde başrol sahibi olan babam Dr. Mehmet Duran, annem Ümran Duran ve ağabeyim S. Berfu Duran'a,

Desteklerini hiç esirgemeyen can dostlarım Dr. Doğan Bayram ve Halil Aksel'e,

Sevgisini, saygısını, sabrını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hayatımda olduğu için mutluluk duyduğum Dr. Tuğba İzci'ye en içten teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Antibiyotik kullanılıp kullanılmamasının total prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ve serbest/total (s/t) PSA oranına etkisi ve bu değişimlerin prostat biyopsi sonuçlarına olan yansımalarının değerlendirilmesi.

**Materyal ve Metod:** Kliniğimizde 2004 ile 2016 yılları arasında yaşa göre PSA değeri normalden yüksek olan ve prostat biyopsisi yapılan 1,062 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Rektal muayenede bulgusu olan veya 5-alfa redüktaz inhibitörü kullanan hastalar çalışma dışında tutuldu. Bu olgulardan, kontrol PSA değerleri olan veya PSA düzeyleri 4 ile 10 ng/mL arasında olduğu için antibiyotik tedavisi öncesinde ve sonrasında s/t PSA oranı elde edilmiş bulunan toplam 303 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam 214 hastaya ortalama 4 hafta (2-8 hafta) süren antibiyotik tedavisi sonrasında, kalan 89 olguya antibiyotik verilmeksizin ortalama 1 ay sonraki kontrol PSA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle biyopsi yapılmıştı. Her iki grupta da PSA ve s/tPSA oran değişimleri için %5 ve %10 sınır (*cut off*) değerler alınarak karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 63 yıl (45-86 yıl) idi. Antibiyotik verilen grupta ( $n= 214$ ) her iki sınır değeri için (%5 ve %10) anlamlı PSA düşüşü izlenmedi. Antibiyotik verilmeyen hastalarda ( $n= 89$ ) ise her iki sınır değeri için kontrol PSA değerlerinde anlamlı artış saptandı (%5 sınır değeri için  $p < 0.001$ , %10 sınır değeri için  $p < 0.001$ ). Antibiyotik alan ve almayan olgular birlikte değerlendirildiğinde ( $n= 303$ ) PSA'daki azalma ve artışlar antibiyotik kullanılan grupta her iki sınır değeri için de anlamlı olarak yüksek bulundu (%5 sınır değeri için  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ; %10 sınır değeri için  $p = 0.001$  ve  $p = 0.001$ ). Serbest/total PSA oran değişimleri açısından her iki sınır değeri için antibiyotik verilip verilmemesinin anlamlı bir fark oluşturmadığı izlendi. Antibiyotik verilsin veya verilmesin total PSA değişimleri ile patoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak antibiyotik verilen ve s/t PSA oranında değişim izlenen olgularda her iki sınır değeri için patoloji sonuçları ile anlamlı ilişki gözlemlendi. Bu oranın azaldığı olgularda prostat kanseri, arttığı olgularda ise benign patolojiler daha yüksek oranda saptandı (%5 sınır değeri için p değerleri sırasıyla  $p = 0.004$  ve  $p = 0.014$ ; %10 sınır değeri için p değerleri sırasıyla  $p = 0.014$  ve  $p = 0.026$ ). Yine antibiyotik alan ve almayan olgular birlikte değerlendirildiğinde de oran değişimleri ile patoloji sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Rektal muayenesi normal, yaşa göre yüksek PSA değeri olan hastalarda önce antibiyotik verilerek ya da herhangi bir ilaç verilmeksizin makul bir süre sonra kontrol PSA değerine bakılarak prostat biyopsisine karar vermek sıklıkla başvuru olan durumlardır. Biyopsi kararı verilmesinde s/t PSA oran değişimlerinin, özellikle antibiyotik kullanan olgularda total PSA'dan daha fazla yol gösterici olabileceği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat spesifik antijen, prostat biyopsi, prostatit, prostat kanseri, kronik prostatit, benign prostat hiperplazisi, ampirik antibiyotik tedavisi

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the impact of antibiotic treatment on total prostate specific antigen (PSA) levels and free/total (f/t) PSA ratio and the relevance of these changes to prostate biopsy results.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated 1,062 patients with elevated age-adjusted serum PSA levels who underwent prostate biopsy between 2004 and 2016. Patients with abnormal digital rectal examination findings and/or treated with 5-alpha-reductase inhibitors were excluded. A total of 303 cases with followup PSA levels and f/t PSA ratio determinations because of total PSA values between 4 and 10 ng/mL before and after antibiotherapy were included into this study. There were 214 patients with persistent elevated serum PSA levels after a mean duration of 4-week (range; 2-8) antibiotic treatment followed by prostate biopsy (treatment group) and 89 patients who had prostate biopsy after a mean followup of 1 month without antibiotherapy (control group). The groups were compared with regard to both 5% and 10% cut off changes in serum PSA levels and f/t PSA ratios.

**Results:** The mean age of patients were 63 years (range; 45-86). In the treatment group ( $n=214$ ), PSA level decrease remained insignificant at both cut off values. In the control group ( $n=89$ ), there was a significant rise in subsequent PSA levels at both cut off values (for 5% cut off value  $p < 0.001$ ; for 10% cut off value  $p < 0.001$ ). When the treatment and control groups were taken together ( $n=303$ ) changes at PSA levels, either rise or decrease, were significantly higher in the treatment group for both cut off values (for 5% cut off value  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ; for 10% cut off value  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ). Antibiotic treatment had insignificant impact on f/t PSA ratio changes at both cut off values. Again, antibiotic treatment had no impact on the relation between serum PSA levels and biopsy results at both cut off values. On the other hand, f/t PSA ratio changes at both cut off values with relevance to antibiotic treatment were found to be related with histopathologic results. While increase in f/t PSA ratio was more related with benign biopsies, decrease in f/t PSA ratio was more related with cancer (for 5% cut off value  $p = 0.004$ ,  $p = 0.014$ ; for 10% cut off value  $p = 0.014$ ,  $p = 0.026$ ). When both groups were taken together the impact of f/t PSA ratio changes on biopsy results remained insignificant.

**Conclusion:** Obtaining a second PSA level after a followup period with or without empirical antibiotic use before biopsy appears to be a frequent clinical approach in patients with elevated age-specific PSA levels despite normal findings on digital rectal examination. Changes at f/t PSA ratio rather than total PSA only, particularly in antibiotic treated cases appear to be more useful in decision making for biopsy.

**Key Words:** Prostate specific antigen, prostate biopsy, prostatitis, prostate cancer, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, empiric antibiotic treatment

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Prostatın Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu.....	5
2.3. Prostatın Histolojik Yapısı.....	5
2.4. Prostat Fizyolojisi .....	6
2.5. Prostat Hastalıkları.....	6
2.5.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH).....	6
2.5.2. Prostatitler .....	8
2.5.2.1. Prostatitlerin Sınıflandırılması.....	9
2.5.2.2. Alt Üriner Sistem Lokalizasyon Testleri .....	10
2.5.2.3. Klinik Bulgular .....	11
2.5.2.4. Tedavi .....	15
2.5.2.4.1. Kategori 1- Akut Bakteriyel Prostatit .....	15
2.5.2.4.2. Kategori 2-Kronik Bakteriyel Prostatit.....	15
2.5.2.4.3. Kategori 3A- İnflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu .....	16
2.5.2.4.4. Kategori 3B- Non-inflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu .....	16



2.5.2.4.5. Kategori 4- Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit.....	16
2.5.3. Prostat Kanseri.....	17
2.5.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	17
2.5.3.2. Etyoloji.....	18
2.5.3.3. Patoloji.....	19
2.5.3.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN).....	19
2.5.3.3.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP).....	20
2.5.3.3.3. Adenokarsinom.....	21
2.5.3.3.3.1. Gleason Derecelendirmesi.....	21
2.5.3.4. Klinik Bulgular.....	22
2.5.3.5. Tarama ve Tanı Yöntemleri.....	23
2.5.3.5.1. Tarama.....	23
2.5.3.5.2. Tanı Yöntemleri.....	25
2.5.3.5.2.1. Parmakla Rektal Muayene.....	25
2.5.3.5.2.2. Prostat Spesifik Antijen.....	26
2.5.3.5.2.2.1. Yaşa Özgü PSA.....	29
2.5.3.5.2.2.2. PSA Dansitesi.....	29
2.5.3.5.2.2.3. PSA Velositesi ve PSA İkilene Zamanı.....	30
2.5.3.5.2.2.4. Serbest PSA ve Serbest/Total PSA Oranı.....	31
2.5.3.5.2.2.5. Kompleks PSA.....	32
2.5.3.5.2.2.6. proPSA ve [-2]proPSA.....	32
2.5.3.5.2.3. Prostat Spesifik Antijen Dışı Biyobelirteçler.....	32
2.5.3.5.2.4. Transrektal Ultrasonografi ve Biyopsi.....	35
2.5.3.6. Evrelendirme.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42

<b>3.1. Transrektal Ultrason ve Biyopsi Tekniği.....</b>	<b>42</b>
<b>3.2. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>43</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

**A2M-PSA:** Alfa-2-makroglobulin'e bağlı PSA

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ACT-PSA:** Alfa-1-antikimotripsin'e bağlı PSA

**AÜSS:** Alt üriner sistem semptomları

**AR:** Androjen reseptörü

**ASAP:** Atipik küçük asiner proliferasyon

**BPH:** Benign prostat hiperplazisi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**cPSA:** Kompleks PSA

**DHT:** Dihidrotestosteron

**EAU:** Avrupa Üroloji Derneği

**EPS:** *Expressed prostate secretion*

**ERSPC:** *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

**hCG:** İnsan koriyonik gonadotropini

**HGPIN:** Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

**IPSS:** *International prostate symptom score*

**KPAS:** Kronik pelvik ağrı sendromu

**LGPIN:** Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

**MRG:** Magnetik rezonans görüntüleme

**NIH:** *National Institutes of Health*

**NIDDK:** *National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease*

**PAF:** Prostatik asit fosfataz

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**PIN:** Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

**PLCO:** *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*

**PRM:** Parmakla rektal muayene

**PSA:** Prostat spesifik antijen

**PSAD:** PSA dansitesi

**PSAV:** PSA velositesi

**PSADT:** PSA ikilenme zamanı

**PSADTZ:** Transizyonel zon PSA dansitesi

**sPSA:** Serbest PSA

**tPSA:** Total PSA

**TNM:** *Tumor, Node, Metastasis*

**TRUS:** Transrektal Ultrasonografi

**US:** Ultrasonografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat anatomisi .....	3
Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi .....	4
Şekil 3. Parmakla rektal muayene .....	26
Şekil 4. TRUS eşliğinde transrektal biyopsi tekniği .....	37
Şekil 5. Geleneksel altı kor prostat biyopsi tekniği.....	37
Şekil 6. 12 kor prostat biyopsisi.....	38

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Prostatitlerin Sınıflandırılması.....	10
<b>Tablo 2.</b> NIH- Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-CPSI) .....	14
<b>Tablo 3.</b> Yaşa Özgü PSA.....	29
<b>Tablo 4.</b> Hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre tPSA ve s/t PSA değerleriyle dağılımı.....	44
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların prostat biyopsisi histopatolojik sonuçları .....	45
<b>Tablo 6.</b> Yüzde 5 sınır değer ile antibiyotik kullanımı sonrasındaki kontrol PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre hastaların dağılımı .....	46
<b>Tablo 7.</b> Yüzde 5 sınır değer ile hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre değişim göstermeyen grup ayrı tutulduğunda klinik özelliklerinin dağılımı.....	47
<b>Tablo 8.</b> Antibiyotik verilen ve verilmeyen olgularda tPSA ve s/tPSA değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı (%5 sınır değerine göre).....	48
<b>Tablo 9.</b> Antibiyotik kullanım durumuna göre değişim göstermeyen olgular dışlandığında %5 sınır değer ile tPSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı.....	49
<b>Tablo 10.</b> Yüzde 5 sınır değeri ile antibiyotik kullanan ve kullanmayanlarda tPSA ve s/tPSA'nın birlikte gösterdiği değişime göre patoloji sonucunun dağılımı.....	50
<b>Tablo 11.</b> Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullanımı sonrasındaki kontrol PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre hastaların dağılımı .....	51
<b>Tablo 12.</b> Yüzde 10 sınır değeri ile hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre klinik özelliklerinin değişim göstermeyen olgular ayrı tutulduğundaki dağılımı.....	51
<b>Tablo 13.</b> Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik verilen ve verilmeyen olgularda tPSA ve s/tPSA değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı.....	53

<b>Tablo 14.</b> Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullanım durumuna göre değişim göstermeyen olgular dışlandığında tPSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı .....	54
<b>Tablo 15.</b> Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullananlarda ve kullanmayanlarda tPSA ve s/tPSA'nın birlikte gösterdiği değişime göre patoloji sonucunun dağılımı.....	55
<b>Tablo 16.</b> Tüm olguların s/t PSA oran değişimlerine göre değerlendirilmesi .....	56

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri yaşlı erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer alır (1). Prostat spesifik antijeni (PSA), 1986 yılında prostat kanseri için tümör belirteci olarak tanımlanıp kullanıma girmiştir. Bu gelişme ile prostat kanseri biyokimyasal olarak taranabilir ve tanısı çok erken evrelerde konulabilir bir hastalık durumuna gelmiştir (2). Prostat kanserinde serum PSA seviyelerinin benign durumlara kıyasla belirgin şekilde yükselmesi PSA'nın prostat dokusu içindeki difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulmasına, bazal hücre ve membran tabakasının zarar görmesine bağlıdır. İntraduktal PSA'nın kapiller ve lenfatik sisteme sızmasını engelleyen doğal bir epitelyal bariyer olarak görev yapan bu tabakanın invazyona uğrayarak zarar görmesi serum PSA düzeyini yükseltir (9). PSA *organa özgü* bir antijen olsa da, *kansere özgü* değildir. Serum PSA düzeyleri sağlıklı kişilerde yaş, ırk ve prostat hacmine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Yine travma, ejakülasyon, transüretal girişimler, transrektal ultrasonografi gibi nedenlerle artabilen serum PSA seviyesi, prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi (BPH) ve akut/kronik prostatit gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir (3). Biyopsiye dayanan pek çok çalışmada prostatik inflamasyonun PSA'yı yükselttiği görülmüştür (10-12). Subklinik inflamasyona bağlı bu PSA yükselmesi prostat kanseri tanısı için yapılan negatif prostat biyopsilerinin en önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır (16). Total PSA değeri gri zonda (4.1-10 ng/mL) olan ve prostatik sekresyonlarında inflamasyon bulunan pek çok hastada antibiyotik tedavisini takiben düşen serum PSA düzeyi nedeniyle prostat biyopsisinin gerekmebileceği öne sürülmüştür (13-15). Bazı çalışmalarda PSA yüksekliği olan hastalarda antibiyoterapinin gereksiz biyopsileri önlediği gösterilmiş olsa da klinik olarak herhangi bir şüphenin olmadığı veya üriner enfeksiyonun laboratuvar olarak kanıtının gösterilemediği durumlarda ampirik antibiyoterapinin paradoksal olarak hastaya zararlı olabileceğini ve prostat biyopsisini ertelediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (17, 18).

Prostat spesifik antijeninin kansere ilişkin özgüllüğünü arttırmak ve gereksiz biyopsilerden kaçınmak için yaşa özgü PSA, serbest PSA'nın (sPSA) total PSA'ya (tPSA) oranı, PSA dansitesi (PSAD) ve PSA velositesi gibi parametreler sıklıkla kullanılmaktadır. Serbest/total PSA oranının özellikle gri zondaki hastaların ayırıcı tanısında fayda sağladığı



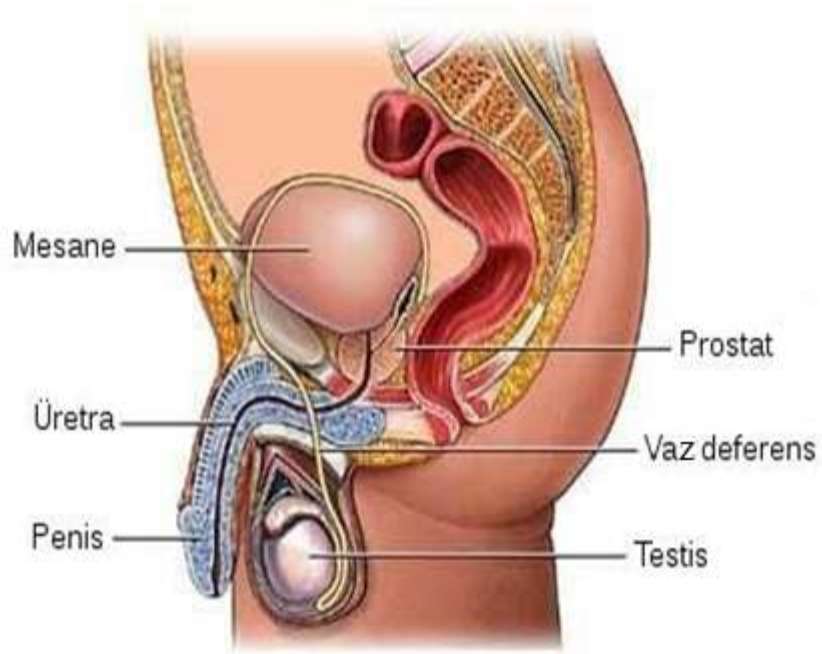
bilinmektedir ve bu oranın %18 ya da %20 altında olduğu olgularda artan kanser olasılığı nedeniyle prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir (4-8).

Yaşıa göre PSA değeri yüksek olan, rektal muayeneleri normal olgularda prostat biyopsisi kararı ürologları en çok çıkmazda bırakan konulardan biridir. Antibiyotik tedavisi ile prostatik inflamasyonu dışlayarak biyopsiye karar vermek, doğrudan biyopsinin yapılması ya da PSA'daki değişimleri dikkate alarak makul bir süre sonra kontrol PSA değeriyle hastaları biyopsiye yönlendirmek sıklıkla başvuru olan yaklaşımlardır. Yine PSA kinetikleri olarak adlandırılan s/t PSA oranı, yaşıa göre PSA, PSA dansitesi ve PSA velositesi de biyopsi kararı verilmesinde yardımcı parametreler olarak kullanılmaktadır. Ancak tüm bu yöntemler ve kullanılan parametrelere karşın bir standardizasyon sözkonusu değildir. Gereksiz biyopsilerden kaçınırken diğer taraftan erken tanının geciktirebilecek olması en çok tartışılan konular olarak güncelliğini korumaktadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

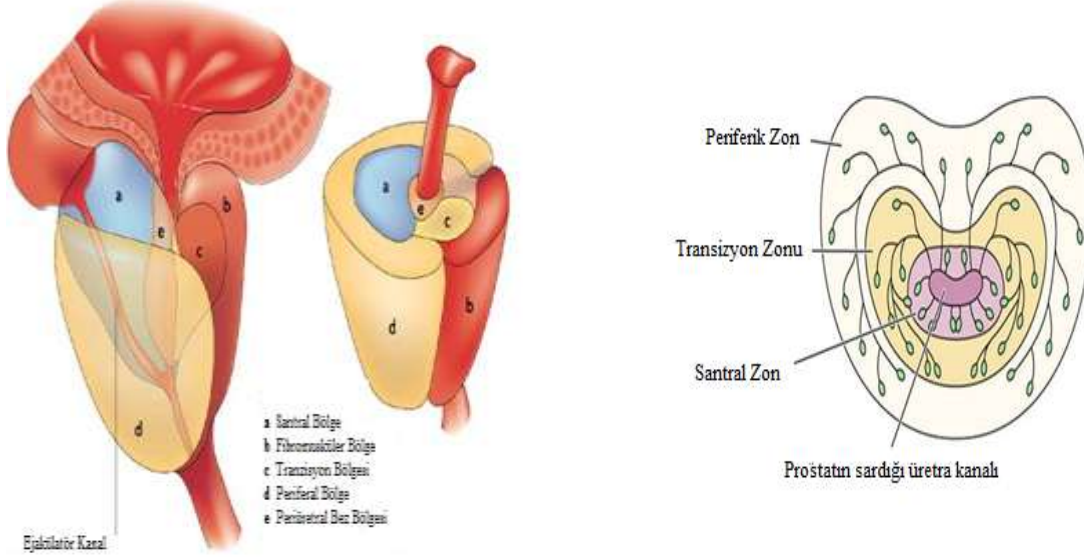
### 2.1. Anatomi

Normal prostat 18-20 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır ve içerisinde prostatik üretra geçer. Prostat ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir (Şekil 1) (19). Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0.5 cm'dir ve kapsül bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir (19). Kapsül, prostatın anterior yüzünde, apeksinde ve tabanında bulunmaz. Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Stroma, kollajen ve bol miktarda düz kastan oluşmakta ve dış yüzeyde kapsül ile devamlılık göstermektedir. Stroma, glandüler dokunun etrafını sarmakta ve ejakülasyon esnasında kasılarak prostat sekresyonunun üretraya ilerletilmesini sağlamaktadır.



Şekil 1. Prostat anatomisi

McNeal'ın yaptığı sınıflamaya göre prostat, glandüler elemanların üretradaki kanallarının lokalizasyonlarına, farklı patolojik lezyonlara yol açmalarına ve farklı embriyolojik orijinlerine göre 4 zona ayrılmıştır (Şekil 2) (20).



**Şekil 2.** Prostatın zonal anatomisi

1) Transizyonel zon: Prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur, fakat fonksiyonel önemi çok fazladır. BPH bu zondan kaynaklanır. Prostat adenokarsinomunun ise %20'si bu zondan köken almaktadır.

2) Santral zon: Ejakülatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden ortaya çıkar. Prostat glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve adenokarsinomların %1-5 arasında bu zondan kaynaklandıkları düşünülmektedir.

3) Periferik zon: Prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostat kanserlerinin %70'i buradan kaynaklanmaktadır ve kronik prostatit tarafından en sık etkilenen bölgedir (20).

4) Anterior fibromusküler stroma: Prostatın yaklaşık üçte biri bu stromadan oluşur. Detrüör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Nadiren karsinom invazyonu görülür.

