



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSA SEVİYESİ 4-10 ng/ml ARASINDA OLAN ASEPTOMATİK
HASTALARDA GEREKSİZ PROSTAT BİYOPSİLERİNİN
ÖNLENMESİNDE ANTİBİYOTERAPİNİN YERİ**

Dr. Ali SARIBACAK

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ-2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSA SEVİYESİ 4-10 ng/ml ARASINDA OLAN ASEMPTOMATİK
HASTALARDA GEREKSİZ PROSTAT BİYOPSİLERİNİN
ÖNLENMESİNDE ANTİBİYOTERAPİNİN YERİ**

Dr. Ali SARIBACAK

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP

Etik Kurul Ön Onayı: 11.03.2009 İAEK-4/5, Proje No: 2008/23

Etik Kurul Son Onayı: 26.06.2009 İAEK-13/5

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bana olan güvenini her zaman hissettiğim, tez çalışmam sırasında da bana sabırla yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Ali Gökalp'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığım boyunca teorik ve cerrahi eğitimime katkısı tarifsiz olan, bu çalışmamda da deneyimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil'e içtenlikle teşekkür ederim. Tezimin şekillenmesinde yol gösteren, tecrübesini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Cüneyd Özkürkçügil'e teşekkür ederim. İhtisasım boyunca iyi bir hekim olmamda emeği geçen çok değerli hocalarım Prof.Dr. Melih Çulha, Prof. Dr. Sıtkı Özdamar, Prof.Dr.Nazım Mutlu, Prof.Dr. Yusuf Oğuz Acar, Yrd.Doç.Dr. Levend Özkan'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr.Miraç Turan'a, Dr.Hasan Yılmaz'a, Dr. T.Alp Özkan'a, Dr.Mücahit Kart'a, Dr. Turgay Güleçen'e, Dr. Ufuk Yavuz'a , Dr. Murat Üstüner'e, Dr. Seyfettin Çitçi'ye, kliniğimizin sorumlu hemşiresi Neriman Çetin nezdinde tüm hemşire ve klinik personeline teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Yard.Doç.Dr. Çiğdem Çağlayan'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Ali SARIBACAK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	30
SONUÇ	33
ÖZET	34
İNGİLİZCE ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

PSA	: Prostat spesifik antijen
sPSA	: Serbest prostat spesifik antijen
tPSA	: Total prostat spesifik antijen
PSAD	: Prostat spesifik antijen dansitesi
PSAV	: Prostat spesifik antijen ivmesi
PH	: Prostat hacmi
%fPSA	: Serbest prostat spesifik antijenin total prostat spesifik antijene oranı
SS	: Standart sapma
NIH	: Uluslararası sağlık enstitüsü
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
PRM	: Parmakla rektal muayene
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TUR	: Transüretral rezeksiyon
RRP	: Radikal retropubik prostatektomi
CaP	: Prostat adenokarsinomu

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Yaş'a göre PSA değerleri	8
Tablo 2: Prostatit sınıflaması	18
Tablo 3: Kronik prostatitte dört kap testinin yorumu	18
Tablo 4: Kronik prostatit tanısında iki kap testi	18
Tablo 5: Hastaların dağılımı ve ortalama yaşlar	25
Tablo 6: Grup I ve Grup II'deki hastaların PH, PSA, %fPSA, PSAD değerleri	25
Tablo 7: Grup I'de antibiyotik öncesi ve sonrası PSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerleri ve karşılaştırılması	26
Tablo 8: Grup II'de ilk ve son ölçülen PSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerleri ve karşılaştırılması	27
Tablo 9: Kanser saptanan hastaların dağılımı	27
Tablo 10: Tüm hastalarda ilk parametrelere göre kanserli ve kansersiz hastaların karşılaştırılması	28
Tablo 11: Grup I'de antibiyoterapi öncesi ve sonrası tPSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerlerindeki değişimin kanserli ve kansersiz hastalarda karşılaştırılması	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Prostatın yatay ve dikey kesit genel anatomisi	3
Şekil 2: Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi	4
Şekil 3: Prostatın innervasyonu	6
Şekil 4: Parmakla rektal muayene	10
Şekil 5: Prostatın transrektal ultrason eşliğinde iğne biyopsisi	11
Şekil 6: Kliniğimizde uyguladığımız 12 kor prostat biyopsisinin şeması	12

1.GİRİŞ

Prostat kanserinin tanısı ve takibinde prostat-spesifik antijen (PSA) oldukça yaygın kullanılan bir belirteçtir^{1,2}. PSA prostat epitel hücrelerinde ve periüretral gland epitelinde üretilen, semenin likefaksiyonunu sağlayan glukoprotein yapılu bir serin proteazdır. Seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen nasıl seruma geçtiği tam olarak bilinmemektedir.

PSA insan prostat dokusu ekstrelerinde ilk kez 1970 yılında tespit edilmiş, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda tespit edilmiştir. 1980'li yılların sonuna doğru klinikte yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Serum PSA seviyesi kansere özgü olmayıp birçok fizyolojik olayda ve benign durumlarda yükselebilmektedir^{3,4}. Bazı ürolojik girişimler, prostat masajı, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve prostat biyopsisi serum PSA değerinde geçici yükselmeye neden olurlar⁵. PSA testinin spesifitesini artırmak için başta serbest PSA/ total PSA olmak üzere bazı yardımcı değişkenler kullanılmakla birlikte, gereksiz biyopsi oranları hala yüksektir. PSA değerindeki spontan oynamaların büyüklüğü ile prostat histolojisi arasındaki ilişki henüz iyi bilinmemektedir. Serum PSA değeri ve subklinik prostatik inflamasyon arasındaki ilişki halen bir soru işaretidir. Artmış PSA seviyeleri ve anormal rektal muayene bulguları olan hastalarda ortaya çıkan negatif biyopsi sonucu, prostat kanseri tarama programlarında klinisyenleri bu durumu açıklama açısından zor durumda bırakmaktadır⁶. Prostat biyopsisi yapılan hastaların %42'sinde inflamasyon varlığı gösterilebilir⁴. Birçok hastada yüksek serum PSA düzeyi prostat inflamasyonu ile ilişkilidir ve bu durum PSA testinin yalancı pozitif sonuç vermesinin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Malign olmayan durumların dışında benign prostat hiperplazisi¹ ve prostatitin⁴ PSA yükselmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Özellikle hiçbir klinik belirti göstermeyen, NIH sınıflamasına göre kategori 4 (Asemptomatik inflamatuvar prostatit) prostatit olgularında gereksiz biyopsi yapılmasında yanıltıcı olabilir.