## **2.2. Prostatın Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu**

Prostat dokusunu besleyen arterler genellikle internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterden köken alır (21). Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. İlk ana dal olan üretral arterler mesane boynuna saat 1 ile 5 ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar (21). BPH'da adenom dokusunun beslenmesi bu damarlar aracılığıyla olur. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır ve prostatik kapsülün üzerinde dallara ayrılır. Bu arterin büyük kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksus sayesinde gerçekleşir. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlarına, daha az olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olur.

Prostatın innervasyonu pelvik pleksustan kavernoöz sinirler aracılığıyla sağlanır. Prostat, hem sempatik hem de parasempatik liflerden zengindir. Parasempatik sinirler asiner yapılarda sonlanırlar ve sekresyonu uyarırlar. Sempatik lifler ise kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını sağlarlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi ile prostatik blokaj sağlanabilir.

## **2.3. Prostatın Histolojik Yapısı**

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik yapıda ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (23). Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır.

1. Prostatik sekretuar hücreler: Glandin lümenal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin önemli bir bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijen (PSA) bu hücrelerde sentezlenir, aynı zamanda seminal sıvı kaynağıdır. PAF ve PSA ile pozitif boyanırlar. Androjen reseptörleri içermektedirler ve sadece prostatik asinüslerde değil prostatik kanal ile prostatik üretrada da mevcuttur.

2. Bazal hücreler: Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran tabakadır. PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Bazal membranda bulunurlar. Sekretuar hücrelerinin kök hücre komponenti olduğu düşünülmektedir.
3. Tranzisyonel hücreler: Prostatik duktusların proksimal kısımları üretradakine benzeyen tranzisyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinüslerde tranzisyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir.
4. Endokrin-parakrin hücreler: Büyük kısmı serotonin ve az sayıda kalsitonin, somatostatin ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler.

Stroma, fibröz ve musküler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler.

#### **2.4. Prostat Fizyolojisi**

Prostat glandı içeriğinde su, sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipitler, prostaglandinler, fibrinojen, seminal plazmin adı verilen antimikrobiyal, 3-mikroseminoprotein ve PSA bulunan sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısı 3-3.5 ml'lik ejakülatın yaklaşık 0.5 ml'sini oluşturur (22).

Semenin %60'ı seminal vezikülden, %20'si prostat bezinden, %10'u duktus deferensten, %10 kadarı da küçük müköz bezlerle glandula bulboüretalisten gelen salgılarla oluşturulur. Prostat salgısı içinde bulunan maddeler meninin 20-30 dakika içinde akışkan hale gelmesine neden olmaktadır. Prostat sıvısı baziktir. Kadında vajinal pH 3.5-4.0 düzeyinde asidiktir. Spermiler ise ortam pH'sı 6.0-6.5 oluncaya kadar optimal hareketlilik göstermezler. Prostat bezi salgısı ile ortam nötralize edilir ve spermilerin hareketliliği sağlanır. Bu da fertilizasyon için şarttır. Salgının bir kısmı idrarla atılır ama esas kısmı ejakülasyonda semenle birliktedir.

## **2.5. Prostat hastalıkları**

### **2.5.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)**

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) histolojik olarak prostatın tranzisyonel zonundaki periüretral alanda stromal ve epitelyal hücrelerin artışıyla karakterize malign olmayan büyümesidir. BPH yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan, fakat bunların tek sebebi olmayan progresif bir hastalıktır.

Alt üriner sistem semptomları prevalans olarak son derece önemlidir. Epidemiyolojik veriler farklı ülkelerde değişik sonuçlar gösterse de yaşlanma ile birlikte artmak kaydıyla orta ve şiddetli AÜSS 60-70 yaş aralığındaki erkeklerde %30; 70-80 yaş aralığında da %40 gibi yüksek bir sıklık göstermektedir (30). Daha geniş kapsamlı popülasyon bazlı bir çalışmada da herhangi bir AÜSS prevalansı 60 yaş üzeri erkeklerde %62 olarak bildirilmiştir (31).

Hiperplazinin moleküler etiyojisi bugüne kadar kesin olarak ortaya konulamamıştır. Birçok farklı neden ortaya atılsa da hiperplazinin gelişmesinde yaşlanma ve fonksiyonel bir testisin varlığı etmenlerinin mutlak gerekli olduğu saptanmıştır. Gözlemlenen hücre artışı epitelyal ve stromal proliferasyona bağlı olabileceği gibi programlı hücre ölümünde gelişen bir bozulma sonucu hücre birikimine de bağlı olabilir. BPH etiyojisinde; hiperplazi, androjen ve androjen reseptör etkisi, dihidrotestosteron ve steroid 5-alfa redüktaz aktivitesi, östrojenler, programlı hücre ölümünün ayarlanması, stromal ve epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri, genetik ve ailesel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Patofizyolojik olarak klinik BPH'da, büyümüş prostatın üretrada yapmış olduğu fiziksel kitle (statik komponent) ve prostat stromasında oluşan artmış düz kas tonusu (dinamik komponent) sonucu mesane çıkım obstrüksiyonu geliştiği ve buna bağlı olarak da AÜSS'nin ortaya çıktığı söylenebilir. Bu semptomların da mesanenin "depolama" ve "boşaltım" fonksiyonlarındaki değişiklikler nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir. Bu nedenle AÜSS, dolun ve boşaltım fazı semptomları şeklinde sınıflandırılmaktadır. Depolama fazı semptomları pollaküri, ani idrar yapma hissi ve noktüri olarak sayılabilir. Boşaltım fazı semptomları arasında ise zayıf veya kesik kesik idrar yapma, idrar akımına başlarken bekleme, zorlanma ve ıkınarak idrar yapma yer almaktadır. Son yıllarda işeme sonrası semptomlar olarak üçüncü bir grup da kabul edilmektedir (32). Bu grup içinde mesaneyi tam boşaltamama hissi, işeme sonrası damlama ve inkontinans sayılabilir.

Alt üriner sistem semptomları ile başvuran erkek hastaların değerlendirilmesinde yapılması gereken incelemeler EUA kılavuzuna göre mutlak yapılması gerekenler, yapılması tavsiye edilenler ve opsiyonel olanlar olmak üzere üç alt başlıkta belirtilmiştir. Mutlak yapılması gerekenler öykü alma, fizik muayene, tam idrar tahlili, serum kreatinin, PSA ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) şeklindedir. Yapılması tavsiye edilenler içerisinde işeme günlüğü ve rezidüel idrar volümü tayini yer almaktadır. Üroflovetri, ultrasonografi, ürodinami ve basınç-akım çalışması ise opsiyonel grup içinde belirtilmiştir (32, 33).

Hafif ve orta derecede semptomatik, yaşam kalitesi bozukluğu hafif düzeyde ve komplike olmayan AÜSS'ü olan erkeklerin tedavisinde izlem önerilmektedir. Bu grup olguların %85'inin en az bir yıl stabil kaldığı bilinmektedir (34). İzlem ile birlikte davranış tedavisi ve diyet düzenlenmesi önerilir.

Medikal tedavi ise yaşam kalitesi bozuk, komplike olmayan, orta ve şiddetli semptomatik hastalarda önerilir. Medikal tedavide hasta profiline ve ilaçların yan etkilerine göre alfa blokerler, 5 alfa-redüktaz inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz enzim 5 inhibitörleri ve bu ilaçların çeşitli kombinasyonları kullanılır.

Cerrahi tedavi ise medikal tedaviye yanıt vermeyen ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen orta-ileri derece AÜSS'leri olan kişilerde uygulanır. Mutlak cerrahi endikasyonlar, tekrarlayan veya sürekli üriner retansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan veya sürekli makroskopik hematüri, mesane taşı ve böbrek yetmezliğidir.

Alt üriner sistem semptomları tedavi edilmezse karşımıza komplikasyonları ile çıkabilir. Bunlar AÜSS şiddetine göre; mesane taşları, idrar yolu enfeksiyonları, mesane dekompanseasyonu, idrar kaçırma, hematüri ve böbrek yetmezliğidir.

### **2.5.2. Prostatitler**

Prostatit geleneksel olarak, hem infektif bir kökene sahip olduğu kabul edilen akut ve kronik bakteriyel prostatit, hem de hiçbir infektif etkenin saptanmadığı, kökeni birçok faktöre dayanan ve çoğu olguda da belirsiz olan 'prostatit sendromu' terimi, ya da daha güncel deyimle, kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) olarak tanımlanmaktadır (35).

Erkeklerin yaklaşık %8'i hayatlarının bir noktasında prostatit geçirir. Prostat kanseri ve BPH yaşlı erkekleri etkilerken prostatit tüm yaşlarda erişkin erkekleri etkiler. Prostatit elli yaşın altındaki erkeklerde %11.5 ve 50 yaşın üstündeki erkeklerde %8.5 oranında görülmektedir (36).

Üretral inflamasyona neden olan organizmalar potansiyel olarak prostat bezi içine reflüye neden olabilmekte ve şartların uygun olması durumunda ise prostat kanalları ve asinusların içi ve çevresindeki inflamasyon senaryosundan sorumlu olabilmektedir. Prostat enfeksiyonunun bulaşma yolları: 1) üretradan asendan yol, 2) bakterilerin rektumdan doğrudan veya lenfojen yolla yayılımı, 3) posterior üretraya boşalan prostat kanalları içine infekte idrarın reflüsü ve 4) hematojen yoldur. En sık yayılım yolu asendan enfeksiyon ve enfekte idrarın prostat kanallarına reflüsüdür. Vakaların %50 ile %80'inden E. coli, %10 ile %30'undan Klebsiella ve Proteus sorumludur. Kronik prostatit aynı zamanda bakteriyel enfeksiyon veya gösterilebilir prostatik inflamasyon kanıtı olmadan da oluşabilmektedir.

#### **2.5.2.1. Prostatitlerin Sınıflandırılması**

Prostatitler geleneksel olarak: 1) akut bakteriyel prostatit, 2) kronik bakteriyel prostatit, 3) kronik abakteriyel prostatit ve 4) prostatodini olarak sınıflandırılmışlardır (37). Bu sınıflama kullanışlı, ancak yanıltıcıdır. Bu nedenle Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) ve Ulusal Böbrek, Sindirim ve Diabet Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease-NIDDK) Bethesda, Maryland'de toplanmış ve alt üriner sistem lokalizasyon testi sonuçları temel alınarak yeni sınıflandırma oluşturulmuştur (Tablo 1) (37).



**Tablo 1.** Prostatitlerin Sınıflandırılması

<b>GELENEKSEL</b>	<b>ULUSAL SAĞLIK ENSTİTÜSÜ (NIH)</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
Akut bakteriyel prostatit	Kategori I	Prostat bezinin akut enfeksiyonu
Kronik bakteriyel prostatit	Kategori II	Prostat bezinin kronik enfeksiyonu
Mevcut değil	Kategori III (Kronik pelvik ağrı sendromu)	Bilinen teknikler kullanılarak prostat bezinde üropatojen tespit edilmeden kronik genitoüriner ağrı varlığı
Nonbakteriyel prostatit	Kategori IIIA (İnflamatuvar KPAS)	Prostatik sıvı, postprostatik masaj idrar sedimenti (VB3) veya semende anlamlı düzeyde lökosit
Prostodini	Kategori IIIB (non-inflamatuvar KPAS)	Prostatik sıvı, postprostatik masaj idrar sedimenti (VB3) veya semende anlamsız düzeyde lökosit
Mevcut değil	Asemptomatik inflamatuvar prostatit	Prostatik sıvı, postprostatik masaj idrar sedimenti (VB3) veya semende anlamlı düzeyde lökosit

KPAS: Kronik pelvik ağrı sendromu VB3: Postprostatik masaj idrar sedimenti

### 2.5.2.2. Alt Üriner Sistem Lokalizasyon Testleri

Meares-Stamey dört bardak alt üriner sistem lokalizasyon tekniği prostatitli hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Steril tüplere alınan ilk idrar örneği (VB1-voiding bladder 1) , orta akım idrarı veya ikinci işenen idrar (VB2) örnekleri sırasıyla üretra ve mesane lokalizasyonlarını gösterir. Prostat masajı sırasında EPS (*expressed prostatic secretion*) toplanır ve sonrasında işenen idrar örneği (VB3) alınır. Bu son iki örnek prostat lokalizasyonunu gösterir. Örneklerin tümü kültür için gönderilir ve santrifüj edilmiş VB1, VB2, VB3 ve EPS mikroskopla incelenir. Kültürde üretral örneğin bakteri sayımı, prostatik örneklerdeki sayımı anlamlı derecede aşarsa organizmalar üretrada lokalizedir, aksi doğru ise

enfeksiyon prostatta lokalizedir. Mikroskopla incelemede VB1’de yoğun inflamatuvar hücre bulunması durumunda üretrit, VB2’de inflamasyon durumunda sistit, EPS ve/veya VB3’te inflamasyon bulunması halinde prostat kaynaklı inflamasyon düşünülür. Halen altın standart olarak kabul edilmesine rağmen çok az ürolog rutinde bu testi kullanmaktadır. Bu test yerine klinik kullanımı daha basit ve pratik olan *pre* ve *post* masaj testi (PPMT) kullanılmaktadır. Bu testte prostat masajından önce orta idrar örneği alınır (pre-M). Prostat masajının hemen ardından ilk idrar örneği alınır (post-M) (38). Yine her iki örneğin bir bölümü kültür için gönderilir, bir bölümüyle de santrifüjle elde edilen sediment lökosit açısından incelenir. Masaj öncesi idrar örneğine göre masaj sonrası idrar örneğinde üropatojen bakteri sayısının önemli ölçüde arttığı hastalarda kategori 2 prostatitten kuşulanılır.

### **2.5.2.3. Klinik Bulgular**

Akut bakteriyel prostatit ürolojik acil müdahale gerektirir. Akut bakteriyel prostatit hastalarında genellikle şiddetli perineal ve suprapubik ağrı, dizüri, obstrüktif idrar yapma semptomları ve olguların büyük bölümünde ateş ile jeneralize ağrılar gibi lokal ve sistemik semptomlar bulunmaktadır. Akut prostatitte prostatın şişmiş ve hassas olduğu rektal muayenede anlaşılabilir. Prostat masajı bakteriyemi riskinden dolayı kontrendikedir. Laboratuvar bulgusu olarak hemogramda lökositoz ve sola kayma gözlenir. İdrarda piyüri, bakteriüri, mikroskopik ya da makroskopik hematüri görülebilir. Tanı, klinik bulgular, fizik muayene, tam idrar tahlili ve orta akım idrar kültürü ile konur. Akut idrar retansiyonu, prostat absesi gelişimi ve bunların üretra, rektum ya da perineye açılması ile sistit, piyelonefrit, epididimoorşit gelişebilir. En tehlikeli komplikasyon ise septik şoktur.

Kronik bakteriyel prostatit klasik olarak genellikle aynı mikroorganizma ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuyla ortaya çıkar (37). Bu hastaların çoğu antimikrobiyal tedavi sonrası yeni prostatit atağına kadar asemptomatik kalmaktadır. Semptomlar artan ve azalan tarzda ve epizodik olmasına rağmen sıklıkla uzun bir zaman dilimi içerisinde ortaya çıkar. Hastalar BPH’ya benzer boşaltma ve depolama fazı işeme semptomları ile testis, alt sırt veya perineal rahatsızlıktan şikayet edebilirler. Fizik muayene bulguları değişkendir ve spesifik değildir. Prostatın palpasyonunda hafiften şiddetliye kadar değişen derecelerde hassasiyet vardır, hassasiyet bazı hastalarda prostatın dışında pelvik tabanda lokalizedir. Bazı

hastalarda anal sfinkter spazmı görülebilir. Hematüri, hemospermi, üretral akıntı nadiren görülebilir. Birlikte bazen epididimit görülebilir. Kronik abakteriyel prostatitte ise üriner infeksiyon hikayesi yoktur. Bunun dışında klinik bulguları kronik bakteriyel prostatitle aynıdır.

Akut ve kronik bakteriyel prostatitin tanısı klinik bulgular ve lokalizasyon testleri ile kolaylıkla konurken kategori 3 kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunun tanısı altta yatan olası nedenler dışlanarak konulabilir (39). Tüm hastalara yapılması gereken basit testler, anamnez ve rektal muayeneyi de içeren fizik muayene ve tam idrar tahlilidir. İleri değerlendirme tedavinin uygulanması ve tanımı için önerilir ancak zorunlu değildir; semptom indeksi, alt üriner sistem lokalizasyon testi, idrar akım hızı ölçümü ve rezidü idrar ölçümünü içerir. Semen analizinin klinik değeri çok azdır, infertilite ile başvuran hastalarda önemi olabilir. Üretral sürüntü kültürü üretral inflamasyonu ortaya çıkarır ancak prostatit üretral inflamasyonla beraber olabilir. PSA, kategori 1 ve kategori 2 bakteriyel prostatitte yükselir. Kategori 3 prostatitte de bazen yükselebilir ancak nedeni ve sıklığı bilinmemektedir (40). Rektal muayenede anormal bulgusu olan veya tarama gerektiren ileri yaştaki hastalara PSA tetkiki yapılmalıdır. Sistoskopi, irritatif ve obstrüktif işeme semptomları veya anormal ürodinami bulguları olan ve özellikle hematürili hastalara uygulanmalıdır. Transrektal ultrasonografi (US) prostat abselerinin tanısında yararlı sayılan testlerden biridir. Prostat, seminal veziküller, duktus ejakulatoryuslarda patoloji düşünülen hastalara pelvik US, Bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) istenebilir. Ürodinami testleri, kronik prostatit hastalarının büyük bölümünde yardımcı olmamakla birlikte üroflovmetre ile işeme sonrası kalan idrar miktarının ölçümünün basit ve etkili tarama testleri olduğu kabul edilmiştir. Maksimum akım hızı düşük ( $< 20$  mL/s), rezidüel idrar miktarı yüksek olan ( $> 50-100$  mL) ya da obstrüktif idrar yapmanın baskın semptom olduğu ve alfa blokerler gibi uygun tedaviye yanıtın alınmadığı hastalarda ürodinamik testler yararlı olabilmektedir. Mesane boynunun incelenmesinde ve idrar yapma parametrelerinin değerlendirilmesinde basınç-akım çalışmaları ile birlikte videoürodinami testlerinin yapılması katkı sağlayabilir. Mesane boynundaki açıklığı kötü olan ve yüksek idrar yapma basıncı olan hastalar, mesane boynunda yapılan transüretral rezeksiyona yanıt verebilirler.

Hastanın semptomlarını başlangıçta ve tedavi sırasında değerlendirmek için NIH kronik prostatitli erkeklerin hayat kaliteleri ve semptomları ile ilgili güvenilir ve onaylanmış

bir indeks geliştirmiştir (Tablo 2) (41). Bu indekste hastalıkla ilgili ağrı (lokalizasyonu, sıklık ve şiddeti), işeme semptomları (irritatif ve obstrüktif), semptomların hayat kalitesine etkisi araştırılmaktadır.

**Tablo 2. NIH- Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-CPSI)**

<p><b>Ağrı ya da rahatsızlık hissi</b></p> <p>1.Son hafta içinde şu bölgelerden herhangi birinde ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi?</p> <table><thead><tr><th></th><th>Evet</th><th>Hayır</th></tr></thead><tbody><tr><td>a.Makatla testisler arasındaki bölge (perine)</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>b.Testisler</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>c.Penisin ucu (idrar yapmayla ilişkili değil)</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>d.Bel altında, pubis ya da mesane bölgesinde</td><td>1</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p>2.Son hafta içinde şunları hissettiniz mi?</p> <table><thead><tr><th></th><th>Evet</th><th>Hayır</th></tr></thead><tbody><tr><td>a.İdrar yapma sırasında ağrı ya da yanma</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>b.Cinsel doruk (boşalma) esnasında ağrı ya da rahatsızlık hissi</td><td>1</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p>3.Son bir hafta içinde şu bölgelerden herhangi birinde hangi sıklıkla ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz?</p> <p>0.Asla 1.Çok seyrek 2.Bazen 3.Sık sık 4.Çoğu zaman 5.Her zaman</p> <p>4.Son bir hafta içinde hissettiğiniz ORTALAMA ağrı ya da rahatsızlığı en iyi tanımlayan sayı hangisidir?</p> <p>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ağrı yok Hayal edebileceğiniz en şiddetli ağrı</p> <p><b>İdrar yapma</b></p> <p>5.Son bir hafta içinde idrarınızı yaptıktan sonra mesanenizin tam olarak boşalmadığı duygusunu hangi sıklıkla yaşadınız?</p> <p>0. Hiçbir zaman</p> <p>1. 5 kereden birinde</p> <p>2. Yarisından azında</p> <p>3. Yaklaşık yarisında</p> <p>4. Yarisından çoğunda</p> <p>5. Hemen her zaman</p>		Evet	Hayır	a.Makatla testisler arasındaki bölge (perine)	1	0	b.Testisler	1	0	c.Penisin ucu (idrar yapmayla ilişkili değil)	1	0	d.Bel altında, pubis ya da mesane bölgesinde	1	0		Evet	Hayır	a.İdrar yapma sırasında ağrı ya da yanma	1	0	b.Cinsel doruk (boşalma) esnasında ağrı ya da rahatsızlık hissi	1	0	<p>6. Son bir hafta içinde idrara çıktıktan sonraki iki saat içinde yeniden idrar yapma ihtiyacını hangi sıklıkta duydunuz?</p> <p>0. Hiçbir zaman</p> <p>1. 5 kereden birinde</p> <p>2. Yarisından azında</p> <p>3. Yaklaşık yarisında</p> <p>4. Yarisından çoğunda</p> <p>5. Hemen her zaman</p> <p><b>Semptomların etkisi</b></p> <p>7.Son bir hafta içinde bu belirtiler normalde yaptığınız şeyleri yapmanızı ne ölçüde önledi?</p> <p>0. Hiç</p> <p>1. Çok az</p> <p>2. Biraz</p> <p>3. Çok</p> <p>8.Son bir hafta içinde bu belirtiler aklınıza ne kadar takıldı?</p> <p>0. Hiç</p> <p>1. Çok az</p> <p>2. Biraz</p> <p>3. Çok</p> <p><b>Yaşam kalitesi</b></p> <p>9.Yaşamınızın kalan bölümünü aynen son bir haftadaki gibi bu belirtilerle yaşasanız ne hissederdiniz?</p> <p>0. Mutlu olurdum</p> <p>1. Memnun olurdum</p> <p>2. Çoğunlukla hoşnut olurdum</p> <p>3. İkisi de (Aynı ölçüde hoşnut olurdum ve hoşnut olmazdım)</p> <p>4. Mutsuz olurdum</p> <p><b>SEMPTOM İNDEKS ALANLARININ PUANLAMASI</b></p> <p>Ağrı: 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 ve 4'ün toplamı:</p> <p>Üriner semptomlar: 5 ve 6'nın toplamı:</p> <p>Yaşam kalitesi üzerine etki: 7, 8 ve 9'un toplamı:</p> <p>Toplam puan:</p>
	Evet	Hayır																							
a.Makatla testisler arasındaki bölge (perine)	1	0																							
b.Testisler	1	0																							
c.Penisin ucu (idrar yapmayla ilişkili değil)	1	0																							
d.Bel altında, pubis ya da mesane bölgesinde	1	0																							
	Evet	Hayır																							
a.İdrar yapma sırasında ağrı ya da yanma	1	0																							
b.Cinsel doruk (boşalma) esnasında ağrı ya da rahatsızlık hissi	1	0																							

#### **2.5.2.4. Tedavi**

##### **2.5.2.4.1. Kategori 1- Akut Bakteriyel Prostatit**

En kolay tanı konan ancak akut özelliği nedeniyle son derece ciddi sonuçları olabilen tedavisi en kolay gruba oluşturur. Ciddi obstrüksiyon bulguları varsa ya da rezidü idrar saptanmış ise travmatize etmeden bir Foley kateter takılarak drenaj sağlanır. Hastanın rahatsız olması durumunda ya da Foley kateter takılmadığı durumlarda suprapubik sistostomi konmalıdır. Gecikmeden enterokok ve stafilokok gibi gram pozitif bakterileri ve akut prostatitin en sık nedeni olan gram negatif bakterileri de içine alan geniş spektrumlu ampisilin ve gentamisin gibi parenteral antibiyotiklere başlanır. Antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması ve prostatta fluktuan bir kitlenin hissedilmesi, bunun da transrektal ultrasonografi ile desteklenmesi abse tanısını akla getirmelidir. Abse tanısı konursa anaerobik etkili antibiyotikler eklenmeli ve derhal abse drene edilmelidir. Florokinolonlar veya trimetoprim-sulfametoksazol 4 hafta süreyle kullanılmalıdır. Akut bakteriyel prostatit olguları fazladan tedavi edilebilir, ancak kesinlikle tedavi yetersiz kalmamalıdır (196).

##### **2.5.2.4.2. Kategori 2-Kronik Bakteriyel Prostatit**

Bu kategorideki hastaların prostat sekresyonlarında (EPS, VB3 veya Post-M, ya da ejakülatta) bol patojen bakteri ve kan sayımlarında lökositöz bulunur. Uzun süreli ve tam doz antibiyotik tedavisi gerekir. Tercih edilen antibiyotikler, florokinolonlar veya trimetoprim-sulfametoksazoldür. Tedavi süresi 4-12 hafta olarak önerilmektedir. Semptomlar düzelmezse antibiyotiğe devam etmek ve ek olarak prostat masajları yapmak orta derecede başarılı bir uygulama olarak önerilmiştir. Rekürrens gelişenlerde ise profilaktik amaçlı düşük doz antibiyotik verilir (42). Cerrahi tedavi sadece mesane boynu problemi ya da üretra darlığı olanlarda önerilmelidir. Transüretral prostat rezeksiyonu için en uygun hastalar prostat sekresyonunda hep aynı bakterinin ürettiği hastalardır. Bakterinin gerçekten prostattan ürettiğini ortaya çıkarmak için prostat biyopsisi yapılmalıdır.

#### **2.5.2.4.3. Kategori 3A- İnflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu**

Tanımlanmamış etyolojisi ve olası bir patojene ya da kültüre edilemeyen bir mikroorganizmaya bağlı olma olasılığı göz önüne alınarak antibiyotik tedavisi gerekir. Bu hastalar antibiyoterapiye iyi cevap verir (43). Altı haftalık bir deneme idealdir, tedaviye yanıt alınırsa bir 6 hafta daha uzatılmalıdır. Klamidya ve Üreaplazma'yı da kapsayacak şekilde kategori 2 için verilen antibiyotikler uygulanabilir. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda obstrüktif semptomları olanlarda alfa-blokerler, anti-inflamatuvarlar ve tekrarlayan prostat masajları ile devam edilmelidir. Masaj yapılacak olgularda kriptik bakterilerin ortama çıkma olasılığına karşı antibiyotik profilaksisi mutlaka eklenmelidir. Finasterid, fitoterapi, pentozanpolisülfat ve yaşam tarzında düzenlemelerden de bazı hastalar fayda görebilmektedir. Cerrahi girişimlerin faydası olmadığı gibi morbiditeye ve ağrının devam etmesine yol açabilir.

#### **2.5.2.4.4. Kategori 3B- Non-inflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu**

Her ne kadar bu grupta büyük bir olasılıkla mikrobiyolojik bir etken söz konusu değilse de, 4 haftalık antibiyotik kullanılması denenebilir. Hasta ve hekimler, kategori 3B prostatit olgularında tedaviden öte semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme hedeflendiğini bilmelidirler (44). Bu hastalara üçlü tedavi yaklaşımı tavsiye edilmektedir. Üçlü tedavi, yüksek doz alfa blokerler, analjezikler ve miyorelaksanlardan oluşur. Alfa blokerler ile yapılan kontrollü çalışmalarda %48-80 arasında klinik iyileşme bildirilmiştir (41). Semptomların hafiflemesini takiben narkotik analjeziklerin yerine non-steroid antiinflamatuvar analjeziklere geçilir ve narkotik analjeziklerin dozu azaltılarak birkaç hafta sonra kesilir. Düzelme sağlanamazsa *biofeedback*, relaksasyon egzersizleri, psikoterapi ve (diyet, sportif faaliyetlerin düzenlenmesi, yumuşak yastıkta oturma gibi) yaşam tarzında düzenlemeler şeklinde konservatif destekleyici tedavi başlanmalıdır.

#### **2.5.2.4.5. Kategori 4- Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit**

Klinik olarak prostatit semptomları olmayan bu erkeklerden alınan ejakülat, biyopsi ya da ameliyat materyal örneklerinde sıklıkla inflamasyon bulunmaktadır. Asemptomatik olguların çoğunda tedavi gerekmez. Yaşa göre PSA seviyesi yüksekliği nedeni ile biyopsi yapıp biyopsi materyalinde inflamasyon gözlenen bazı olgularda biyopsiyi tekrarlamadan

önce bir dönem antimikrobiyal tedavi verilmesi gerekebilir. Asemptomatik ancak semende inflamasyon saptanan infertil erkeklerde bir dönem antibiyotik kullanılması önerilmektedir (45).

### **2.5.3. Prostat Kanseri**

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır (47). Bir erkekte hayatı boyunca prostat kanseri gelişme oranı %16 iken prostat kanserine bağlı ölüm riski %2.9'dur (46). Daha ileri yaşlarda saptanması ve önemli sayıda hastada yavaş seyir göstermesi iki değer arasında bu kadar büyük fark olmasının öncelikli sebebidir.

Prostat kanseri sıklıkla (%60-70) prostat dokusunun periferal zonundan gelişmektedir. Bunun dışında %5-10 oranında santral zondan ve %10-20 oranında da tranzisyonel zondan kaynaklanabilmektedir.

#### **2.5.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans**

1990'lı yılların başından itibaren yeni tarama testleri ve yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile birlikte insidans, tanı sırasındaki evrede ve hastalığın mortalitesinde büyük değişiklikler yaşanmıştır. Bunun nedeni PSA'nın tarama testi olarak kullanımının yaygınlaşması, hastaların erken evrede teşhis edilmesi ve lokalize hastalıkta definitif tedavi yöntemlerinin yaygın olarak uygulanmasıdır (48).

Prostat kanseri insidansı coğrafi olarak ciddi farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde insidans 272/100.000 iken bu oran beyaz ırk Amerikalılarda 169/100.000 olarak bulunmuştur (49).

Türkiye'de insidans konusunda kesin belirtilmiş rakamlar yoktur. Ancak Fidaner ve arkadaşları İzmir'de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidansını yüz binde 9.1 olarak saptamışlardır (50). Başka bir çalışmada ise 12 ilde yapılan "Prostat Kanseri İnsidans Çalışması" sonuçlarına göre prostat kanserinde belirgin artış olduğu, bu kanserin erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya yerleştiği ve mesane kanserinin üstüne



çıkıldığı görülmüştür (51). Diğer bir çalışmada ise Türkiye'deki prostat kanseri insidansı yüz binde 36.1 olarak verilmiştir (52).

### **2.5.3.2. Etyoloji**

Prostat kanseri etyolojisi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte yaş, ırk, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Yaş etyolojide en önemli risk faktörüdür. Tanı konulması sırasında ortalama yaş 68'dir ve çoğunluğu 65 yaşından sonra tanılandırılmaktadır. Elli yaş altındaki prostat kanseri tüm olguların %2'sini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar ve 90 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %80'inin prostat bezinde malign hücreler bulunmaktadır (53).

İnsidans ve mortalitenin Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre, beyazlarda da sarı ırka göre daha yüksek olması ırkın da etyolojik bir faktör olduğunu göstermektedir. Siyahlarda bütün yaşlarda prostat kanseri insidansı daha yüksektir. Ayrıca siyahlarda daha erken yaşta ve daha ileri evrede tanı konulmaktadır (54).

Yine birinci veya ikinci dereceden akrabalarında prostat kanseri olan erkeklerde insidansın yüksek olması genetik faktörlerin de etkisini düşündürmektedir. Prostat kanseri olgularının %9'unda görülen otozomal dominant geçişli, genellikle 55 yaşından genç erkekleri etkileyen herediter formu ilk defa Carter ve arkadaşları tarafından 1992'de tanımlanmıştır (55). Etkilenen aile üyelerinin sayısı, yakınlık derecesi ve etkilendikleri yaş arttıkça prostat kanserine yakalanma riskinin de arttığı gösterilmiştir (56).

Hormonal açıdan testosteron ve onun daha potent metaboliti olan dihidrotestosteron prostat büyümesi ve maturasyonu için gereklidir. Hangi androjenlerin veya androjen metabolitlerinin prostat kanserine ne düzeyde etkileri olduğu halen aydınlatılamamıştır. Uzamış androjen stimülasyonunun hücre bölünmesini artırdığı, prostat hücre ölümünü inhibe ettiği ve böylelikle prostat karsinogenezine neden olduğu bilinmektedir. Prostat kanserinin androjenlere olan duyarlılığı kanserin cerrahi ya da tıbbi kastrasyon sonrası regresyona uğramasıyla ortaya konmuştur (57).

Etnik gruplar arasında farklı diyet seçeneklerinin varlığı, bu gruplarda prostat kanserinin farklı insidansa ve mortaliteye sahip olmasına ilginç bir açıklama getirebilir. Yine

diyetin sessiz kalmış ya da histolojik olarak mevcut kanserlerin klinik olarak bulgu veren kanserlere dönüşmesinde etkin olabileceği öne sürülmüştür. Çevresel faktörlerin insidans üzerine olan etkisi ABD'ye ilk nesil Japon ve Çinli göçmenler ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (58).

### **2.5.3.3. Patoloji**

En sık görülen prostat malignitesi adenokarsinomadır.

Prostat spesifik antijeninin kullanıma girmesi ve biyopsi tekniklerinin geliştirilmesi prostat kanseri tanısı için yapılan iğne biyopsi sayısının artmasına neden olmuştur (59).

Prostat adenokarsinomu olgularının %85'inden fazlası multifokaldir. Sadece birkaç malign gland içeren, bu nedenle tanısı güç olup tekrar biyopsi gerektiren durumlar da söz konusudur (59). Ekstraprostatik yayılım çoğu adenokarsinomun lokalizasyonu ile uyumlu olarak posterior ve posterolateralden olur. Sonraki lokal yayılım seminal veziküllere olabilir. Prostat kanseri en sık lenf düğümlerine ve kemiklere uzak metastaz yapmaktadır (59).

#### **2.5.3.3.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)**

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) düşük dereceli (*low grade PIN= LGPIN*) ve yüksek dereceli (*high grade PIN= HGPIN*) olarak sınıflandırılan, atipik hücrelerle döşeli, yapı olarak benign karakterde prostatik asinus ya da duktuslardan oluşur. Bazal tabaka intakt olmakla birlikte, hücre proliferasyonu, nükleus ve nükleolus hacminde artma gibi sitolojik değişiklikler mevcuttur. Prostat biyopsilerinde izole HGPIN görülme sıklığı %9'dur (60). Düşük dereceli PIN sıklığı ile ilgili literatürde kesin veriler bulunmamaktadır. LGPIN karsinom gelişimi için öncül bir lezyon olarak kabul edilmediği ve normal prostat dokusundan ayrımı zor olduğu için günlük uygulamada patologlar tarafından ayrıca belirtilmemektedir. Prostat kanseri ve HGPIN benzer genetik ve moleküler özellikler sergilediği için iğne biyopsileri, TUR-P ve radikal prostatektomi spesimenlerindeki durumunun not edilmesi önerilmektedir.

Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, morfolojik olarak küçük büyütmede daha koyu boyanan, orta büyük çaplı kompleks glandlar şeklinde izlenen, prostatik duktus ve

asinusların intraepitelyal proliferasyonudur. Hücresel tabakalanmada artış görülür. Bazal hücreler sayıca normaldir. Nükleer özellikler LGPIN'ı sıradan epitel hiperplazisinden ve HGPN'den ayırır. En belirgin özelliği nükleer irileşme ile ortaya çıkan nükleus sitoplazma oranında artış ve anizokaryozdur. Nükleer hiperkromazi belirgin olmamalıdır. LGPIN'da nükleol izlenebilir fakat küçük ve nadirdir.

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, stromal invazyon göstermeyen, bazal hücre tabakası korunmuş, benign bezlerde küçük büyütmede hiperkromazi ile dikkati çeken ve büyük büyütmede sitolojik atipi ve belirgin nükleolus gösteren proliferatif lezyondur. LGPIN gibi tümörle iç içe geçmiş kompleks formda olabileceği gibi tümörden bağımsız, uzak bir odakta izole şekilde görülebilir. Prostat karsinogenezinin kabul edilen en erken evresidir (61). Sitolojik özellikleri dışında HGPN, prostat kanseri gibi çoğunlukla periferel zondan köken alır. Glandüler çatının ana hatlarıyla korunması, stromal invazyon göstermemesi ve bazal tabakanın intakt olması invazif kanserden ayıran kritik histolojik bulgusudur. HGPN tek başına PSA düzeyini yükseltmez. Histopatolojik materyallerde HGPN'in tanınması eşlik eden artmış karsinom varlığı nedeniyle kritik öneme sahiptir. İğne biyopsisi ile HGPN tanısı almış olguların tekrarlanan biyopsilerinde karsinom görülme sıklığı ortalama %30'dur ve yaklaşık %80-90 hastada karsinom tekrarlanan ilk biyopside saptanmaktadır (62, 63).

#### **2.5.3.3.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)**

Biyolojik bir antite olmayıp, kanser veya kanser ile karışabilecek benign lezyonları temsil eder. İğne biyopsilerindeki bazı lezyonlar kanser için şüpheli bulunsa da çeşitli nedenlerle bu olgulara kesin tanı konulamamaktadır. ASAP olarak tanımlanan bu lezyonlarda her zaman klasik asiner proliferasyon olmayabileceği için genel olarak bu lezyonları atipik olarak sınıflamak daha uygundur. Prostat biyopsilerinde atipik ya da kesin tanının konamadığı oran %5-10 arasında değişmektedir. Atipik tanıyı taklit eden olgularda tekrar biyopsilerde kanser rastlanma oranı ise %35-50 olduğu için atipik biyopsi tanısı alan hastalara tekrar biyopsi önerilmelidir (64).

### **2.5.3.3.3. Adenokarsinom**

Prostat malignitelerinin yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Karşımıza, diferansiye, normal prostatik glandlardan ayrılamayan glandlar oluşturan formdan, ek inceleme yöntemleri ile prostat kökeninin gösterilmesini gerektiren az diferansiye forma kadar geniş bir histolojik çeşitlilikte çıkabilir. İyi diferansiye adenokarsinomada mikroasiner yapılarda proliferasyon olmakla birlikte lümeni döşeyen hücrelerin bazal tabakası yoktur, belirgin nükleol içerir. Hücrede hiperkromazi-atipi aşikar ise nükleolü görmeden de tanı konulabilir. Perinöral invazyon, müsinoz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller) ve glomerülasyon tümöre özgün özellikler olarak bilinmektedir. Sınırların yarısından fazlasının etrafında glandüler yapı mevcutsa adenokarsinom teşhisi için yeterlidir. Adenokarsinomunun bir diğer özelliği ise tümörün genel olarak tek tip tümöral hücrelerden meydana geliyor olmasıdır.

#### **2.5.3.3.3.1. Gleason Derecelendirmesi**

Donald Gleason tarafından 1966 yılında prostat kanseri için özel olarak geliştirilen grade sistemi üzerinde yıllar içinde güncellemeler yapılmıştır. Klasik Gleason skorlamasına ek olarak modifiye Gleason sisteminin (ISUP 2005) kullanılması ile prostatektomi piyesleri ile korelasyon artmaktadır (65). Gleason sistemi için en son güncellemeler 2014 yılında yapılmıştır. Gleason skoru prostat kanserinin invazyon ve metastaz yapma potansiyelini, yani biyolojik davranışını güçlü bir şekilde öngörebilir (66). Günümüzde iğne biyopsisi ve cerrahi doku örnekleriyle tanı konulan prostat kanserinin derecelendirilmesinde standart yöntem Gleason skorlamasıdır (67).

Gleason skorlaması sitolojik özelliklere göre değil, glandüler yapının özelliklerine göre yapılmaktadır (65). Gleason derecesi (grade) 1 ile 5 arasında değerler alabilir. Grade 1 en iyi diferansiye, grade 5 en az diferansiye olmasını gösterir. En yaygın (birincil) ve ikinci en yaygın (ikincil) Gleason dereceleri toplanarak Gleason skoru elde edilir. Gleason skoru en düşük 2, en yüksek 10 olabilir. Gleason skoru arttıkça kanserin doğal seyri yani prognoz kötüleşir. Tek bir patern görülüyorsa bu patern ikili olarak yazılmaktadır. Yüksek dereceli kanser varlığında, daha düşük derece %5'ten az ise sadece yüksek olan not edilmelidir. Yüksek grade ise oranından bağımsız olarak yazılmalıdır.

Biyopsi sonuçlarında Gleason skoru 6'dan daha düşük olarak bildirilmemektedir.

Gleason skoru 2-4 iyi; 5-7 orta; ve 8-10 kötü diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (66). Ancak daha sonra 5-6'nın orta, 7'nin orta-kötü diferansiye, 8-10'un kötü diferansiye olarak kabul edilmesi gerektiği yapılan birçok sağkalım çalışmasında gösterilmiştir.

Gleason 7 skoru içinde 3+4 ve 4+3 hastalar aynı prognoza sahip değildir. Yüksek grade grubunda ise Gleason 8 ile 9-10 aynı değerlendirilmektedir. Bu farklılıklardan yola çıkarak Epstein tarafından şu sınıflama önerilmiştir: Gleason skor 2-6 arası *Prognostik Grup 1*, Gleason skor 3+4 *Prognostik Grup 2*, Gleason skor 4+3 *Prognostik Grup 3*, Gleason skor 8 *Prognostik Grup 4* ve Gleason skor 9-10 *Prognostik Grup 5* (68).

#### **2.5.3.4. Klinik Bulgular**

Prostat kanserli hastalar hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilirler. Prostat kanserlerinin %70'i periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde geliştiğinden ilk dönemlerde miksiyon sorunları ortaya çıkmaz. Kanserlerin %15-20'si tranzisyonel zondan gelişmekle beraber evresi düşüktür, yavaş büyür ve disseminasyon göstermez. Hastaların %15'inden azında görülen bir bulgu olan hematüri prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucunda gelişir. Hematospermi de nadir bir bulgudur ve hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır. Prostat ile rektum arasındaki Denonvillier fasyası sağlam bir bariyer olmakla birlikte, ileri evrede rektuma invazyon söz konusu olabilir ve rektum kanserlerini andıran semptomlar verir. Bu devrede konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama, diyare görülebilir. Korpus kavernozum invazyonu ile priapizm gelişebilir, tutulum daha da ilerlediğinde penil endürasyon, ödem ve şişlik izlenebilir. Tümörün trigon ve daha yukarı yayılımı ile ureter alt uçlarına invazyon ve bunun sonucunda oligüri, anüri, üremi, ödem, sıvı retansiyonu ve elektrolit imbalansı gibi böbrek yetmezliği semptomları oluşur.

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür. Kemik metastazları; lumbal ve torakal vertebralarda (%74), kostalarda (%70), kemik pelviste (%60), femur ve omuzda (%40) görülür. Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise mikst tiptedir (69). Lenf nodlarına metastaz çok sık görülür ise de çoğunlukla alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dolaşımı bozacak boyutta değildir. Nadir de olsa tümöral hücrelerin periüreteral lenfatikler yolu ile yayılımına

bağlı olarak retroperitoneal fibrozis görülebilir. Yine nadir olarak ektopik hormon üretiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve yaygın intravasküler koagülasyon karşımıza çıkabilir. Uzak organ metastazı sıklıkla akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde izlenir.