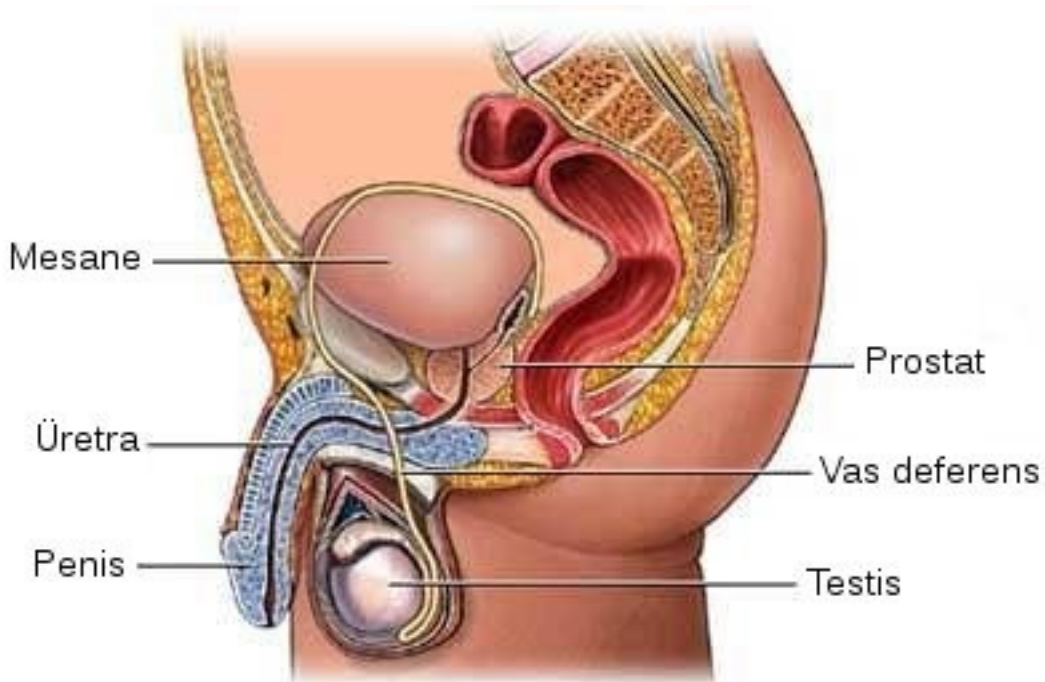
PSA değeri 10 ng/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda prostat kanseri ile yakın ilişkilidir². PSA'nın 4-10 arası olduğu aralığa gri zon denilmektedir⁷. Gri zonda prostat kanseri saptama oranı yaklaşık %20'dir⁷. Bu aralıkta çok sayıda gereksiz prostat biyopsisi yapılması aşılması gereken bir sorun değildir.

Bu alışmamızda antibiyotik kullanımının asemptomatik ve gri zonda PSA değeri olan hastalarda gereksiz biyopsi yapılmasını engelleyip engelleyemediğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PROSTAT

Normal erişkinde prostat 18-20 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında olup fibromuskuler stroma ile çevrilidir ve içerisinden prostatik üretra geçer. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denovillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Kapsül apekte devamlılık göstermez. Prostat önden puboprostatik bağlar, alt yüzden ürogenital diyaframla desteklenir. Prostat arka yüzden giren ejakülatuvar kanallar veru montanum içinden eğimli geçerek çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimalinde posterior üretraya boşalır. Prostat bezi arka yüzde Douglas çıkmazının serozal kalıntıları olan ürogenital diyaframa kadar uzanan Denonvillier fasyasının iki katmanıyla rektumdan ayrılır^{8,9}. (Şekil-1)