### **2.5.3.5.Tarama ve Tanı Yöntemleri**

#### **2.5.3.5.1.Tarama**

Toplum taramalarında amaç hastalıkların erken saptanarak hastalığa veya tedaviye bağlı sekel ya da ölüme engel olacak şekilde tedavilerinin gerçekleştirilmesi, hastaların yaşamlarının geri kalanında hayat kalitelerinin en üst düzeyde tutulmasının sağlanmasıyla hastalıkların getireceği tedavi maliyetlerinin azaltılmasıdır. Görülme sıklığının fazla olması ve ölüme yol açabilmesi nedenleriyle prostat kanseri tarama mantığına uygun bir sağlık sorunudur. Prostat kanserinde tarama, üzerinde tartışılan konulardan birisidir. Bu konudaki tartışmaların odağı, tedavi ile sağkalımın uzadığına veya hayat kalitesinin iyileştiğine dair kesin verilerin olmamasıdır (70).

Avusturya'da yapılan tarama çalışmaları ile prostat kanseri tanısında erken evreye doğru gidiş olduğu gösterilmiştir. Erken tedavi uygulanması ile mortalite oranlarının ülkenin tarama yapmayan geri kalanına göre yaklaşık üç kat azaldığı görülmüştür (71).

Rektal muayene bulgusu ve PSA prostat kanseri taramasında kullanılan en önemli parametrelerdir. Bir çalışmada parmakla rektal muayenenin (PRM) prostat kanseri tanısındaki duyarlılığı %59 olarak bildirilmiştir (72). Tek başına PSA ile yapılan taramada PRM'ye kıyasla daha fazla kanser yakalanabilmektedir. PRM ve PSA birlikte kullanıldığında ise tek başına PSA kullanımına göre daha fazla kanser yakalanabilmektedir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile saptanan hipoekoik alanların biyopsisi ile kanser yakalama oranı ise PSA ile kanser saptama oranının altında kalmaktadır. PRM, PSA ve TRUS'un üçünün de anormal olması durumunda kanser yakalama oranının arttığı görülmüştür (73).

Prostat spesifik antijeninin prostat biyopsi kararı için eşik değeri 4.0 ng/mL olarak kabul edilmiştir (74). Fakat daha sonra yapılan çalışmalar prostat kanseri riskinin olmadığı bir PSA eşik değerinin bulunmadığını göstermiştir (75). Taramada PSA kullanımının yarattığı etkileri gösteren bir çalışmada ABD'de PSA'nın kullanıma girdiği 1987 yılında tanı

sıklığında hızlı bir artış olmuş ve bu artış 1992'ye kadar sürmüştür, 1992 yılından sonra artış ivmesi azalmaya başlamış ve 1995 yılından sonra plato çizerek sabit kalmıştır (76). PSA'nın yaygın kullanımı başlangıçta tüm evrelerdeki prostat kanseri tanısını artırmıştır. Hastaların birçoğu erken tanı aldığı için ileri evre tanı alan hasta sayısı azalmış ancak toplamda prostat kanseri sıklığı artmıştır. Sonuçta mortalite ve morbidite oranı göreceli olarak aynı seviyelerde kalmıştır. Bu durum erken tanının tedavi başarısını artırmasına bağlı olabilir (76).

1993 yılında Amerika'da yapılan Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over (PLCO) çalışması ve Avrupa'da "European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer" (ERSPC) çalışması tarama yapılan ve yapılmayan gruplarda prostat kanserine özgü mortalite araştırmasını başlatmıştır. ERSPC'de yüksek dereceli kanser ve lokal ileri evre/metastatik hastalık oranlarında düşme, prostat kanserine özgü mortalitede %20 azalma tespit edilmiştir. Yine ERSPC'de bir prostat kanserinden ölümü önlemek için 1410 erkeği taramak ve ilave 48 erkeği tedavi etmek gerekeceği öngörülmüştür (77). Daha uzun takip süresine sahip Göteborg çalışmasında ise tarama yapmanın mortalite yönünden daha faydalı olduğu bulunmuştur (78). Buna karşılık PLCO çalışmasında 11 yıllık ortanca takip süresi sonunda prostat kanserine bağlı mortalite açısından fark saptanmamıştır (79). PLCO çalışmasının bir alt analizinde hastalarda prostat kanserine bağlı ölüm, tarama ile (PSA, PRM ve gerektiğinde TRUS eşliğinde biyopsi) %44 azaltılabilmektedir ( $p= 0.03$ ). Aynı analizde 1 hastanın prostat kanserine bağlı ölümüne engel olmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 5 olarak hesaplanmıştır. Sonucunda genç ve sağlıklı erkeklerde yapılan tarama ile prostat kanserine bağlı ölümlerin ciddi oranda azaltılabileceği ortaya çıkmıştır (80). Ayrıca Göteborg ve PLCO çalışmaları alt analiz sonuçları değerlendirildiğinde ERSPC çalışması sonrası ortaya çıkan taramanın fazladan tanı ve tedaviye yol açtığı doğru olmadığı ortaya konulmuştur. Yine 2010 yılında PSA ve/veya PRM ile tarama konusunda yayımlanan bir diğer çalışmada PSA ve/veya PRM ile tarama, tarama yapılmayan gruba göre prostat kanserine bağlı ölüm riskini azaltmamaktadır. Ancak tarama prostat kanseri tanısını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmaktadır (81).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında ilk PSA kontrolü için 40 yaşın temel alınması ve PSA sonucu  $\leq 1$  ng/mL olan erkeklerde 8 yıl aralarla PSA kontrolünün yapılması önerilmektedir. Ayrıca başlangıç PSA değeri  $\leq 3$  ng/mL olan 75 yaşından büyük erkeklerde prostat kanserine bağlı ölüm olasılığının çok düşük olması nedeniyle PSA takibi yapılmasının

gerekli olmadığı belirtilmektedir (82).

Amerikan Kanser Derneği kılavuzlarında ise en az 10 yıl yaşam beklentisi olan erkeklere 50 yaşından itibaren, birinci derece yakınında 65 yaşın altında kanser olan erkeklere ve Afrika kökenli Amerikalı erkeklere ise 45 yaşından itibaren, prostat kanseri taramasının potansiyel riskleri, faydaları ve kesin olmayan sonuçları konusunda bilgi verilerek tarama için hastanın kendisinin karar vermesi önerilmektedir. Öte yandan 10 yıldan az yaşam beklentisi olan veya 75 yaşın üzerinde ve ek hastalıkları olan erkeklere tarama önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Taramanın PSA düzeyi  $\geq 2.5$  ng/mL olan erkeklerde yılda 1 defa, PSA düzeyi  $\leq 2.5$  ng/mL olan erkeklerde 2 yıl aralar ile yapılabileceği belirtilmiştir (83).

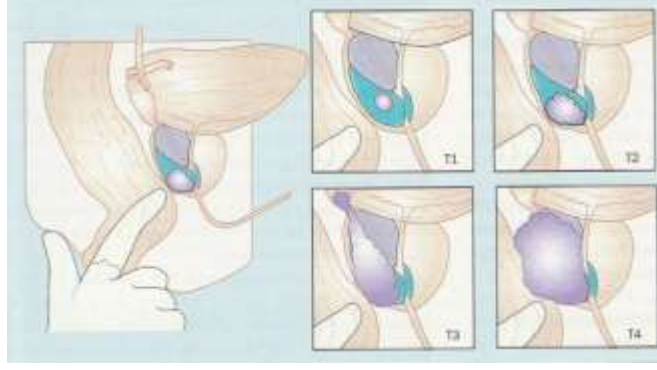
#### **2.5.3.5.2.Tanı Yöntemleri**

Prostat kanseri tanısında PRM, serum PSA değeri ve TRUS kullanılmaktadır. Ancak kesin tanı TRUS eşliğinde alınan biyopsi veya operasyon materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

##### **2.5.3.5.2.1.Parmakla Rektal Muayene**

Prostat spesifik antijeninin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce en önemli tanı aracı PRM idi. Ancak PRM ile kanserlerin önemli bir kısmı gözden kaçmakta ve saptanan kanserler de genellikle ileri evre ve tedaviden fayda göremeyecek durumda yakalanmakta idi. Bu yöntemle tanı konulabilmesi için prostat kanserinin yeterli ölçülere kadar büyümesi ve PRM ile palpe edilebilecek şekilde bezin arka yüzeyinde değişiklikler meydana getirmesi gerekmektedir. PRM ile prostatta endürasyon, nodül, yüzey düzensizliği, asimetri, fiksasyon, sınırların belirsizliği ve lateral sulkusun durumu incelenmektedir (Şekil 3) (84).





**Şekil 3.** Parmakla rektal muayene

Birçok çalışmada PRM ile şüpheli olarak tanımlanan nodüllerin %39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmaya göre; PSA değeri 0-2.9 ng/mL olan erkeklerde PRM'nin pozitif prediktif değerinin %4-11 arasında, PSA değeri 3-9.9 ng/mL olan erkeklerde ise bu değerin %33-83 düzeyinde olduğu görülmüştür (85).

Prostat kanseri sıklıkla bezin rektum duvarına komşu periferik bölgesinde yerleştiği için PRM ile tek başına biyopsi endikasyonu konulması için yeterlidir. Tek başına PRM bulgusuna göre tanı konulan olgu oranı %18 düzeyindedir (86). PSA değerinin 2 ng/mL altında olmasına rağmen anormal prostat muayene bulgusu olması prostat kanseri açısından %5-30 oranında pozitif prediktif değer taşır (87). PRM'nin kanser açısından şüpheli olduğu düşünülen olgularda yüksek Gleason skoru saptama olasılığı da artmaktadır (88).

PSA ile PRM birbirinin tamamlayıcısıdır ve prostat kanseri riskinin değerlendirilmesinde kombine olarak kullanılmaları önerilmektedir.

#### **2.5.3.5.2.2.Prostat Spesifik Antijen**

Prostat spesifik antijen (PSA), 33 kD molekül ağırlığında, %7 karbonhidrat içeren ve serin proteaz olarak çalışan bir glikoproteindir. Prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerinde üretilir (23). Seminal plazmaya 0.5-5.0 mg/mL konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür.

Prostat spesifik antijen ilk defa 1970 yılında prostat dokusunda gösterilmiş ve 1971'de seminal plazmadan, 1979 yılında ise prostat dokusundan izole edilmiştir (24). Ancak klinik olarak önemi 1980'lerde prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirildikten sonra anlaşılmıştır (25).

Prostat spesifik antijen, human kallikrein 3 olarak bilinen kromozom 19q'da kodlanır ve yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (26). PSA'nın bilinen işlevi semenin likefaksiyonudur fakat şimdilerde bu pıhtılaşıma ve eritme mekanizmalarının üreme fizyolojisi için neden önemli olduğu bilinmemektedir. Dolayısıyla PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (22, 27).

Prostat spesifik antijen serumda serbest form olarak (30 kDa ağırlığında), Alfa- 2-makroglobulin'e bağılı olarak (780 kDa ağırlığında) (A2M-PSA) ve alfa -1-antikimotripsin'e bağılı (90 kDa ağırlığında) (ACT-PSA) olmak üzere 3 moleküler formda bulunur. Serbest PSA ile ACT-PSA enzimatik olarak inaktiftir. Serbest PSA ve ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilir fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri mevcut olduğunda belirlenebilir. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, % 5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir. PSA'nın metabolizması net değildir. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği düşünülmesine rağmen ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır (28). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık bildirilmemiştir. Total PSA'nın ortalama yarı ömrü 2.6 gündür ve serbest PSA nispeten daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu ve renal klirens ile elimine edilebildiği için ortalama yarı ömrü 1.5 saattir (29). Prostat spesifik antijeni prostat kanserinde tanı, tedavi sonrası izlem ve hastalığın evrenmesinde kullanılır fakat hastalığa değil organa özgü olması en önemli kısıtlılığıdır. Dolayısıyla serum PSA düzeyi çeşitli faktörlerden etkilenir. BPH olmayan bireylerde PSA'lardaki artış oranı her yıl için 0.04 ng/mL'dir (89). Prostat dokusunun her bir mililitresi PSA'da %4 artışa neden olur. Serum PSA düzeyi yaşa, ırka ve prostat hacmine göre değişebilir. Ayrıca prostatit, prostat kanseri, BPH, akut üriner retansiyon ve ejakülasyon gibi durumlarda PSA yükselebileceği gibi, prostat biyopsisi, prostat masajı ve prostata transüretal girişimler de PSA düzeyinde geçici bir artışa neden olabilir. Akut prostatitten 6-8 hafta sonra, biyopsi sonrası 4-6 hafta sonra serum PSA değerinin normale

dönmesi beklenir. PRM sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz. Prostatik epitelyumu etkileyen bilateral orşiektomi, LHRH agonistleri, radyoterapi ve prostat cerrahisi gibi tedaviler ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri de PSA değerinde düşmeye yol açabilir. Finasteridin, tedavinin 12. ayında serum PSA düzeyini %50 azalttığı gösterilmiştir (90).

Prostat spesifik antijeninin klinik kullanıma girmesiyle beraber prostat kanseri hastalarına daha erken evrede tanı konmaya başlanmıştır. Böylece metastatik hastalık insidansı da azalmıştır. PSA'nın klinik kullanıma girmesinden önce %20'lerde olan tanı anında organa sınırlı olan hastalık yüzdesi PSA'dan sonra %70-80'lere çıkmıştır (91). Serum PSA seviyeleri kullanılarak yapılan taramalar sonucunda hastalığa özgü mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak PSA'nın bu yararına karşılık prostat biyopsilerinde %70-80'e ulaşan bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (77). PSA için standart referans aralığı 0-4.0 ng/mL'dir (92). PRM bulgusu olan veya PSA düzeyi 4 ng/mL'nin üzerindeki 1,167 hastayı içeren bir çalışmada PSA'nın pozitif prediktif değeri %34.4, PRM'nin ise %2.4 olarak bulunmuştur. PSA'nın duyarlılığı ise %71 olarak bulunmuştur (73).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) prostat kanseri kılavuzuna göre, normal PSA değeri olarak tanımlanabilecek bir eşik değerinin henüz olmadığı, fakat genç erkeklerde <2.5-3 ng/mL PSA değerinin normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiştir (82).

Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4.0 ng/mL alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir (93, 94) ancak bu sınır kesinlikle çok keskin ve güvenilir değildir. Mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı tanımlanmadığı gibi herhangi bir eşik değer de bulunmamaktadır. PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) çalışmasında plasebo grubuna çalışma sonu yapılan biyopsiler irdelendiğinde en düşük PSA değerlerinde bile prostat kanseri saptanabilmektedir. Bu çalışmada; PSA 4 ng/mL altında ve PRM normal olan kişilere yapılan biyopsilerde PSA ≤ 0.5; 0.6-1.0; 1.1-2.0; 2.1-3.0; 3.1-4.0 ng/mL aralıkları için, sırasıyla, prostat kanseri saptama oranları %6.6; %10.1; %17; %23.9; %26.9 olarak saptanmıştır (95). Bu çalışma PSA'nın özgüllüğü ile ilgili endişeleri haklı çıkarmış ve genel kabul gören 2.6 ng/mL PSA üst sınırının bile zannedildiği kadar güvenli olmadığını ortaya koymuştur. Yine PSA değerinin 4 ng/mL'nin altında olduğu olgularda prostat kanseri riskinin düşük olduğu düşüncesi de geçerliliğini kaybetmiştir. Diğer taraftan

serum PSA değeri gri bölge olarak adlandırılan PSA 4-10 ng/mL aralığında olan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser saptama oranının sadece %25 düzeyinde olması da PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için; yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA ölçümü gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta PSA'nın özgüllüğü artırılırken kanserin gözden kaçırılma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

#### 2.5.3.5.2.2.1. Yaşa Özgü PSA

Prostat kanseri bulunmayan bir erkekte PSA düzeyi prostat epitel hücre miktarı dolayısıyla prostat hacmi ile orantılıdır. Prostat hacmi ve buna bağlı olarak PSA miktarı yaş ile birlikte artış gösterir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür (Tablo 3).

**Tablo 3:** Yaşa özgü PSA

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

Bir çalışmada genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı hastalarda ise PSA testinin spesifisitesini artırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının %95 spesifisitede yararlı olduğu bildirilmiştir (96). Ancak PSA değeri 2.6 ng/mL'nin üzerinde olsa da sırası ile 3.5 ve 4.5 ng/mL'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

### **2.5.3.5.2.2.2. PSA Dansitesi**

Serum total PSA konsantrasyonunun TRUS ile saptanan prostat hacmine bölünmesiyle PSA dansitesi (PSAD) elde edilir. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla birlikte genel kabul gören yaklaşım saptanan değer 0.15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, altında olmasının ise benign hastalığa işaret ettiği yönündedir (97). PSAD üst sınırı olarak 0.15 ng/mL/cm<sup>3</sup> alındığında, PSA'nın 4-10 ng/mL aralığında iken özgülülüğü artmaktadır (98). Bunun yanında, eşik değerin 0.15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür (99). Bir başka çalışmada ise eşik değerinin tPSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlar için 0.10 ng/mL/cm<sup>3</sup>, tPSA değeri 10-20 ng/mL olanlar için ise 0.19 ng/mL/cm<sup>3</sup> olarak kullanılmasının testin sensitivitesini artıracığı yönündedir (100). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır (98). PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle Kalish ve arkadaşları daha detaylı bir yöntem olan transizyonel zon PSA dansitesini tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen tranzisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0.35'in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (101). Genel olarak PSAD ve benzeri ölçümler kanser için mükemmel olmayan öngörücüler olsa da, orta derecede yüksek PSA düzeyine (4-10 ng/mL) sahip erkeklerde prostat biyopsi ihtiyacını değerlendirmek veya dirençli yüksek PSA değerinde re-biyopsi gerekliliğini değerlendirmek için ek yöntem olarak kullanılabilirler (102).

### **2.5.3.5.2.2.3. PSA Velositesi ve PSA İkilenme Zamanı**

Prostat spesifik antijeni prostat kanserli olgularda BPH'lı olgulara göre daha hızlı yükselir. Bu nedenle PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların BPH'lı olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir (103). PSA-V değeri 0.5 ng/mL veya üzerinde yıllık

artış göstermesi, %72 sensitivitede ve %95 spesifisitede kanser saptanma olasılığını göstermektedir (104). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/mL'nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (89). PSA'nın farklı zamanlarda ölçüm tutarsızlıkları ve çeşitli nedenlerden etkilenebilmesi uygulamada sorunlara neden olmaktadır.

Bir diğer zamana göre PSA ölçümü PSA ikilenme zamanıdır (PSA DT). Bu değer ölçülen PSA değerlerinin zaman içinde gösterdiği artış olarak tanımlanır. Özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoza ve metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (105). Başka çalışmalarda düşük PSA-DT sürelerinin cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). PSA-DT zaman bağımlı bir tetkik olmasından dolayı biyopsi kararı vermede etkili değildir ve genellikle tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır. Hem PSAV hem de PSA-DT tanı dışında tedavi sonrası değerlendirmede prognostik öneme sahiptir (107).

#### **2.5.3.5.2.2.4. Serbest PSA ve Serbest/Total PSA Oranı**

Serumda PSA'nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın serum toplam PSA'sı içindeki yüzdelik oranı prostat kanserli olgularda düşüktür (8). Serbest/total PSA oranı < %10 hastalarda %56 oranında kanser saptanırken, > %25 olanlarda %8 oranında kanser görülmektedir (99). Serbest PSA ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı s/t PSA oranları kullanılmış olmasına karşın, %19-64 orandaki hasta grubunda negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Serbest/total PSA yüzdesi, orta düzeyde PSA yüksekliği olan yani gri zondaki erkeklerde prostat kanseri olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan ve PRM benign olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (108). Ayrıca prostat kanserli hastalarda düşük s/t PSA değerlerinin daha agresif hastalıkla ilişki olduğu bildirilmiştir (109). PSA düzeyi < 4ng/mL olgularda ise s/t PSA yüzdesinin prostat kanserini öngörmedeki değeri belirsizdir. Yaş ve prostat hacmi sPSA düzeylerini, dolayısıyla kullanılacak eşik değerlerinin seçimini etkileyebilir (8). PSA >10 ng/mL olan hastalarda ve prostat kanseri tanısı almış hastaların takibinde kullanımı yoktur

(82). Serbest PSA oranı 5-alfa redüktaz inhibitörü tedavisinde değişmemektedir.

#### **2.5.3.5.2.2.5. Kompleks PSA**

Prostat spesifik antijeninin önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (4). Kompleks PSA'nın (cPSA) PSA değeri 4-10 ng/mL olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (110). Prostat kanseri tanısında yüksek sensitivite değerlerinde, total PSA ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllük ve s/t PSA yüzdesi ile karşılaştırıldığında ise benzer özgüllük sağlamaktadır.

#### **2.5.3.5.2.2.6. proPSA ve [-2]proPSA**

Dolaşımdaki sPSA, proPSA, benign PSA (BPSA) ve intakt PSA (iPSA) olarak üç farklı formda bulunmaktadır. PSA, başlangıçta proPSA olarak üretilmektedir ve inaktif olan bu form, prostat kanserli hastalarda artmış oranlarda bulunmuştur. Catalona ve arkadaşları tPSA değeri 2.0-4.0 ng/mL arasındaki erkeklerde proPSA oranlarını (proPSA/sPSA $\times$ 100) kullanarak prostat kanseri saptama spesifitesinde iyileşme sağladıklarını ve gereksiz biyopsileri azalttıklarını bildirmişlerdir (190). Sokoll ve arkadaşları, benzer şekilde proPSA oranının s/t PSA oranından daha iyi bir şekilde gereksiz biyopsileri azalttığını bildirmiştir (191). Daha sonra ilgi proPSA'nın spesifik izoformlarından biri olan [-2] proPSA (p2PSA) izoformuna kaymış ve geniş çaplı Avrupa popülasyonunda test edilmiştir. Bu form serbest halde bulunmaktadır ve potansiyel olarak prostat kanserli hastalarda yüksek olarak saptanmaktadır. Bu gözleme dayanarak, p2PSA'nın sPSA'ya oranlanması (% p2PSA) yöntemi geliştirilmiştir. Prostat biyopsisi uygulanan 566 hastalık bir çalışmada p2PSA anlamlı olarak tPSA ve s/tPSA'ya üstün bulunmuştur (192). p2PSA; PSA ve s/tPSA oranına kıyasla spesifite bakımından daha üstün bulunmuştur (sırasıyla %52, %30 ve %29). Diğer çalışmalarda PSA düzeyi  $\leq$ 10.0 ng/mL olan erkeklerde p2PSA oranının (% p2PSA) prostat kanseri tanısında anlamlı olarak %sPSA'dan üstün olduğu gösterilmiştir (193, 194). p2PSA, Avrupa'da prostat kanseri tanısında kullanımı onay almış ve ABD'de ise değerlendirme aşamasındadır.

### 2.5.3.5.2.3.Prostat Spesifik Antijen Dışı Biyobelirteçler

PSA türevlerinin istenen spesifisite ve sensitiviteye sahip olamamaları ve kullanım zorlukları nedeni ile PSA dışı doku ve serum biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

**Human Kallikrein 2 (hK2):** PSA gibi bir serin proteazdır ve PSA ile %80 aminoasit dizilim benzerliği gösterir. PSA gibi prostat kanserinde aşırı eksprese edilir ve hK2 seviyeleri serumdan ölçülebilir. Serum hK2 seviyelerinin, PSA türevleri ile kombine edilerek kullanımının prostat kanseri tanısında yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (111, 112). hK2'nin prostat kanseri tanı ve evrelemedeki rolü kesinlik kazanmış olmasa da, PSA ve türevleri ile kombine kullanımında, prostat biyopsilerini tahmin etmedeki etkinliği, tek başına PSA'ya göre %68'den %83'e çıkmaktadır. Bu da biyopsi ihtiyacını %50 oranında azaltmakta ve tanısı atlanan yüksek dereceli tümör oranını %8'lerde tutmaktadır (112).

**Prostat Kanseri Antijeni 3 (PCA-3):** Dokuzuncu kromozomda bulunan ve kodlama yapmayan bir RNA'dır ve günümüzde klinik kullanımda prostat kanseri için en spesifik belirteçtir. PCA-3 RNA ekspresyonu sadece prostat dokusunda gerçekleşmekte, insanda başka hiçbir organ veya tümörde bulunmamaktadır (113). Birçok çalışmada prostat kanserli dokularda PCA-3'ün normal dokulara göre ortalama 66 kat daha fazla üretildiği, bunun yanında %10'dan daha az kanserli hücre içeren prostatlarda dahi ortalama 11 kat artış olduğu gösterilmiş ve bu biyobelirteçin prostat kanseri spesifisitesine dikkat çekilmiştir. PCA-3 skoru, PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranıdır ve 5'in altında olan hastalarda %14 pozitif biyopsi sonucuna karşın, 100'ün üzerinde olanlarda yaklaşık %70 pozitif sonuç bildirilmiştir (114). Ortalama PCA-3 skorlarının pozitif biyopsi saptanan grupta negatif biyopsi saptanan gruba ve prostat kanseri için risk taşımayan sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandığı bildirilmiş ve PCA-3 skoru için 35 değeri, sensitivite ve spesifisiteyi en iyi dengeleyen kestirim değeri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda PSA'nın spesifisitesi %47 iken, PCA-3 testinin sensitivitesi %66 ve spesifisitesi %77 olarak saptanmış ve PSA'dan üstün olduğu gösterilmiştir (115). PCA-3 skoru, PSA gibi prostat hacmi, hasta yaşı, BPH, prostatit ve hatta 5-alfa redüktaz inhibitörleri gibi kanser dışı nedenlerden etkilenmez. Bu nedenlere bağlı yalancı PSA yüksekliği durumlarında, prostat kanserini saptamak için PSA'dan daha spesifik olan PCA-3 testi kullanılabilir (116). Klinikte, negatif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru



varlığında konservatif takip, negatif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri, pozitif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru varlığında aktif izlem, pozitif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında ise mutlak tedavi gerekliliği gibi tedavi algoritmaları oluşturulmuştur (117). Eşik değerinde henüz net bir konsensus olmaması PCA-3 skoru kullanımını kısıtlamaktadır.

**TMPRSS2-ERG Gen Transfüzyonu:** Yakın zamanlı çalışmalarda androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ve ETS ailesinden olan *erg* geni arasındaki füzyonun varlığı prostat kanserinde gösterilmiştir (118). Erg prostat kanseri gelişiminde anahtar rolü oynayan bir onkogendir ve prostat kanserinde TMPRSS2 ve erg geni arasındaki füzyon en çok rastlanan genetik bozukluktur. PSA seviyesi 3 ve üzerinde olan 108 prostat kanserli hastayı içeren bir çalışmada TMPRSS2-ERG füzyonunun prostat kanserini tanımadaki sensitivitesi %37, spesifisitesi ise %97 olarak bildirilmiştir (119). Kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaların %41'inde TMPRSS2-ERG gen füzyonu mevcuttur. Bu durumun dolaşımdaki tümör hücrelerinde belirlenebileceği ve abirateron kullanan 15 hastanın, gen füzyonu saptanan 12'sinde PSA'da %90'dan fazla düşüş olduğu gösterilmiştir (120).

**Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz (AMAKR):** Prostat kanserli dokularda bu gende artış olduğu gösterilmiştir (121). AMAKR'nin prostat kanseri için bir moleküler biyobelirteç olabileceğini belirten bir çalışmada, 137 prostat kanserli doku ve 70 benign prostat doku monoklonal bir antikor ile boyanmıştır ve 137 kanserli dokunun tamamında AMAKR'nin eksprese olduğu ve sensitivitesinin %100, spesifisitesinin %88 olduğu gösterilmiştir (122). Üriner AMAKR skorunun prostat kanserini belirlemede serum PSA ölçümüne üstün olduğu, sensitivitesinin %70 ve spesifisitesinin %71 olarak saptandığı bir çalışmada, AMAKR'nin PCA-3 ile birlikte kullanımında sensitivite ve spesifisite değerlerinin sırasıyla %81 ve %84'e çıkacağı bildirilmiştir (123).

**Glutasyon S-Transferaz P1 (GSTP1):** Hipermetilasyon sonucu GSTP1 yokluğu prostat kanserinde en sık karşılaşılan moleküler değişikliktir (124). GSTP1 metilasyonunun, prostat kanserini saptamadaki spesifisitesi %93 ile %100 arasında, sensitivitesi ise %21 ile %39 arasında bulunmuş, prostat masajı sonrasında alınan idrarın incelenmesi sonucunda sensitivitenin %75'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (125).

**Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) :** Prostat epitel hücrelerinden eksprese

olan hücre zarı glikoproteinidir. Prostata oldukça spesifiktir fakat çok az miktarda diğer dokularda da eksprese olabilir. İmmunohistokimyasal yöntem kullanılarak malign prostat dokusunda benign prostat dokusuna göre prostat epitel hücrelerinde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (126). PSMA prostat kanserli hastaların serumlarında daha yüksek bulunmuş ve PSMA artışının Gleason skoru artışı ve özellikle kastrasyona dirençli prostat kanserinde evre progresyonuyla da uyumlu olduğu gösterilmiştir (127). Buna karşın hastalığın takibinde PSA'ya bir üstünlüğünün olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (128).

**Endoglin (CD 105):** Endoglin, damar endotelinde yer alan bir transmembran glikoproteinidir ve anjiyogenezisi düzenlemekle görevlidir. Endoglinin prostat kanseri progresyonu ve metastazlarında etkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, kanser dokusunun gelişmemiş damar yapılarında daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (129). Başka bir çalışmada ise preoperatif serum endoglin düzeyinin lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi gösterilmiştir (130).

**Androjen Reseptörü:** Deneysel ve insan çalışmaları yardımı ile prostat kanserinin ilerlemesinde ve hormon dirençli hale gelmesinde androjen reseptörünün (AR) etkisinin olduğu bilinmektedir. Radikal prostatektomi yapılmış hastalarla yapılan çalışmada yüksek AR varlığının, biyokimyasal nüks olasılığını düşürdüğü bildirilmiştir (131).

**Prostate Health Index (Ph İndeksi):** PSA, prostat epitelyum hücrelerinde pro-PSA olarak üretildikten sonra normal koşullarda hK2 ve diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla pro-PSA salınır. Prostat kanser hücrelerinde kansere bağlı proteolitik süreçte bozulmalar olur ve pro-PSA'nın PSA'ya küçülmesi aşamasında sorunlar çıkar. Prostat kanseri ve serum pro-PSA ilişkisinin gösterilmesiyle Phi indeksi kullanımı gündeme gelmiştir. Serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında iken, prostat biyopsisi yapılan 892 hasta ile yapılan bir çalışmada, Phi indeksi %25'in üzerinde olduğunda kanser saptama olasılığının %18, %55'in üzerinde olduğunda %52 olduğu gösterilmiş ve Ph indeksinin yalnız başına tPSA, sPSA, pro-PSA'ya göre spesifite ve sensitivitesinin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, Ph indeksinin yaş ve prostat hacminden etkilenmediği ve Gleason skoru ile ilişkili olup, kanserin biyolojik davranışını yansıttığı bildirilmiştir (132).

#### 2.5.3.5.2.4. Transrektal Ultrasonografi ve Biyopsi

Prostat kanseri değerlendirmesinde PSA ve rektal muayeneye ek olarak kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi transrektal ultrasonografidir. Pratik olmayıp rahatsız edici bir yöntemdir, dolayısıyla ilk değerlendirmelerde rutin kullanılmamalıdır. TRUS'un pozitif prediktif değerinin %30'larda olması nedeniyle gereksiz biyopsilerin yapıldığı belirtilmektedir. PRM ve PSA ile birlikte kullanıldığında yararlı olmaktadır. Ultrasonografide, periferik zon santral zondan ayrılır ve hiperekojen olarak gözlenen periferik zondaki hipoekoik nodüller kolaylıkla gözlenebilir. Prostat kanserinin yaklaşık olarak %60 hipoekoik, %30 izoekoik ve %10 oranında hiperekoik ultrasonografik görünümde olduğu bildirilmiştir (133). TRUS ile aynı zamanda prostat biyopsisi de uygulanabilir. Kanseri saptamaktan çok, biyopsi iğnesini yönlendirmekte, prostat hacmini belirlemede ve kanser evrelemede yararlıdır. TRUS eşliğinde yapılacak prostat biyopsisi, prostat kanseri tanısında halen altın standarttır (134). Ancak kaç odaktan örnek alınması gerektiği, en uygun alanlar, hangi sıklıkta yapılacağı, en etkili anestezi/analjezik yöntem ve satürasyon biyopsisinin ne zaman/hangi hastalara uygulanması gerektiği konularında kesin bir görüş birliği henüz bulunmamaktadır. Eldeki bilgiler ışığında, TRUS eşliğinde prostat biyopsisinde en az 10 kor ve mümkün olan en lateralden alınmalı, uygulama sırasında mutlaka bir anestezi yöntem kullanılmalıdır. Prostat biyopsisi onkoloji pratiğinde direkt lezyona biyopsi uygulanmaksızın hedef organın sistematik olarak örneklendiği tek durumdur.

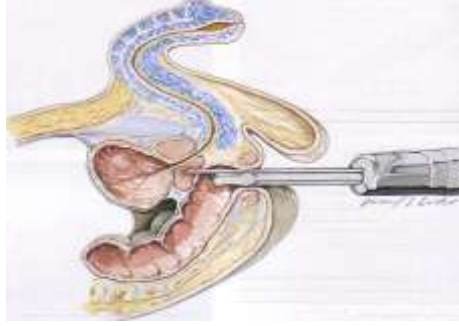
Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsi endikasyonları, (1) PRM'de nodül, endürasyon; (2) Yüksek serum PSA seviyesi ve/veya PSAD'si; (3) TRUS'da şüpheli lezyon; ve (4) Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemler ile sonuç alınamaması olarak sayılabilir.

Transüretral prostatektomi materyalinde insidental prostat kanseri saptanan olguların rezidüel tümör yönünden değerlendirilmesi için yapılan biyopsi ise kesin olmamakla birlikte tartışmalı bir endikasyondur.

Rebiyopsi endikasyonları ise, (1) Artan/yüksek seyreden PSA düzeyi; (2) şüpheli PRM bulgusu (%5-30 kanser riski nedeniyle); (3) Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) (%55 kanser riski nedeniyle) (135); (4)  $\geq 3$  odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) (%30 kanser riski nedeniyle) (136); ve (5) HGPN alanına bitişik birkaç

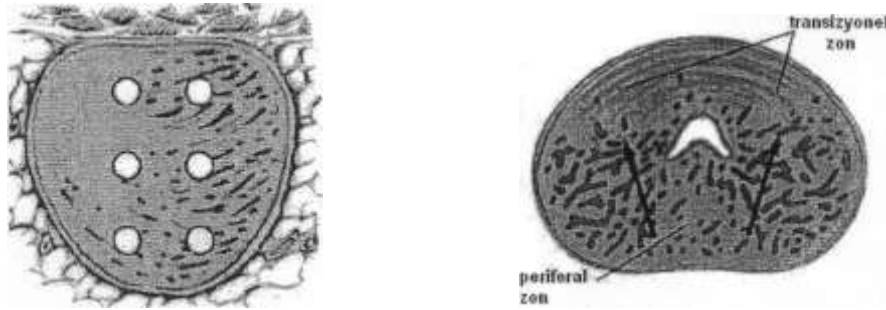
atipik gland görülmesi (%50 kanser riski nedeniyle) olarak belirlenir.

Prostat biyopsisi ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak eşliğinde transperineal yolla yapılırken daha sonraları Astraldi tarafından tanımlanan şekilde transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır. Watanabe 1968 yılında ilk kez TRUS ile prostatı görüntülemiştir.



**Şekil 4.** TRUS eşliğinde transrektal biyopsi tekniği

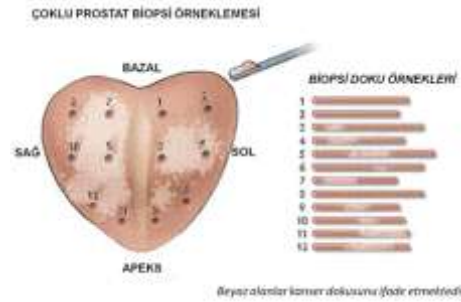
TRUS eşliğinde biyopsi 1989 yılında Hodge tarafından prostattan sistematik olarak 6 kor (seksant) biyopsi (prostat sağ ve sol loblarının taban, orta ve apeksinden) örneği alınması şeklinde tanımlanmıştır (Şekil 5 ve 6).



**Şekil 5.** Geleneksel altı kor prostat biyopsi tekniği

Bu yöntem ile prostat kanser saptama oranı PSA 4-10 ng/mL iken %20-30; > 10 ng/mL olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir (137). Keetch ve arkadaşları, PSA düzeyleri 4-20 ng/mL arasındaki erkeklerde, prostat kanseri bulunma olasılığının yaklaşık %25 olduğunu bildirmiştir. Biyopsi sonucu negatif olan aynı grup hastalara ikinci altılı biyopsi uygulandığında %20'sinde kanser saptanmıştır (138). Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 mL'nin üstünde

olan prostatlarda ek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (139). Altılı biyopsi ile prostattan alınan örneğin yeterli olamayabileceğinin gözlenmesi üzerine, laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. Chang ve arkadaşları tek başına altılı biyopsi ile kanser saptama oranına göre periferik zondan alınan ek biyopsilerle %44'lük bir artış sağlamışlardır (140). Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır (141). Bir meta analizde (87 çalışma, 20,968 hasta) altı kor biyopsi protokolüne göre 12 odak biyopsiyle %30 daha fazla kanser yakalandığı gösterilmiştir (142). Oniki odak biyopsi kanser oranını artırırken, morbidite ve önemsiz kanserli olgulara tanı konulma sıklığını artırmamaktadır (143). Literatürde çok sayıda araştırmada 12'den fazla odaktan alınan biyopsinin etkinliği incelenmiş ve ideal kor sayısını bulabilmek için radikal prostatektomi örneklerinde biyopsi şemalarının değerlendirildiği çalışmada 18 odak biyopsinin prostat kanseri tanısı için duyarlılığı artırmadığı, daha çok kanser saptansa da önemsiz kanser tanısının arttığı belirtilmiştir (53). Bir diğer çalışmada 617 ardışık hastaya satürasyon biyopsi protokolü (24 odak) uygulanmış ve rektal muayene bulgusu, prostat büyüklüğü ve yaşa göre elde edilen kombinasyonlarda 10 ile 16 odak örnekleme prostat kanseri tanısı için optimal sayı olduğu belirtilmiştir (144). EAU kılavuzları 30-40 mL hacimli bir prostattan en az 8 örnek biyopsi alınmasını önermektedir (82).



**Şekil 6.** 12 kor prostat biyopsisi

Satürasyon biyopsisi prostattan daha fazla örnekleme olanağı sağlamaktadır. Genellikle en az iki biyopsi sonucunda kanser saptanamayan ancak klinik şüphenin devam ettiği durumlarda uygulanan bir tekrar biyopsi yöntemidir. Ağrı kontrolü için bölgesel veya genel anestezi uygulanır. Delongchamps ve arkadaşlarının çalışmasında, prostat kanseri

hikayesi olmayan 48 kadavraya 36 örnek satürasyon biyopsisi uygulanmış ve kanser saptama oranının, 18 örnek biyopsi ile aynı olduğu gösterilmiştir. Yine 12 örnek biyopsinin kanser saptama olasılığının 18 örnek biyopsiye oldukça yakın olduğu belirtilmiştir dolayısıyla satürasyon biyopsinin ek fayda getirmediği sonucuna varılmıştır (145).

Transperineal prostat biyopsi, özellikle rektumu olmayan hastalarda prostat biyopsisine olanak sunan bir yaklaşımdır. TRUS biyopsi ile karşılaştırıldığında görüntüleme önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Her iki teknik karşılaştırıldığında, TRUS ile yapılan prostat biyopsilerinde kanser saptama oranı %72.5 iken transperineal ultrason ile bu oran %82.5 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın transperineal ultrason eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinde periferik zonun daha etkili örneklenmesine imkan sağlaması sebebiyle olduğu düşünülmektedir (146). Transperineal yaklaşım, yüksek riskli hastalarda önceki TRUS biyopsi ile belirlenememiş transizyonel zon kanserlerinin saptama olasılığını artırmaktadır. İlk biyopsi için transperineal yaklaşımda yüksek komplikasyon oranları görülmesi nedeniyle TRUS eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir (197).

Transüretal rezeksiyon biyopsisinin kullanımı, transizyon zonu (TZ) kanserlerinin tanısı veya TRUS örnekleme oranının negatif olması durumu için savunulmuştur. Ancak soliter TZ kanserlerinin prostat kanserli hastaların %5'inden azında görülmesi ve gelişmiş TRUS teknikleriyle TZ'nin yeterli örneklenmesi sebebiyle transüretal biyopsinin değeri sorgulanır hale gelmiştir (199).

Daha ucuz olması, daha hızlı ve kolay uygulanması ve diğer tekniklerden daha düşük morbiditeye sahip olması nedeniyle prostatın palpe edilebilen patolojilerinde transrektal ince iğne aspirasyonunun kullanımı hala Amerika dışındaki birçok ülkede savunulmaktadır. Derecelendirme konusunda ince iğne aspirasyonu biyopsisinin kor biyopsi kadar güvenilir olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir (198).

Tekrarlanan biyopsi aralıkları için gerekli süre konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak kanser şüphesinin devam ettiğini ortaya koymak için yapılacak kontrol PSA ölçümleri için en azından 4-6 hafta sürenin geçmesi beklenmelidir. Bu olgulara en az 6 hafta sonra yeniden biyopsi uygulanması mantıklı gibi görünmektedir (147).

Gereksiz tekrar biyopsileri önlemek, daha yüksek oranda kanser saptanması ve tümörün daha iyi evrelendirilmesi yönünde son 10 yılda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (148).

Multiparametrik MRG kılavuzluğunda transrektal prostat biyopsiler klinikte ilk biyopsisi negatif olan, ısrarlı PSA yüksekliği devam eden, yaşa göre PSA düzeyi yüksekliği ve MRG’da şüpheli lezyonu olan ve daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda, aktif izlem ve radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks olan olgularda, TRUS ile tanı konulamamış anterior prostat kanserlerinde, büyük prostatlarda şüpheli lezyon varlığında kullanılmaktadır. Konvansiyonel biyopsi ile ultrasonografide lezyonların %40’ının izoekoik, %20-30’unun hipoeoik gözlenmesi nedeniyle kanser yakalanma oranları %27 ile 40.3 arasında değişmektedir (149). Konvansiyonel biyopsilerin kanser anterior ve apeks kaynaklıysa örnekleme zorlukları, biyopsi sonuçlarının radikal prostatektomi spesimenleri ile karşılaştırıldığında daha düşük Gleason skoru vermesi ve klinik önemsiz kanserlerin saptanması gibi sınırlamaları mevcuttur (150). İlk biyopsisi negatif ve PSA yüksekliği artarak devam eden hastalarda MRG füzyon biyopsi ile %34 kanser saptama oranı belirtilmiştir. Ayrıca MRG/TRUS füzyon biyopsi ile ilk biyopsisi negatif olan hastalarda %34-54 oranında Gleason skoru  $\geq 7$  kanser saptanmıştır (151). Vourganti ve arkadaşları daha önce negatif biyopsi öyküsü olan 195 hastaya MRG/TRUS füzyon eşliğinde ve standart sistematik 12 kor TRUS eşliğinde biyopsi gerçekleştirmiş, 73 hastada (%37) kanser bildirilmiştir. Hastaların 21’inde (%11) Gleason  $\geq 8$  kanser bulunmuştur. Bu 21 hastanın hepsinde MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsilerle tanı konarken, TRUS eşliğinde biyopsi ile ise sadece 10 olguya tanı konabilmiş, 11 yüksek riskli hastaya ise tanı konulamamıştır (152). Yakın zamanda yayımlanan bir meta analizde (15 çalışma) ise MR/TRUS füzyon biyopsilerinin klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamadaki rolleri değerlendirilmiş ve ortalama kanser saptama oranı standart biyopsi için %43.4, MRG/TRUS füzyon biyopsi için %50.5 olarak bulunmuştur. Tüm çalışmalarda MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniğinin klinik olarak anlamlı prostat kanserini yakalamada daha etkin olduğu belirtilmiştir. Meta analizde ayrıca standart biyopsi ile tanı konulamayan hasta grubunun ortalama %9.1’inde MRG/TRUS füzyon biyopsi ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu oran standart biyopsi için ortalama %2.1’dir (153). MRG hedefli biyopsiler özellikle daha az kor sayısı ile klinik olarak anlamlı prostat kanserini belirlemedeki başarısı nedeniyle tekrar biyopsilerinde önemli bir role sahiptir.