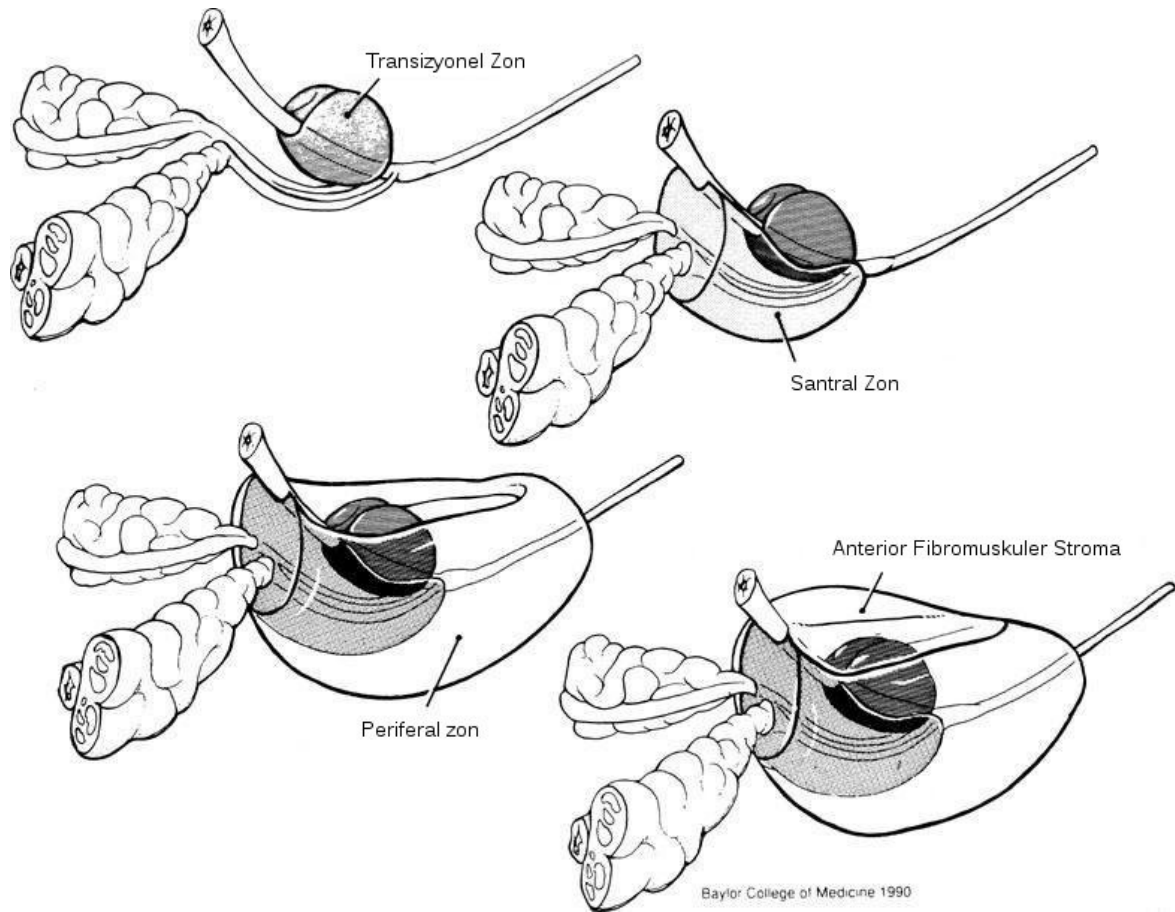


Şekil 1: Prostatın dikey kesit genel anatomisi

Prostatın yaklaşık %30'u musküler doku, kalanı glandüler epitelyumden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna açılırlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır^{8,9}.

Lowsley sınıflandırmasına göre prostat anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 lobdan ibarettir.

McNeil'in 1968'de yaptığı sınıflamaya göre glandüler kısım periferik zon, santral zon, transizyonel zon olmak üzere üç kısma, nonglandüler kısım preprostatik sfinkter ve fibromusküler stroma olmak üzere ikiye ayrılır¹⁰.(Şekil-2)



Şekil- 2: Prostatın J.E.McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi

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

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

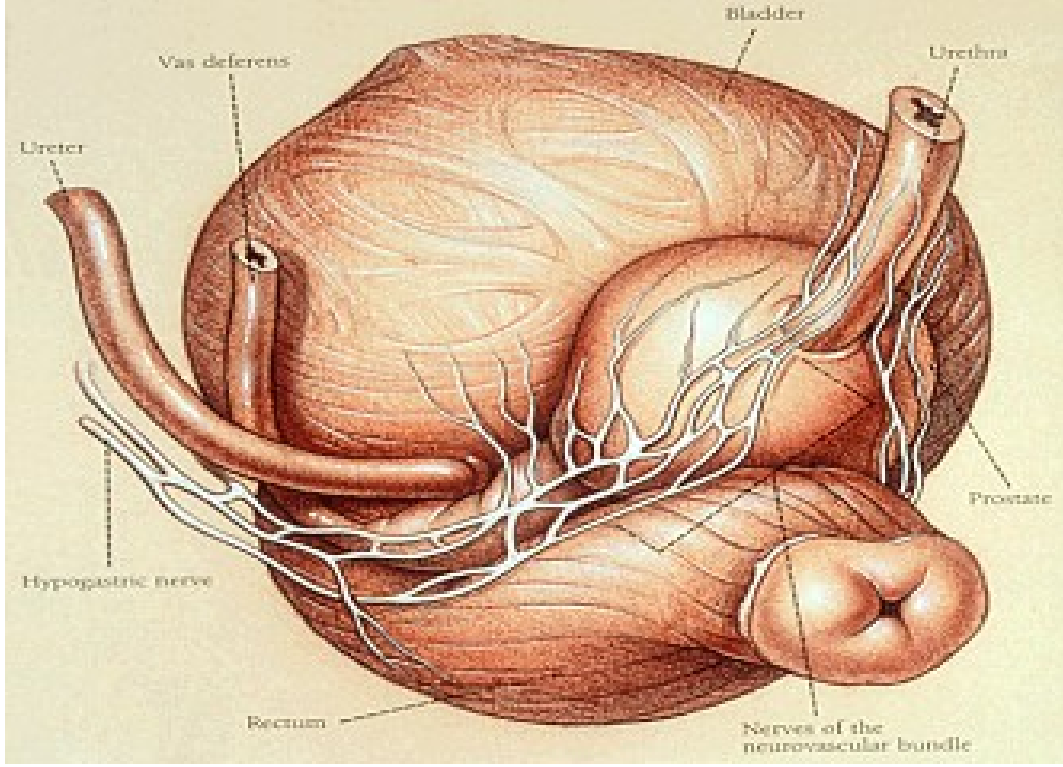
Santral Zon: Santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Santral zon içersinden geçen ejakülatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Santral zonu periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir ¹¹.

Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen hiperplaziye bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zonlardan 'cerrahi kapsül' adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır ¹¹.

Periferik Zon: Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür ve yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve 'trapezoid bölge' olarak adlandırılır¹¹. Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Prostatın arterleri inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal arterden gelir. Venleri ise dorsal penis veni ve internal iliyak ven ile periprostatik pleksusa boşalır. Prostatın lenfatikleri internal iliyak, sakral, vezikal, eksternal iliyak lenf düğümlerine boşalır ^{8,9}.

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıylaadır. Parasempatik sinirler asinuslarda sonlanırlar ve sekresyonu boşaltırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar ^{10,11}.
(Şekil-3)



Şekil-3: Prostatın innervasyonu

2.2 PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)

PSA ilk kez 1970’de bulunmuştur. Seminal plazmada 1971’de tespit edilmiş, prostat dokusunda 1979’da saflaştırılmıştır. Erkek serumunda 1980’de ölçülmüştür ve 1988’den beri prostat kanseri klinik belirteci olarak kullanılmaktadır ¹².

PSA doku kallikrein ailesine ait bir serin proteaz olup yaklaşık molekül ağırlığı 34 kD’dur. Prostat asiner hücre ve duktal epitelden salgılanır. Fizyolojik görevi seminal koagulum likefaksiyonu olup semende serumdan 10^6 kat daha fazla bulunur¹⁴. Prostat kanser hücresinde PSA üretimi normal prostat epiteline göre daha yavaştır. PSA serum yarılanma ömrü 2,2-3,2 gündür¹.

Serumdaki PSA’nın serbest ve kompleks formlarının olduğu ilk kez 1991’de Lilja tarafından bildirilmiştir¹⁴. Kompleks oluşturmuş PSA serumda geri dönüşümsüz olarak bulunur ve bir endojen serin proteaz inhibitörü olan α_1 -antikimotripsin’e kovalent bağlanmıştır. Bu kompleks oluşturmuş PSA formu enzimatik olarak inaktiftir ve immün reaktiftir. Serbest PSA ve kompleks oluşturmuş PSA için spesifik yeni monoklonal

antikorların gelişmesi, PSA'nın değişik formları ve bunların oranlarının daha kesin ölçümünü sağlamıştır. Bu, klinik kullanımda prostat kanser tanısında PSA'ya artan duyarlılık ve özgüllük potansiyeli sağlar¹².