Hem TRUS eşliğinde hem de MRG/TRUS füzyon biyopsilerinde sık görülebilecek biyopsi komplikasyonları ise sıklık sırasına göre hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş yüksekliği ve idrar retansiyonu olarak özetlenebilir.

### 2.5.3.6. Evrelendirme

Günümüzde prostat kanseri evrelemesinde en yaygın olarak Tümör Nod Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. TNM, klinik ve patolojik evreleme şeklinde yapılır. Tanısal doğruluk patolojik evrelemedir. Klinik evreleme için; PRM, PSA ve diğer serum belirteçleri, görüntüleme yöntemleri (TRUS, BT, MRG, PET BT, kemik sintigrafisi) ve tümör derecesi kullanılır. Patolojik evrelemede ise T1 kategorisi yoktur, evreleme pT2'den başlar ve radikal prostatektomi sonrasında yapılır.

Parmakla rektal muayene bulguları, Gleason skoru ve PSA değerleri baz alınarak hastalığın hangi yüzdeyle organa sınırlı olduğu öngörülerek tedavi kararı verilmesini sağlayan nomogramlar geliştirilmiştir. Radikal prostatektomi patolojisinin öngörümü, patolojik evreleme için Partin nomogramları ve biyokimyasal nüksüz yaşam beklentisi için Kattan nomogramları en sık kullanılan öngörü modelleridir. Ayrıca bu iki öngörü modeli ülkemiz şartlarında Üroonkoloji Derneği bünyesinde yapılmış çalışmalarla da valide edilmiştir. Bugün için nomogramlar klinik kararların yerini alamasa da hastalığın tedavi seçeneğini belirlemede, prognozunu öngörmeye ve takipte önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Partin tabloları 1997, 2001 ve 2007 yıllarında revize edilmiştir. Partin tablolarında klinik evre (AJCC), Gleason skoru ve serum PSA değeri gibi parametreler kullanılır ve patolojik olarak organa sınırlı hastalık, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu olasılıklarını belirlemek amaçlanır. Partin nomogramının 2010 yılı başında validasyonu yapılmış ve Partin tablolarının seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu için ayırım gücünün çok yüksek olduğu ancak ekstraprostatik yayılım ve organa sınırlı hastalık için biraz daha sınırlı katkı sağladığı belirtilmiştir (195). Bununla birlikte Partin tablolarının sadece patolojik evreyi değerlendirmede faydalı olduğu, rekürrensi ve tedavi başarısını öngörmeye ise geliştirilen diğer nomogramları kullanmanın daha yararlı olacağı unutulmamalıdır. Kattan nomogramı ise yaşam beklentisini öngörmek amacı ile kullanılır. Kattan nomogramı PSA, Gleason skoru, kapsüler invazyon derecesi, cerrahi sınır durumu, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu tutulumu parametreleri kullanılarak 5 yıllık PSA relapsız sağkalım oranları sunmaktadır. Uzun dönem progresyonsuz yaşamı öngörmeye ve adjuvan tedavileri planlamada faydalı ve kullanımı kolay bir araç olarak gözükmektedir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2004 ile 2016 yılları arasında TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılmış 1,062 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Rektal muayenede anormal bulgusu olan ya da daha önce rektal muayene yapılmamış olanlar ile 5-alfa redüktaz inhibitörü gibi PSA seviyesini etkileyebilecek ilaç kullanan olgular çalışma dışında tutuldu. Yine laboratuvarında normal PSA aralığı 0-4 ng/mL olarak alınmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların serum tPSA düzeyleri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde ARCHITECT i2000SR (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) cihazı kullanılarak CLIA (*Chemiluminescence Microparticle Immunoassay*) yöntemi ile  $\leq 0.08$  ng/mL analitik sensitivite ile ölçüldü (Normal değer aralığı: 0-4 ng/mL). Serum sPSA aynı cihaz ve yöntem ile  $< 0.008$  ng/mL analitik sensitivitede ölçüldü. Rektal muayeneleri normal, yaşa göre PSA düzeyleri yüksek olan ve TRUS eşliğinde prostat biyopsileri yapılan (klinik evre T1c) 303 hastaya ait bulgular değerlendirildi. Tüm olgular antibiyoterapi öncesi ve sonrasında PSA değeri olan hastalar, antibiyoterapi öncesi ve sonrası s/tPSA oranı olan hastalar, antibiyotik almayan grupta da kontrol PSA ve kontrol s/tPSA oranına göre 4 gruba ayrılarak incelendi. Antibiyotik verilen ve verilmeyen olguların kontrol PSA ve s/t PSA oran değişimleri %5 ve %10 sınır değerler baz alınarak değerlendirildi. Total PSA ve oran değişimleri %5 veya %10 oranında azalma gösteren, %5 veya %10 oranında artış gösteren ya da bu iki gruba girmeyip değişim göstermeyen olmak üzere üç kategoride incelendi. Her iki sınır değer için antibiyotik alan olgularda total PSA ve s/t PSA oran değişimleri ile antibiyotik almayan olgulardaki total PSA ve s/t PSA oran değişimleri araştırıldı.

Bu çalışmada her iki sınır değer (%5 ve %10) için antibiyotik tedavisi verilip verilmemesinin total PSA ve s/tPSA oranı üzerine etkileri ve biyopsi sonuçlarına olan yansımalarının değerlendirilmesi amaçlandı.

#### 3.1. TRUS ve Biyopsi Tekniği

Tüm hastalara antibiyotik profilaksisi için işlemden 1 gün önce günde 2 defa oral antibiyotik (trimetoprim+sulfametoksazol veya kinolon) ve işlemden bir saat önce intramusküler üçüncü kuşak sefalosporin verildikten sonra sol lateral dekübit pozisyonunda

transrektal ultrasonla değerlendirme ve periprostatik sinir blokajını izleyerek biyopsi uygulandı. TRUS ile prostat morfolojisi, büyüklüğü ve şüpheli lezyonlar değerlendirilerek gerekli ölçümler yapıldı. Rutin olarak belirlenen anatomik lokalizasyonlardan (apikal, orta ve bazal prostatik alanlardan olmak üzere bilateral 3'er adet, apiko-lateral ve bazo-lateral alanlardan olmak üzere bilateral 2'şer adet ve gerektiğinde orta-lateral alandan olmak üzere bilateral 1'er adet) 10-12 kor biyopsi alınarak formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Periprostatik sinir blokajı için 22G 20 cm Chiba iğnesi (Geotek Medikal, Ankara, Türkiye), biyopsiler için Siemens ultrason (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) ve 18G 25 cm Maxicore otomatik biyopsi iğnesi (Geotek Medikal, Ankara, Türkiye) kullanıldı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve tek örneklem ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogorov-Smirnov Testi*) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon işaretli sıralar testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Yaşa göre PSA değeri normalden yüksek olan ve TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan toplam 303 olgunun ortanca yaşı 63 yıl (45-86) idi. Hastaların %70.6'sında ( $n= 214$ ) antibiyotik tedavisi kullanılırken, %29.4'ünde ( $n= 89$ ) kullanılmamıştı. Antibiyotik tedavisi verilen 214 hastanın ortanca antibiyotik kullanma süresi 4 hafta (2-8 hafta) idi ve siprofloksasin en sık kullanılan (%47.4) antibiyotikti. Levofloksasin ve trimetoprim+sulfametoksazol ise kullanılan diğer antibiyotiklerdi (sırasıyla, %34.2 ve %10.4). Antibiyotik kullanılan grupta ( $n= 214$ ) tedavi öncesi ve sonrası ortanca PSA değerleri, sırasıyla, 7.8 ve 7.5 ng/mL idi. Antibiyotik kullanımı ile PSA değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p= 0.747$ ). Antibiyotik kullanılmayan grupta ise ( $n= 89$ ) ilk ve kontroldeki ortanca PSA değerleri, sırasıyla, 6.65 ve 7.31 ng/mL idi ve bu yükselme anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Serbest/total PSA oran açısından antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruptaki değişimler Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre tPSA ve s/t PSA değerleriyle dağılımı

	<i>n</i>	tPSA (ng/mL)		<i>p</i>
		Önceki	Sonraki	
Antibiyotik				
Kullanıldı	214	7.8 (1.7-123)	7.5 (2.9-90)	0.747
Kullanılmadı	89	6.65 (3.32-73.64)	7.31 (3.52-91.09)	<b>&lt;0.001</b>

	<i>n</i>	s/tPSA (%)		<i>p</i>
		Önceki	Sonraki	
Antibiyotik				
Kullanıldı	151	17 (3.6-47.6)	17 (3-37.5)	0.727
Kullanılmadı	43	20.35 (6.56-31.2)	19.16 (7.39-54.6)	0.933

Histopatolojik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde olguların dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Çalışmaya dahil edilen hastaların prostat biyopsisi histopatolojik sonuçları

Prostat kanseri	103
Benign	200
BPH	186
ASAP	12
LGPIN	1
HGPIN	1
Toplam	303

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon, LGPIN: Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, HGPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların antibiyotik kullanımı sonrası veya kontrol tPSA ve s/t PSA oran değerleri hem %5 hem de %10 sınır değerleri alınarak değerlendirildi. Öncelikle %5 sınır değerlerindeki, sırasıyla, antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan grupta kendi içlerinde, antibiyotik verilen ve verilmeyen olgular tPSA ve s/t PSA oran değerleri azalan, değişim olmayan ve artan olmak üzere değerlendirildi. Daha sonra hem PSA hem de s/t PSA değerleri birlikte antibiyotik kullanan ve kullanılmayan grupta patoloji sonuçları ile ele alındı. Ardından yine aynı sırayla bu kez %10 sınır değeri için aynı değerlendirmeler yapıldı.

#### **Sınır Değer %5 Alındığında**

Hastaların antibiyotik kullanılıp kullanılmama durumlarına göre tPSA ve s/t PSA oran değişimleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Yüzde 5 sınır değeri ile antibiyotik kullanımı sonrasındaki kontrol PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre hastaların dağılımı

	Antibiyotik		Toplam (n)
	Kullanıldı (n)	Kullanılmadı (n)	
<i>tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	83	16	99
Değişim yok	35	15	50
Artmış	96	58	154
<i>Toplam</i>	214	89	303
<i>s/tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	67	19	86
Değişim yok	13	3	16
Artmış	71	21	92
<i>Toplam</i>	151	43	194

Olgu sayılarının az olması nedeniyle değişim göstermeyen olgular dışlandığında her iki gruba göre olguların dağılımı Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Yüzde 5 sınır değeri ile hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre değişim göstermeyen grup ayrı tutulduğunda klinik özelliklerinin dağılımı.

	Antibiyotik		<i>p</i>
	Kullanıldı	Kullanılmadı	
<i>tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	83	16	<b>&lt; 0.001</b>
Artmış	96	58	<b>&lt; 0.001</b>
<i>p</i>	<i>0.331</i>	<b>&lt; 0.001</b>	
<i>s/tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	67	19	0.907
Artmış	71	21	0.907
<i>p</i>	<i>0.733</i>	<i>0.752</i>	

Değişim göstermeyen olgular ( $n= 35$ ) dışlandığında antibiyotik kullanılan olgularda PSA değeri azalan ( $n= 83$ ) ve artan ( $n= 96$ ) gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.331$ ) (Tablo 7). Antibiyotik kullanılmayan grupta yine değişim göstermeyen olgular ( $n= 15$ ) dışlandığında PSA değeri artan olgu sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 7).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar değişim göstermeyen olgular dışlandıktan sonra karşılaştırıldığında antibiyotik kullanılan grupta PSA'daki hem azalma hem artış oranları anlamlı idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 7).

Antibiyotik kullanılan olgularda s/t PSA oran değişimleri açısından değişim göstermeyen grup ( $n= 13$ ) dışlandığında oranı azalan ( $n= 67$ ) ve artan ( $n= 71$ ) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p= 0.733$ ) (Tablo 7). Antibiyotik kullanılmayan olgularda da benzer sonuç söz konusuydu ( $p= 0.752$ ) (Tablo 7).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar, s/t PSA değerinde değişim olmayan olgular dışlanarak değerlendirildiğinde s/t PSA oranı azalması veya artışının anlamlı farka ulaşmadığı gözlemlendi ( $p= 0.907$ ,  $p= 0.907$ ) (Tablo 7).

Sınır değer %5 için antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplardaki PSA ve s/t PSA oran değişimleri ve prostat biyopsi sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Antibiyotik verilen ve verilmeyen olgularda tPSA ve s/tPSA değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı (%5 sınır değerine göre)

Antibiyotik	tPSA	Patoloji Sonucu		<i>p</i>
		<i>Prostat Kanseri</i>	<i>Benign</i>	
<i>Kullanıldı</i>	Azalmış	24	59	0.407
	Değişim yok	13	22	0.498
	Artmış	32	64	0.758
<i>Kullanılmadı</i>	Azalmış	7	9	0.614
	Değişim yok	3	12	0.112
	Artmış	24	34	0.399
<b>s/tPSA Oranı</b>				
<i>Kullanıldı</i>	Azalmış	30	37	<b>0.004</b>
	Değişim yok	3	10	0.549
	Artmış	16	55	<b>0.014</b>
<i>Kullanılmadı</i>	Azalmış	6	13	0.633
	Değişim yok	1	2	1.000
	Artmış	5	16	0.558

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan olgularda PSA düzeyindeki değişimler ile patoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Serbest/total PSA oran değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında antibiyotik kullanılan ve s/t PSA oranı azalan olgularda prostat kanserinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunduğu saptandı ( $p= 0.004$ ). Yine s/t PSA oranı artan olgularda da benign patolojiler anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ( $p= 0.014$ ) (Tablo 8).

Antibiyotik kullanılmayan hastalarda s/t PSA oran değişimleri ile biyopsi sonuçları arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Değişim göstermeyen gruplar dışlandığında antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan olguların PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre prostat kanseri saptanma oranları Tablo 9’da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Antibiyotik kullanım durumuna göre değişim göstermeyen olgular dışlandığında %5 sınır değer ile tPSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı

tPSA		Antibiyotik		<i>p</i>
		Kullanıldı	Kullanılmadı	
<i>Azalmış</i>	<i>n</i>	83	16	0.241
	Prostat kanseri <i>n (%)</i>	24 (%28.9)	7 (%43.75)	
<i>Artmış</i>	<i>n</i>	96	58	0.315
	Prostat kanseri <i>n (%)</i>	32 (%33.3)	24 (%41.3)	
s/tPSA oranı				
<i>Azalmış</i>	<i>n</i>	67	19	0.303
	Prostat kanseri <i>n (%)</i>	30 (%44.77)	6 (%31.57)	
<i>Artmış</i>	<i>n</i>	71	21	1.000
	Prostat kanseri <i>n (%)</i>	16 (%22.53)	5 (%23.8)	

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hastalar, değişim göstermeyen gruplar dışlandıktan sonra total PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre değerlendirildiğinde prostat kanseri saptanma oranlarında anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 9).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayanlarda %5 sınır değer için tPSA ve s/tPSA’nın birlikte gösterdiği değişimlere göre patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.



**Tablo 10.** Yüzde 5 sınır değeri ile antibiyotik kullanan ve kullanmayanlarda tPSA ve s/tPSA'nın birlikte gösterdiği değişime göre patoloji sonucunun dağılımı

Antibiyotik		Patoloji Sonucu		p
		Prostat Kanseri	Benign	
<i>Kullanıldı</i>	tPSA ↓ ve s/tPSA↓	11	13	0.127
	tPSA ↓ ve s/tPSA↔	0	3	0.551
	tPSA ↓ ve s/tPSA↑	4	27	<b>0.009</b>
	tPSA ↔ ve s/tPSA↓	3	6	1.000
	tPSA ↔ ve s/tPSA↔	1	2	1.000
	tPSA ↔ ve s/tPSA↑	5	8	0.758
	tPSA ↑ ve s/tPSA↓	16	18	0.063
	tPSA ↑ ve s/tPSA↔	2	5	1.000
	tPSA ↑ ve s/tPSA↑	7	20	0.424
<i>Kullanılmadı</i>	tPSA ↓ ve s/tPSA↓	0	2	1.000
	tPSA ↓ ve s/tPSA↔	0	0	-
	tPSA ↓ ve s/tPSA↑	2	4	1.000
	tPSA ↔ ve s/tPSA↓	0	3	0.548
	tPSA ↔ ve s/tPSA↔	0	0	-
	tPSA ↔ ve s/tPSA↑	1	2	1.000
	tPSA ↑ ve s/tPSA↓	6	8	0.160
	tPSA ↑ ve s/tPSA↔	1	2	1.000
	tPSA ↑ ve s/tPSA↑	2	10	0.456

↑= yükseldi, ↓=düştü, ↔ =aynı kaldı

Olgu sayıları yeterli olmamakla birlikte sadece antibiyotik kullanılan grupta PSA değeri azalan, s/t PSA oranı artan grupta patoloji sonucu benign (n= 27) olarak bildirilen hastalar, prostat kanseri (n= 4) olarak bildirilen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi ( $p= 0.009$ ). Diğer değişim gruplarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

### Sınır Değer %10 Alındığında

Hastaların antibiyotik kullanılıp kullanılmama durumlarına göre tPSA ve s/t PSA oran değişimleri Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullanımı sonrasındaki kontrol PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre hastaların dağılımı

	Antibiyotik		Toplam (n)
	Kullanıldı	Kullanılmadı	
<i>tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	63	11	74
Değişim yok	75	31	106
Artmış	76	47	123
<i>Toplam</i>	214	89	303
<i>s/tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	56	17	73
Değişim yok	39	10	49
Artmış	56	16	72
<i>Toplam</i>	151	43	194

Değişim göstermeyen olgular dışlandığında her iki gruba göre olguların dağılımı Tablo 12’de özetlenmiştir.

**Tablo 12.** Yüzde 10 sınır değeri ile hastaların antibiyotik kullanma durumlarına göre klinik özelliklerinin değişim göstermeyen olgular ayrı tutulduğundaki dağılımı

	Antibiyotik		p
	Kullanıldı	Kullanılmadı	
<i>tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	63	11	<b>0.001</b>
Artmış	76	47	<b>0.001</b>
<i>p</i>	0.270	< <b>0.001</b>	
<i>s/tPSA Değişimi</i>			
Azalmış	56	17	0.878
Artmış	56	16	0.914
<i>p</i>	1.000	0.862	

Bu verilere göre PSA değerlerinde değişim göstermeyen grup ( $n= 75$ ) dışlandığında antibiyotik kullanılan hastalarda PSA değeri azalanlarla ( $n= 63$ ) artanlar ( $n= 76$ ) arasında anlamlı fark yoktu ( $p= 0.270$ ) (Tablo 12). Antibiyotik kullanılmayan olgularda yine değişim göstermeyen grup dışlandığında ( $n= 31$ ) PSA değeri artış gösteren olgular ( $n= 47$ ) azalan olgulardan ( $n= 11$ ) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ( $p< 0.001$ ) (Tablo 12).

Değişim göstermeyen olgular dışlanarak antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırıldığında antibiyotik kullanılan grupta PSA'da hem azalma hem de artış anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p= 0.001$ ;  $p= 0.001$ ) (Tablo 12). Bu istatistiksel farklılıklar antibiyotik almayan gruptaki olgu sayısının daha az olmasıyla açıklanabilir.

Antibiyotik kullanılan olgularda s/t PSA oran değerlerinde değişim göstermeyen grup ( $n= 39$ ) ayrı tutulduğunda s/t PSA oran değeri azalan ( $n= 56$ ) ve artan ( $n= 56$ ) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p= 1.000$ ) (Tablo 12). Antibiyotik kullanılmayan olgularda da benzer sonuç söz konusuydu ( $p= 0.862$ ) (Tablo 12).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar, s/t PSA değerinde değişim olmayan olgular dışlanarak birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p= 0.878$ ,  $p= 0.914$ ) (Tablo 12).

Sınır değer %10 için antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplardaki PSA ve s/t PSA oran değişimleri ve prostat biyopsi sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik verilen ve verilmeyen olgularda tPSA ve s/tPSA değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı

Antibiyotik	tPSA	Patoloji sonucu		<i>p</i>
		<i>Prostat kanseri</i>	<i>Benign</i>	
<i>Kullanıldı</i>	Azalmış	18	45	0.458
	Değişim yok	26	49	0.577
	Artmış	25	51	0.880
<i>Kullanılmadı</i>	Azalmış	4	7	1.000
	Değişim yok	10	21	0.399
	Artmış	20	27	0.372
s/tPSA oranı				
<i>Kullanıldı</i>	Azalmış	25	31	<b>0.014</b>
	Değişim yok	12	27	0.795
	Artmış	12	44	<b>0.026</b>
<i>Kullanılmadı</i>	Azalmış	5	12	1.000
	Değişim yok	2	8	0.698
	Artmış	5	11	0.737

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan olgularda PSA düzeyindeki değişimler ile patoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Serbest/total PSA oran değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında antibiyotik kullanılan ve s/t PSA oranı azalan olgularda prostat kanseri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p= 0.014$ ). Yine s/t PSA oranı artan olgularda da benign patolojiler anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p= 0.026$ ) (Tablo 13).

Antibiyotik kullanılmayan hastalarda s/t PSA oran değişimleri ile biyopsi sonuçları arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Değişim göstermeyen gruplar dışlandığında antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan olguların PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre prostat kanseri saptanma oranları Tablo 14’te sunulmuştur.

**Tablo 14.** Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullanım durumuna göre değişim göstermeyen olgular dışlandığında tPSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı.

tPSA		Antibiyotik		<i>p</i>
		<i>Kullanıldı</i>	<i>Kullanılmadı</i>	
<i>Azalmış</i>	<i>n</i>	63	11	0.723
	Prostat Kanseri <i>n (%)</i>	18 (%28.57)	4 (%36.36)	
<i>Artmış</i>	<i>n</i>	76	47	0.280
	Prostat Kanseri <i>n (%)</i>	25 (%32.89)	20 (%42.55)	
s/tPSA oranı				
<i>Azalmış</i>	<i>n</i>	56	17	0.264
	Prostat Kanseri <i>n (%)</i>	25 (%44.64)	5 (%29.41)	
<i>Artmış</i>	<i>n</i>	56	16	0.507
	Prostat Kanseri <i>n (%)</i>	12 (%21.42)	5 (%31.25)	

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hastalar değişim göstermeyen gruplar dışlandıktan sonra total PSA ve s/t PSA oran değişimlerine göre değerlendirildiğinde prostat kanseri saptanma oranlarında anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 14).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayanlarda %10 sınır değer için tPSA ve s/tPSA’nın birlikte gösterdiği değişimlere göre patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 15’te verilmiştir.

**Tablo 15.** Yüzde 10 sınır değeri ile antibiyotik kullananlarda ve kullanmayanlarda tPSA ve s/tPSA'nın birlikte gösterdiği değişime göre patoloji sonucunun dağılımı.

Antibiyotik		Patoloji Sonucu		p
		<i>Prostat Kanseri</i>	<i>Benign</i>	
<i>Kullanıldı</i>	tPSA ↓ ve s/tPSA↓	7	7	0.148
	tPSA ↓ ve s/tPSA↔	4	6	0.728
	tPSA ↓ ve s/tPSA↑	2	20	<b>0.011</b>
	tPSA ↔ ve s/tPSA↓	10	10	0.072
	tPSA ↔ ve s/tPSA↔	2	11	0.224
	tPSA ↔ ve s/tPSA↑	5	11	0.914
	tPSA ↑ ve s/tPSA↓	8	14	0.671
	tPSA ↑ ve s/tPSA↔	6	10	0.648
	tPSA ↑ ve s/tPSA↑	5	13	0.652
<i>Kullanılmadı</i>	tPSA ↓ ve s/tPSA↓	0	2	1.000
	tPSA ↓ ve s/tPSA↔	0	1	1.000
	tPSA ↓ ve s/tPSA↑	1	1	0.485
	tPSA ↔ ve s/tPSA↓	0	5	0.300
	tPSA ↔ ve s/tPSA↔	1	3	1.000
	tPSA ↔ ve s/tPSA↑	3	5	0.665
	tPSA ↑ ve s/tPSA↓	5	5	0.110
	tPSA ↑ ve s/tPSA↔	1	4	1.000
	tPSA ↑ ve s/tPSA↑	1	5	0.659

↑= yükseldi, ↓=düştü, ↔ =aynı kaldı

Yine olgu sayıları yeterli olmamakla birlikte sadece antibiyotik kullanılan grupta PSA değeri azalan, s/t PSA oranı artan grupta patoloji sonucu benign (n= 20) olarak bildirilen hastalar, prostat kanseri (n= 2) olarak bildirilen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi ( $p= 0.011$ ). Diğer değişim gruplarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Araştırmaya dahil edilen hastalardan hem önceki hem de sonraki s/tPSA değeri mevcut olan 194 olgunun %5 ve %10 sınır değer için s/tPSA değişim gruplarına göre patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 16'te sunulmuştur.

**Tablo 16.** Tüm olguların s/t PSA oran değişimlerine göre değerlendirilmesi (n=194).

	Patoloji sonucu		<i>p</i>
	<i>Prostat Kanseri</i>	<i>Benign</i>	
<i>s/t PSA değişimi (sınır %5)</i>			
Azalmış	36	50	<b>0.005</b>
Değişim yok	4	12	0.562
Artmış	21	71	<b>0.014</b>
<i>s/t PSA değişimi (sınır %10)</i>			
Azalmış	30	43	<b>0.025</b>
Değişim yok	14	35	0.616
Artmış	17	55	0.071

Hastalardan %5 sınır değer için s/tPSA oranı azalanlar içinde kanser saptananların yüzdesi azalma göstermeyenlerden anlamlı olarak yüksekken, s/tPSA oranı artanlar içinde kanser saptananların yüzdesi artış göstermeyenlerden anlamlı olarak düşüktü ( $p= 0.005$ ;  $p= 0.014$ ). Yüzde 10 sınır değerine bakıldığında ise yalnızca s/tPSA oranı azalanlar içinde kanser saptanma yüzdesi azalma göstermeyenlerden anlamlı olarak yüksekti ( $p= 0.025$ ) (Tablo 16).

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tanısında serum PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene (PRM) bulguları başvurulan yöntemlerdir. Tek başına PRM bulgusuna göre olguların %18'ine tanı konulabilirken, sadece PSA ile prostat kanseri için pozitif öngörü değeri PSA değeri >4 ng/mL saptanan hastalarda %11-34 arasında değişmektedir (154). Her ikisinin birlikte kullanılmasıyla tüm yaş gruplarında kanser saptama oranı daha yüksek oranlara çıkabilmektedir (87). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) güncel kılavuzunda da PRM'de ele gelen sert kitle veya asimetri gibi şekilsel anomaliler varlığında ve yine normalden yüksek PSA saptanması durumunda tanısal amaçlı prostat biyopsisi önerilmektedir. Ancak PRM'si normal, PSA düzeyi gri zonda olan hastalarda izlenecek yol halen tartışmalıdır.

Prostat kanseri dışında enfeksiyon, inflamasyon ve transüretal girişimler gibi nedenlerle PSA'nın yükselebildiği bilinmektedir. Akut prostatit yanında kronik prostatitli hastalarda da PSA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (155, 156). Ampirik antibiyotik kullanımı sonrasında hem kronik prostatitli hem de asemptomatik prostatitli hastalarda PSA düzeylerinde anlamlı düşüş olabileceği belirtilmiştir (10, 157-162). Hedeflenen daha az biyopsi uygulayarak daha fazla prostat kanseri tanısı koyma başarısına yönelik çabalar yaşa özgü PSA değeri yüksek olgularda ampirik antibiyotik kullanımının önünü açmış gibi görünmektedir (163). Bu sayede subklinik enfeksiyon ya da inflamasyonun tedavisi yoluyla PSA düzeylerinde düşüş hedeflenmektedir (164, 165). Tang ve arkadaşlarının PSA düzeyleri 4 ile 50 ng/mL arasında olan 136 hastayı kapsayan çalışmasında tüm hastalara antibiyotik verilmiş ve antibiyoterapi sonrasında PSA düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (166). Başka çalışmalarla da bu bulgular desteklenmiştir (13, 162, 167, 168). Tüm bu çalışmaların aksine antibiyotik tedavisi sonrasında anlamlı PSA düşüşü saptanmadığını bildiren çalışmalar da söz konusudur (169-171). Bu çalışmada her iki sınır değer için antibiyotik kullanılan olgularda total PSA değerlerindeki değişimler (değişim göstermeyen olgular dışlandığında) istatistiksel olarak anlamlı değildi (%5 ve %10 sınır değerleri için, sırasıyla,  $p= 0.331$  ve  $p= 0.270$ ).

Antibiyotik tedavisi verilmeksizin PSA değerlerinde zaman içerisinde değişiklikler olabileceği bilinmektedir. Dört yıllık takip süresini içeren bir çalışmada herhangi bir tedavi verilmeksizin olguların %44'ünde PSA'nın 4 ng/mL'nin üzerinde veya altında olduğu doğal



varyasyonların izlendiği belirtilmiştir (172). Komatsu ve arkadaşlarının çalışmasında 814 olgu PSA düzeylerine göre 0-7.2 ng/mL, 7.3-17.9 ng/mL ve >18.0 ng/mL şeklinde 3 gruba ayrılmış ve ortalama 80 gün sonra alınan ikinci kan örneklerinde PSA düzeylerinde, sırasıyla, %20; %12 ve %10 fizyolojik varyasyonlar saptanmıştır (173). Ornstein ve arkadaşları, her yıl PSA düzeylerinin %20-46 oranlarında doğal varyasyon gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir (174). Bu çalışmada antibiyotik kullanılmayan olgularda hem %5 hem de %10 sınır değerler için değişim göstermeyen olgular dışlandığında PSA artışı yönünde anlamlı sonuç elde edildi (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )

Ampirik antibiyoterapinin yüksek PSA düzeyi üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmaların en büyük handikapı, PSA düzeylerinin bu doğal seyre bağlı düşüp düşmediğinin anlaşılabilmesidir. Antibiyotik kullanılan hastaların kontrol PSA düzeyleri ile PSA'nın doğal seyrine bırakıldığı olguların kontrol PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmalar yanında (18, 161, 175-180) aksini iddia eden çalışmalar da vardır (157, 181, 182). Heldwein ve arkadaşlarının antibiyotik verilen ve verilmeyen 202 hastayı değerlendirdikleri çalışmada gruplar arasında serum PSA değişimleri açısından fark saptanmazken, Topaç ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik tedavisi verilen grupta PSA düzeylerinde anlamlı düşüş saptandığı belirtilmiştir (177, 181). Bu çalışmada antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde PSA'daki azalma ve artışlar antibiyotik kullanılan grupta her iki sınır değer için de anlamlı olarak yüksek bulundu (%5 için, sırasıyla,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ; %10 için, sırasıyla,  $p = 0.001$  ve  $p = 0.001$ ). Bu istatistiksel farklılıklar antibiyotik almayan gruptaki olgu sayısının daha az olmasıyla açıklanabilir.

Serum PSA değeri 4 ile 10 ng/mL arasında olan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser saptama oranının sadece %25 olması PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Ayrıca PSA'nın özgüllüğü artırılırken kanseri gözden kaçırma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artabilmektedir (8). Testin duyarlılığını artırmak için en sık kullanılan yöntemlerden birisi s/t PSA oranıdır. Serbest/total PSA oranı her iki hastalığın ayrımında kullanılabilir. Bu oranın düşmesi prostat kanseri lehine yorumlanmaktadır. Sınır değer genellikle %15-25 alınmakla beraber bu değer konusunda herhangi bir konsensus bulunmamaktadır (183). Pelzer ve arkadaşlarının çalışmasında s/t PSA sınır değeri %15 olarak

kabul edildiğinde tPSA değeri 2.6-4.0 ng/mL aralığında olan prostat kanserli hastaların %22.6'sına, tPSA seviyesi 4.1-10 ng/mL aralığındaki kanserli hastaların ise %32.5'ine tanı konulabileceği bildirilmiş ve s/t PSA değeri %15'ten küçük ve büyük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir (184). Yine geniş kapsamlı ve çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre rektal muayeneleri normal, total PSA seviyeleri 4 ile 10 ng/mL arasında olan erkeklerde s/t PSA oranı için %25'lik bir kestirim değeri alındığında bu değer altında prostat kanserlerinin %95'inin saptanabildiği ve %20 olguda gereksiz biyopsilerin önlenildiği ileri sürülmüştür (108).

Serbest/total PSA oranları ile histopatolojik olarak inflamasyon bulgusu saptanan olgular arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bu oranın değişmediği ya da azaldığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (12, 185-187). Antibiyotik tedavisi sonrasında s/t PSA oranının değerlendirildiği çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Faydacı ve arkadaşlarının 108 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında antibiyotik tedavisi sonrası s/t PSA oranının anlamlı bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir (169). Bu yönde benzer sonuçlar bildiren farklı çalışmalar da sözkonusudur (159, 171, 188). Yine tedavi sonrasında bu oranın anlamlı olarak arttığı ya da azaldığı da ileri sürülmüştür (158, 186, 189). Antibiyotik tedavisi sonrasında s/t PSA oran değişimlerinin değerlendirildiği bu çalışmada sınır değer %5 ve %10 olarak alındığında s/t PSA oran değişimleri (değişim göstermeyen olgular dışlandığında) istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla,  $p= 0.733$  ve  $p= 1.000$ ).

Literatürde antibiyotik almayan hastalardaki s/t PSA oranı değişimlerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Busato ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik almayan hastaların kontrol s/t PSA oranında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır (17). Toktaş ve arkadaşlarının çalışması da bu bulguyu destekler niteliktedir (180). Çalışmamızda antibiyotik almayan hastalardaki s/t PSA oran değişimleri bahsedilen çalışmalara benzer olarak hem %5 hem de %10 sınır değer alındığında anlamlı değildi (sırasıyla,  $p= 0.752$  ve  $p= 0.862$ ).

Antibiyotik alan ve almayan olgulardaki s/tPSA oran değişimlerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmada yine farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Yang ve arkadaşlarının meta-analizi ile Heldwein ve arkadaşlarının çalışması antibiyotik alan ve almayan gruplar arasında s/tPSA oran değişimleri açısından istatistiksel farklılık olmadığını göstermiştir (177, 178).

Aksine Lorente ve arkadaşlarının çalışması antibiyotik alan grupta istatistiksel olarak anlamlı s/tPSA oranı artışı izlendiği yönündedir (186). Bu çalışmada ise her iki sınır değeri için de antibiyotik alan ve almayan gruplar arasında s/tPSA oran değişimleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (%5 için, sırasıyla,  $p= 0.907$  ve  $p= 0.907$ ; %10 için, sırasıyla,  $p= 0.878$  ve  $p= 0.914$ ).

Histopatolojik sonuçların antibiyotik tedavisi sonrasında elde edilen PSA değişimlerine göre değerlendirildiği birkaç çalışmada patolojik tanılar ile PSA değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (168, 169, 171). Öte yandan Serretta ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyoterapi sonrası PSA düzeyi artan ya da değişmeyen olgulardaki prostat kanseri görülme oranı, PSA düzeyi azalanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (159). Erol ve arkadaşlarının çalışmasında ise biyopsi sonucu BPH olarak belirlenen olgulardaki antibiyotik sonrası PSA düşüşü istatistiksel olarak anlamlı iken, kanser saptanan olgularda bu anlamlı fark izlenmemiştir (157). Sarıbacak ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik tedavisi sonrası PSA düşüşü patoloji sonucu BPH olanlarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (182). Çalışmamızda sınır değerler %5 ve %10 olarak alındığında antibiyotik alan hastalarda PSA değişimleri ile histopatolojik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Antibiyotik verilmeyen hastaların PSA değişimlerine göre patoloji sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda patoloji sonuçları ile PSA değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı ileri sürülmüştür (175, 179, 180, 182). Bu çalışmada da antibiyotik verilmeyen hastalardaki PSA değişimlerine göre patoloji sonuçları değerlendirildiğinde her iki sınır değere göre (%5 ve %10) PSA değişimleri ile histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Antibiyotik verilen ve verilmeyen grupların PSA değişimleri açısından patoloji sonuçları incelenecek olursa, Stopiglia ve arkadaşlarının 200 hastayı kapsayan çalışmasında her iki grup arasında PSA değişimleri açısından patoloji sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (161). Aynı bulgu birçok çalışma ile desteklenmiştir (18, 161, 175-177, 179, 180), ancak Erol ve arkadaşlarının 97 hastayı içeren çalışmasında antibiyotik verilen ve biyopsi sonucu BPH gelen gruptaki PSA düşüşü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (157). Bu çalışmada literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak sınır

değer %5 ve %10 olarak alındığında prostat kanseri saptanma oranı ile PSA değişimleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (%5 sınır değer için  $p= 0.241$  ve  $p= 0.315$ ; %10 sınır değer için  $p= 0.723$  ve  $p= 0.280$ )

Antibiyotik kullanımını takiben s/t PSA oran değişimleri ile histopatolojik sonuçlar arasında ilişki olduğunu (160, 171), aksine olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (159, 169, 180, 182). Bu çalışmada antibiyotik tedavisi sonrası s/t PSA oran değişimi için sınır değer olarak %5 ele alındığında oranı azalan grupta prostat kanseri, oranı artan grupta ise benign sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (sırasıyla,  $p= 0.004$ ,  $p= 0.014$ ). Sınır değer %10 alındığında yine anlamlı bir ilişki sözkonusuydu (sırasıyla  $p= 0.014$ ,  $p= 0.026$ ).

Antibiyotik kullanılmayan olgularda s/t PSA oran değişimleri ile histopatolojik sonuçlar arasında her iki sınır değeri için de anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum antibiyotik kullanılmayan gruptaki olgu sayılarının az olması ile açıklanabilir.

Toktaş ve arkadaşlarının çalışmasında s/t PSA oranı patoloji sonucu benign olan hastalardan antibiyotik verilenlerde verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur (180). Aynı şekilde Lorente ve arkadaşlarının çalışmasında da patoloji sonucu benign bulunan hastalardan antibiyotik verilenlerde verilmeyenlere göre artmış s/t PSA oranı saptanmıştır (186). Çalışmamızda ise antibiyotik alan ve almayan olgular arasında s/t PSA oran değişimleri ile prostat kanseri saptanma oranları arasında hem %5 hem de %10 sınır değeri için anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p= 0.303$  ve  $p= 1.000$ ;  $p= 0.264$  ve  $p= 0.507$ ).

Prostat spesifik antijen ve s/t PSA oran değişimlerine göre (azalan, değişmeyen veya artan) olgular birlikte değerlendirildiğinde dokuz gruba ayrılarak sonuçlar yorumlandı. Gruplardaki hasta sayıları yeterli olmamakla birlikte sınır değerler %5 ve %10 olarak alındığında sadece antibiyotik kullanan grupta tPSA değeri düşen, s/t PSA oranı artan olgularda histopatolojik olarak benign sonuçlar daha yüksek oranda saptandı (%5 sınır değeri için  $p= 0.009$ ; %10 sınır değeri için  $p= 0.011$ ).

Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar s/t PSA oran değişimleri ve histopatolojik sonuçlar açısından birlikte değerlendirildiğinde %5 sınır değere göre oranı

azalan olgularda prostat kanseri, artan olgularda benign sonuçlar anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmekteydi (sırasıyla,  $p= 0.005$  ve  $p= 0.014$ ). Sınır değeri %10 alındığında ise sadece oranı azalan grupta prostat kanseri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu ( $p= 0.025$ ).

Tüm bu sonuçlardan hareketle antibiyotik verilen ya da verilmeyen hastalarda PSA değişimlerinin histopatolojik sonuçlarla ilişkili olmadığı, özellikle antibiyotik verilen gruptaki s/t PSA oran değişimlerinin histopatolojik sonuçları öngörmede daha yararlı olabileceği düşünüldü. Antibiyotik verilmeksizin PSA ve oran değişimlerinin histopatolojik sonuçlarla ilişkisini değerlendirmek için daha geniş serili çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Öncelikle mevcut çalışma retrospektiftir ve antibiyotik almayan grupta hasta sayısı düşüktür. Bu nedenle özellikle daha geniş hasta grubunu içeren prospektif çalışmaların yapılmasıyla önemli sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan bu çalışmada hastalar, kronik prostatit semptom indeksi gibi objektif yöntemlerle gruplandırılmamıştır. Hastalara verilen antibiyoterapiler üriner sistem enfeksiyonunda etkin gruplardan olmakla birlikte aynı değildi. Hastaların antibiyotik kullanım süreleri de ortalama 4-6 hafta olmasına rağmen eşit değildi. Çalışmaya dahil olan hastaların mevcut sistemik hastalıkları ve kullandıkları diğer ilaçlar kayıt altına alınmadı. Bu nedenle antibiyotiklerin ilaç etkileşimlerinden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada;

- 1) Antibiyotik alan olgularda her iki sınır değeri için (%5 ve %10) PSA değişimi anlamlı saptanmadı.
- 2) Antibiyotik almayan hastalarda ise her iki sınır değeri için kontrol PSA değerlerinde anlamlı artmış saptandı.
- 3) Antibiyotik alan ve almayan olgular birlikte değerlendirildiğinde PSA'daki azalma ve artışlar antibiyotik kullanılan grupta her iki sınır değer için de anlamlı olarak yüksek bulundu.
- 4) Serbest/total PSA oran değişimlerinde ise her iki sınır değer için hem antibiyotik alan hem de almayan hastalarda anlamlı değişiklik saptanmadı.
- 5) Yine antibiyotik alan ve almayan gruplar birlikte değerlendirildiğinde de s/t PSA oran değişimlerinde her iki sınır değer için anlamlı farklılık izlenmedi.
- 6) Hem antibiyotik alan hem de almayan hastalarda her iki sınır değer için PSA değişimleri ile patoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 7) Antibiyotik alan hastalarda hem %5 hem de %10 sınır değerleri için s/t PSA oranı azalanlarda prostat kanseri, artanlarda ise benign patolojilerin saptanması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- 8) Antibiyotik almayan grupta ise oran değişimleri ile biyopsi sonuçları arasında her iki sınır değer için anlamlı ilişki izlenmedi.
- 9) Antibiyotik kullanımından bağımsız olarak olgular, s/t PSA oran değişimleri ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde %5 sınır değere göre s/t PSA oranı azalan olgularda prostat kanseri, artan olgularda benign patolojiler anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, sınır değer %10 alındığında sadece oran değeri azalan olgularda prostat kanseri anlamlı yüksek saptandı.
- 10) Olgular hem PSA hem de s/t PSA oran değişimleri birlikte değerlendirildiğinde ise her iki sınır değerinde de sadece antibiyotik kullanılan, tPSA değeri düşerken, s/t PSA oranı artan olgularda histopatolojik olarak benign patolojiler daha yüksek oranda saptandı.

Bu çalışmada prostat biyopsisi öncesinde PSA değişimlerinin yanında s/tPSA oran değişimlerinin histopatolojik sonuçlarla ilişkisi gözden geçirildi. Antibiyotik kullanılsın ya da kullanılsın total PSA'daki değişimlerin histopatolojik sonuçları öngörmede yetersiz olduğu oysa s/t PSA oran değişimlerinin bu ynde daha sağlıklı öngörü sağladığı görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin*, 49: 8, 1999.
- 2) Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery –what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162:293,1999.
- 3) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. 11. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 141: 1076, 1989.
- 4) Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 51: 222, 1991.
- 5) Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lövgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 37: 1618, 1991.
- 6) Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*, --suppl. , 48: 55, 1996.
- 7) Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*, 46: 187,1995.
- 8) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274 1214, 1995.
- 9) Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schifman R, Gaines JA. Serum PSA and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Path*; 92 (6): 760-764, 1989.
- 10) Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*;174:161–164, 2005.
- 11) Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*; 154: 407-413, 1995.
- 12) Morote J, Lopez M, Encabo G, Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol*; 37: 537-540, 2000.
- 13) Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious result of digitalrectal examination. *Eur Urol*;39: 538-543, 2001.
- 14) Carver BS, Caleb BB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with national institutes of health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol*;169:589-591, 2003.



- 15) Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*;167:1723-1726, 2002.
- 16) Yaman O, Göğüş C, Tulunay O, Tokatli Z, Ozden E. Increased prostate specific antigen in subclinical prostatitis: The role of aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int*;71:160–164, 2003.
- 17) Busato WFS, Almeida GL, Geraldo J, Busato FS. Does PSA reduction after antibiotic therapy permits postpone prostate biopsy in asymptomatic men with PSA levels between 4 and 10ng/dl? *Int Braz J Urol*;41:329-36, 2015.
- 18) Fandella A, Benvenuto S, Guidoni E, Giampaoli M, Bertaccini A. Empiric antibiotics therapy for mildly elevated prostate specific antigen: Helpful to avoid unnecessary biopsies? *Arch Ital Urol Androl*; 86(3):202-4, 2014.
- 19) Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji, On Yedinci Türkçe Baskı s:11-13, 2009.*
- 20) De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 256-269, 2007.
- 21) Flocks RH. The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *Journal of Urology* 37: 524-548, 1937.
- 22) Guyton AC, Hall JE, *Textbook Of Medical Physiology. Saunders W.B (Eds.), s:1006, 1996.*
- 23) Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 23 303,1984.
- 24) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 17: 159-163, 1979.
- 25) Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Killian CS, Inaji H, Slack NH, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. *Cancer Res* 41: 3874, 1981.
- 26) Riegman PH, Vlietstra RJ, van der Korput JA, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun* 159: 95-102, 1989.
- 27) McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 39: 499-510, 1988.
- 28) Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O. Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol*, 158: 1867-69, 1997.
- 29) Pruthi RS. The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 86: 652-8, 2000.
- 30) Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, Kiemeny L, Lee C. UrEpik Study Group. The prevalence of low urinary tract symptoms in men and women in four centers. The UrEpik study. *BJU Int*; 92(4): 409-14, 2003.
- 31) Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Artibani W, Herschorn S. Prevalence, severity and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Eur Urol*; 56(1): 14-20, 2009.
- 32) An International Consultation on Male LUTS. Fukuoka, Japan, September 30-October 4, 2012. Editors. Christopher Chapple and Paul Abrams. Published by SIU. [http://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](http://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)

- 33) European Urology Guidelines: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- 34) An International Consultation on Male LUTS. Fukuoka, Japan, September 30-October 4, 2012. Editors. Christopher Chapple and Paul Abrams. Published by SIU. <http://www.siu-urology.org/>
- 35) İzol V, Hüseyinov B, Arıdoğan İA. Prostatit tedavisinde güncel yaklaşımlar. Archives Medical Review Journal , cilt.1, ss.130-140, 2013.
- 36) Pfau A. Prostatitis: a continuing enigma. UrolClin North Am;13:695-715, 1986.
- 37) Brian M, Benway MD, Moon TD. Bacterial prostatitis. UrolClin North Am.; 23-32, 2008.
- 38) Kriger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA; 282:236-7, 1999.
- 39) Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis Tech Urol; 3:38-43, 1997.
- 40) Letran JL, Brawer MK. Prostate specific antigen in prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of Prostatitis. Oxford: ISIS Medical Media; p.241-45, 1999.
- 41) Nickel JC. Prostatitis. Evolving Management Strategies. The Urologic Clinics of North America , Infections in Urology: p:737-751, 1999.
- 42) Ludwig M, Schroeder PI, Ludecke G, Wwidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage—a means to diagnose chronic prostatitis/ inflammatory chronic pelvic pain syndrome. Urology; 55:175-7, 2000.
- 43) de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM.. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. Urology,41:301-7, 1993.
- 44) McNaughton CM, MacDonald R, Wilt TJ. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review Ann Intern Med; 133:367-81, 2000.
- 45) Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. Int J Androl; 28:317-27, 2005.
- 46) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014; 64:9, 2014.
- 47) Merril RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of PSA screening. J Urol 163: 503-510, 2000.
- 48) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 57: 43-66, 2007.
- 49) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 56: 106-130, 2006.
- 50) Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-94: First results from İzmir cancer registry. European Journal Of Cancer 37: 83-92, 2001.
- 51) Yuksel İ, Kaplan M. Prostat kanseri önlenebilir mi? Üroonkoloji bülteni, sayı: 2, s:17, 2011.
- 52) Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. Turk J Urol; 41(4): 215–220, 2015. doi: 10.5152/tud.2015.45548.
- 53) Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, Jumbelic M, Threatte G, Korets R, Lilja H, de la Roza G. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. J Natl Cancer Inst 99: 1484-1489, 2007.
- 54) Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med 118: 793-803, 1993.

- 55) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 89: 3367-3371, 1992.
- 56) Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 15;97(8):1894-903, 2003.
- 57) Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293, 1941.
- 58) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63: 963, 1991.
- 59) Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 123: 687-692, 1999.
- 60) Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology. 2nd ed. St. Louis, Mo. Mosby/Elsevier; 2008.
- 61) Bostwick DG, Shan A, Qian J, Darson M, Maihle NJ, Jenkins RB. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer* 83: 1995-2002, 1998.
- 62) Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 25: 1079-1085, 2001.
- 63) O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 55: 553-559, 2000.
- 64) Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. İçinden: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia, WB Saunders Company, Eight edition s: 1159-1221, 2002.
- 65) Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal Of Surgical Pathology* 29: 1228-1242, 2005.
- 66) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology* 111: 58-64, 1974.
- 67) Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 124: 995-1000, 2000.
- 68) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to Gleason score. *Eur Urol*. Mar;69(3):428-35, 2016. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.
- 69) De la Montie SM, Mocre GW, Hutchins GM. Metastatic behaviour of prostate cancer. *Cancer* 58: 985-993, 1986.
- 70) Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes and Control* 18: 279-285, 2007.

- 71) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 58: 417-424, 2001.
- 72) Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family Practice* 16: 621-626, 1999.
- 73) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology* 151: 1283-1290, 1994.
- 74) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 324: 1156-1161, 1991.
- 75) Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Thompson I. Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *European Urology* 51: 27-33, 2007.
- 76) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal For Clinicians* 60: 277-300, 2010.
- 77) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England Journal of Medicine* 360: 1320-1328, 2009.
- 78) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology* 11: 725-732, 2010.
- 79) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England Journal of Medicine* 360: 1310-1319, 2009.
- 80) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, Andriole GL Jr, Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, D'Amico AV. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *Journal of Clinical Oncology* 29: 355-361, 2011.
- 81) Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341: 4543, 2010.
- 82) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *European Urology* 59: 61-71, 2011.
- 83) Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA. American Cancer

- Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA: A Cancer Journal For Clinicians* 60: 70-98, 2010.
- 84) Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. *Prostate Cancer*. Mosby Second Edition 2001.
  - 85) Brawer MK. The diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 71; 899-905, 1993.
  - 86) Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*: 42(4): 365-74, 1993.
  - 87) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4ng/mL or less. *J Urol*; 161: 835-9, 1999.
  - 88) Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*; 70(6): 1117-20, 2007.
  - 89) Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 267: 2215, 1992.
  - 90) Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *Urol Clin North Am*;20: 627, 1993.
  - 91) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA* 270: 948-954, 1993.
  - 92) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *The Journal of The American Medical Association* 270: 860-864, 1993.
  - 93) Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. *Urology*, 46: 125, 1995.
  - 94) Brawer MK, Benson MC, Bostwick DG, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, Su S, Zhou Z. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., June 27-29, 1999.
  - 95) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine* 350: 2239-2246, 2004.
  - 96) Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostatespecific antigen concentration. *Urology*;42:276-282, 1993.
  - 97) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *The Journal of Urology* 147: 817-821, 1992.

- 98) Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *The Urologic Clinics of North America* 20: 653-663, 1993.
- 99) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*;279:1542-1547, 1998.
- 100) Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*;104:993-1003, 2005.
- 101) Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 43: 601, 1994.
- 102) Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol*. 156(2 Pt 1):428-31, 1996.
- 103) Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*, 24: 333, 1997.
- 104) Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*;152:1163-1167, 1994.
- 105) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*;281:1591-1597, 1999.
- 106) Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*;294:433-439, 2005.
- 107) Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71: 2031-2040, 1993.
- 108) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Patel A, Flanigan RC, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Herschman JD, Subong ENP, Petteway JC, Parson RE, Loveland KG, Gasior GH, Southwick PC. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol*, part 2, 157: 111, abstract 434, 1997.
- 109) Carter HB, Partin AW, Luderer AA, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Percentage of free prostate specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*; 49:379-384, 1997.
- 110) Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, Partin AW, Chan DW, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol*, part 2, 159. 34, abstract 895, 1998.
- 111) Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from

- a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology*;55:694-699, 2000.
- 112) Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, Scardino PT, Hugosson J, Lilja H. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med*;6:19, 2008.
  - 113) Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*;59:5975-5979, 1999.
  - 114) Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*;179:1587-1592, 2008.
  - 115) Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, Brentano S, Mathis J, Pham J, Meyer T, Cass M, Hodge P, Macairan ML, Marks LS, Rittenhouse H. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*;52:1089-1095, 2006.
  - 116) Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol*;187:795-801, 2012.
  - 117) Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol*;6:255-261, 2009.
  - 118) Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*;310:644-648, 2005.
  - 119) Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2- ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*;13:5103-5108, 2007.
  - 120) Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AH, Vickers E, A'Hern R, Levink R, Coumans F, Moreira J, Riisnaes R, Oommen NB, Hawche G, Jameson C, Thompson E, Sipkema R, Carden CP, Parker C, Dearnaley D, Kaye SB, Cooper CS, Molina A, Cox ME, Terstappen LW, de Bono JS. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*;69:2912-2918, 2009.
  - 121) Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Trent JM, Isaacs WB, De Marzo AM. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res*;62:2220-2226, 2002.
  - 122) Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, Pihan G, Cai F, Babcook JS, Rathanaswami P, Reed SG, Xu J, Fanger GR. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol*;25:1397-1404, 2001.
  - 123) Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol*;181:2508-2513; discussion 2513-2514, 2009.

- 124) Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, Partin AA, Walsh PC, Epstein JI, Sidransky D. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst*;95:1634-1637, 2003.
- 125) Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk SV, Vlassov VV, Laktionov PP. Methylation-specific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*;1137:222-225, 2008.
- 126) Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol*;50 Suppl 1:85-89, 2011.
- 127) Murphy GP, Holmes EH, Boynton AL, Kenny GM, Ostenson RC, Erickson SJ, Barren RJ. Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCAp based enzyme-linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement. *Prostate*; 26:164-168, 1995.
- 128) Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, Schellhammer PF, Wright GL Jr. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clin Cancer Res*; 5:4034-4040, 1999.
- 129) Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate*; 51:268-275, 2002.
- 130) Fujita K, Ewing CM, Chan DY, Mangold LA, Partin AW, Isaacs WB, Pavlovich CP. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer*; 124:664-669, 2009.
- 131) Li R, Wheeler T, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol*; 28:928-934, 2004.
- 132) Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RH, Mizrahi IA. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*; 185:1650-1655, 2011.
- 133) Patel U, Rickards D. Localized prostate cancer. *Handbook of transrectal ultrasound and biopsy of the prostate s*: 25-35, 2002.
- 134) Hendrix A, Safarik L, Hammerer P. TRUS and biopsy: practical aspects. *Eur Urol* 41: 1-10, 2002.
- 135) Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyring T, Watt WH, Napaki S. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU Int*; 99:49-52, 2007.
- 136) Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*; 30:1184-1188, 2006.
- 137) Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *The Journal of Urology*; 142: 66-70, 1989.
- 138) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.* 151 (6): 1571-1574, 1994.



- 139) Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 46 (6): 831-836, 1995.
- 140) Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J.Urol*. 160(6 pt 1): 2111-2114, 1998.
- 141) Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekinici S, Ozen H. An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European Urology* 45 .444-449, 2004.
- 142) 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. *J Urol*; 175: 1605-12, 2006.
- 143) Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, Shariat SF, Schröder FH, Scattoni V. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: A critical analysis of the literature. *Eur Urol*; 58: 851-64, 2010.
- 144) Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, Maccagnano C, Gallina A, Capitanio U, Freschi M, Doglioni C, Rigatti P, Montorsi F. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol*; 5: 1-8, 2010.
- 145) Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU international* 103: 49-54, 2009.
- 146) Vis AN, Boerma MO, Ciatto S, Hoedemaeker RF, Schröder FH, van der Kwast TH. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology*; 56(4): 617-21, 2000.
- 147) Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C, Marberger M. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of the prospective European Prostate Cancer Detection Study. *J Urol*; 166(3): 856-60, 2001.
- 148) Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Laniado M, Baretton G, Froehner M, Koch R, Wirth M, Zastrow S. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal MRI/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*. Dec;116(6):873-9, 2015. doi: 10.1111/bju.13023. Epub 2015 Apr 27.
- 149) Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol*; 169:125-129, 2003.
- 150) Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, Leroy X, Nevoux P, Betrouni N, Haber GP, Villers A. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology*; 78:1356-1362, 2011.
- 151) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, Hoang AN, Walton-Diaz A, Shuch B, Weintraub M, Kruecker J, Amalou H, Turkbey B, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*; 64:713-719, 2013.
- 152) Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, Turkbey B, Gupta GN, Kruecker J, Linehan WM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA.

- Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*; 188:2152-2157, 2012.
- 153) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. pii: S0302-2838(14)01040-9, 2014.
  - 154) Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW. Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Amer*; 24:299-306, 1997.
  - 155) Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*; 33:465, 1989.
  - 156) Neal DE, Jr, Clejan S, Serma D, Moon TD. Prostate-specific antigen and prostatitis. I, Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate*; 20:105-111, 1992.
  - 157) Erol H, Beder N, Caliskan T, Dundar M, Unsal A, Culhaci N. Can the effect of antibiotherapy and anti-inflammatory therapy on serum PSA levels discriminate between benign and malign prostatic pathologies? *Urol Int*; 76: 20-6, 2006.
  - 158) Kaygisiz O, Uğurlu O, Koşan M, Inal G, Oztürk B, Cetinkaya M. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; 9: 235-8, 2006.
  - 159) Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; 11: 148-52, 2008.
  - 160) Baltacı S, Süer E, Haliloğlu AH, Gokce MI, Elhan AH, Bedük Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol*; 181: 128-32, 2009.
  - 161) Stopiglia RM, Ferreira U, Silva MM Jr, Matheus WE, Denardi F, Reis LO. Prostate specific antigen decrease and prostate cancer diagnosis: antibiotic versus placebo prospective randomized clinical trial. *J Urol*; 183: 940-4, 2010.
  - 162) Kyung YS, Lee HC, Kim HJ. Changes in serum prostate-specific antigen after treatment with antibiotics in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with prostatitis. *Int Neurourol J*; 14: 100-4, 2010.
  - 163) Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*; 63: 316-320, 2004.
  - 164) Lin YK, Gettle L, Raman JD. Variable prostate-specific antigen management patterns by nonurologist providers at a tertiary care medical center. *Urology*; 78: 244-8, 2011.
  - 165) Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Exclusion of inflammation in the differential diagnosis of an elevated prostate-specific antigen (PSA). *Urol Oncol*; 27: 64-6, 2009.
  - 166) Tang P, Xie KJ, Wang B, Deng XR, Ou RB. Antibacterial therapy improves the effectiveness of prostate cancer detection using prostate-specific antigen in patients with asymptomatic prostatitis. *Int Urol Nephrol*; 42(1):13-8, 2010. doi: 10.1007/s11255-009-9598-x. Epub 2009 Jun 23.

- 167) Guercio S, Terrone C, Tarabuzzi R, Poggio M, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM. PSA decrease after levofloxacin therapy in patients with histological prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.*; 76(4):154-8, 2004.
- 168) Torky M, Mosharafa A, Emran A, Kamal A, Abdelhamid M. Antimicrobial therapy for asymptomatic patients with elevated prostate-specific antigen: can the change in prostate-specific antigen reliably guide prostate biopsy decisions? *Urol Int.*; 87(4):416-9. doi: 10.1159/000331706. Epub 2011 Sep 21, 2011.
- 169) Faydaci G, Eryildirim B, Tarhan F, Goktas C, Tosun C, Kuyumcuoglu U. Does antibiotherapy prevent unnecessary prostate biopsies in patients with high PSA values? *Actas Urol Esp*; 36(4):234-238, 2012.
- 170) Bulbul MA, Wassan W, Hijaz A, Shaar A. The effect of antibiotics on elevated serum prostate-specific antigen in patients with urinary symptoms and negative digital rectal examination: a pilot study. *J Med Liban*; 50:23-5, 2002.
- 171) Dirim A, Tekin MI, Koyluoglu E, Oguzulgen AI, Peskircioglu L, Ozkardes H. Do changes in a high serum prostate-specific antigen level and the free/total prostate specific antigen ratio after antibiotic treatment rule out biopsy and the suspicion of cancer? *Urol Int.*; 82(3):266-9. doi: 10.1159/000209355. Epub 2009 May 11, 2009.
- 172) Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*; 289: 2695–700, 2003.
- 173) Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AE, Chen Z, Stamey T. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. *Urology.*; 47(3):343-6, 1996.
- 174) Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol*; 157: 2179–82, 1997.
- 175) Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, Kundu S, Kunnavakkam R, Zorn K, Raman JD. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomized, prospective controlled multi-institutional trial. *BJU Int*; 112(7): 925-9, 2013.
- 176) Greiman A, Shah J, Bhavsar R, Armeson K, Caulder S, Jones R, Keane TE, Clarke HS, Savage SJ. Six Weeks of Fluoroquinolone Antibiotic Therapy for Patients With Elevated Serum Prostate-specific Antigen Is Not Clinically Beneficial: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Urology.*; 90:32-7, 2016. doi: 10.1016/j.urology.2015.11.046. Epub 2016 Jan 21.
- 177) Heldwein FL, Teloken PE, Hartmann AA, Rhoden EL, Teloken C. Antibiotics and observation have a similar impact on asymptomatic patients with a raised PSA. *BJU Int.*; 107(10):1576-81, 2011.
- 178) Yang L, Zhu Y, Tang Z, Chen Y, Gao L, Liu L, Han P, Li X, Wei Q. Antibiotics may not decrease prostate-specific antigen levels or prevent unnecessary prostate biopsy in patients with moderately increased prostate-specific antigen levels: A meta-analysis. *Urol Oncol.*; 33(5):201.e17-24, 2015. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.02.001. Epub 2015 Mar 7.

- 179) Shtricker A, Shefi S, Ringel A, Gillon G. PSA levels of 4.0-10 ng/mL and negative digital rectal examination. Antibiotic therapy versus immediate prostate biopsy. *Int Braz J Urol.*; 35(5):551-5; discussion 555-8, 2009.
- 180) Toktas G, Demiray M, Erkan E, Kocaaslan R, Yucetas U, Unluer SE. The effect of antibiotherapy on prostate-specific antigen levels and prostate biopsy results in patients with levels 2.5 to 10 ng/mL. *J Endourol.*; 27(8):1061-7, 2013.
- 181) Topac H, Goktas S, Basal S, Zor M, Yildirim I, Dayanc M. A prospective controlled study to determine the duration of antibiotherapy in the patients with elevated serum psa levels. *Minerva Urol Nefrol*; Online ISSN 1827-1758, 2014.
- 182) Saribacak A, Yilmaz H, Ciftci S, Ustuner M, Ozkan L, Ozkan AT, Dillioglugil O. The role of empiric antibiotic treatment in preventing unnecessary prostate biopsies in asymptomatic patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml *Int J Clin Exp Med*; 7(8): 2230–2235, 2014.
- 183) Christensson A, Bjork T, Nilsson O. Serum PSA complexed to alpha-1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*; 150:100-5, 1993.
- 184) Pelzer AE, Volgger H, Bektic. The effect of percentage of free prostate specific antigen level on the prostate cancer detectin rate in a screening with low PSA levels. *BJU Int*; 96:995-8, 2005.
- 185) Scattoni V, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Brausi M, Calori G, Freschi M, Rigatti P. Percent of free serum prostate specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*; 36:621, 1999.
- 186) Lorente JA, Arango O, Bielsa O, Cortadellas R, Gelabert-Mas A. Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers*; 17: 84–89, 2002.
- 187) Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol*; 159: 1595–1598, 1998.
- 188) Yavascaoglu I, Vuruskan H, Kordan Y, Cahskan Z, Oktay B. Effect of chronic inflammation of the prostate on ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum. *Eur Urol*; 3 (Suppl 2): 204, 2004.
- 189) Kobayashi M, Nukui A, Morita T. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int.*; 80(2):186-92, 2008. doi: 10.1159/000112612. Epub 2008 Mar 19.
- 190) Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol.*; 170(6 Pt 1):2181-5, 2003.
- 191) Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Mangold LA, Mohr P, Bartsch G, Klocker H, Horninger W, Partin AW. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology*; 61(2):274-6, 2003.
- 192) Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, Partin AW, Srivastava S, Thompson IM, Wei JT, Zhang Z, Chan DW.

- A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Biomarkers Prev.*; 19(5):1193-200, 2010.
- 193) Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, Thompson IM, Chan DW. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute earlydetection research network validation study. *J Urol.*; 180(2):539-43, 2008.
- 194) Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, Catalona WJ. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol.*; 183(4):1355-9, 2010.
- 195) Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol*; 183:105-11, 2010.
- 196) Raykova VO, Ouzounova I, Mitov IG. May Chlamydia trachomatis be an etiological agent of chronic infection? *Andrologia*; 42:176-81, 2010.
- 197) Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. Feb;71(2):191-5, 2008.
- 198) Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM, Lopez-Beltran A, Maksem J, Orozco RE, Pacelli A, Pisansky TM, Trias I. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy--definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer.*; 78(2):376-81, 1996.
- 199) Trabulsi J. E. Ultrasonografi ve Prostat Biyopsisi. *Campbell-Walsh Üroloji* (Wein JA, Kavoussi RL, Novick CA, Partin WA, Peters AC, ed) 10. Baskı. Baltimore, Saunders s:2735-2747, 2014