PSA serumda çeşitli durumlarda yükselebilir. Prostat inflamasyonu değişik derecelerde PSA yükselmesine neden olur¹⁵. Klinik bulgu veren prostatitin PSA yüksekliğine neden olduğu bilinmekle birlikte, asemptomatik (histolojik) prostatitin PSA düzeyine etkisi tartışmalıdır¹⁷. Bazı araştırmacılar ejakulasyon sonrası PSA'da anlamlı bir artışın olmadığını savunurken¹⁸, bir takım araştırmacılar özellikle prostat kanserinin erken tanısı için PSA'nın kullanıldığı yaşlı grupta ejakulasyonun PSA'da yükselmeye neden olduğunu rapor etmişlerdir¹⁹. Rijit sistoskopinin etkisi tartışmalıdır ve PSA'yı 4-6 kat yükseltebildiği bildirilmiştir¹⁸, fleksible sistoskopi sonrası değişiklik beklenmez²⁰. Akut retansiyonda PSA 6-8 katına çıkabilir⁴. Üreter kateterizasyon travmatik değilse PSA fazla etkilenmez. Kalıcı üretral kateterli BPH hastalarında PSA'nın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir²¹. Rektal muayene ve prostat masajı da PSA'yı yükseltir¹. Prostat biyopsisi ve TUR-P PSA'nın dolaşıma fazlasıyla karışmasına neden olur ve normal değerlerine dönmesi için 4 haftadan daha fazla beklenmesi gerekir⁵. Finasterid 6-12 ay sonunda PSA'yı %50 düşürür²².

BPH'sı olmayan bireylerde PSA'lardaki artış hızı her yıl için 0,04 ng/ml'dir¹⁶. Yaş aralığı 60 ile 85 olan BPH'lı bireylerde ise bu artış her yıl için 0,07 ile 0,27 ng/ml arasındadır¹⁶. Bu tespitten yola çıkarak yaşa göre normal PSA değerleri tanımlanmış ve çeşitli çalışmalarda özgüllük ve duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Yaşa göre PSA değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir²³.

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

Tablo 1: Yaşa göre PSA değerleri

PSA değerlerinin BPH ve prostat kanserli hastalarda önemli oranlarda kesişmesi, prostat kanserinde PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının yetersizliği, araştırmacıları prostat

kanserinin erken tanı, evreleme ve izleminde kullanılmak üzere PSA bazlı farklı türevler geliştirmeye yönlendirmiştir. PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla türetilen parametreler: PSA dansitesi (PSAD), PSA hızı (PSA velocity-PSAV), yaşa özgü PSA referans aralığı ve serbest PSA'nın total PSA'ya oranıdır (s/tPSA). Bununla birlikte PSA'nın özgüllüğünü artırılırken kanser kaçırma riski, duyarlılığını artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

PSA dansitesi (PSAD) Benson ve ark. tarafından BPH'yi prostat kanserinden ayırmak için geliştirilmiştir. PSAD, PSA'nın TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile bulunur. Benson ve ark.larının 61 hasta ile yaptıkları çalışmada PSAD'nin BPH'yi klinik lokalize prostat kanserinden ayırmada yardımcı olduğu öne sürülmüştür. PSAD değeri 0,15'in altında olan hastalardan biyopsi alınmadığı ve bu nedenle de düşük PSAD ile prostat kanserinin oranı bilinmediği için bu çalışmanın sonuçları tartışmalıdır²⁴. Bir diğer çalışmada 3294 erkekte PSAD ile PSA, rektal muayene ve TRUS sonuçlarını karşılaştırmışlar ve PSAD'nin değerinin ilk PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde duyarlılığı arttırdığı sonucuna varmışlardır. Buna göre rektal muayenesi normal ve PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda TRUS ile prostat hacminin ve ekojenik paterninin değerlendirilmesini ve eğer PSAD 0,15'den büyükse biyopsi alınmasını önermişlerdir²⁵.

PSA velocity (PSAV) yani PSA artış hızı, birim zaman içinde PSA düzeyinde görülen artış olarak ifade edilir. İlk defa Carter ve ark. tarafından ortaya atılmıştır²⁶. Ellidört hasta 7-25 yıl izlenmiş ve PSAV'nin BPH ile prostat kanserinin ayırıcı tanısında önemli olduğu ortaya konmuştur. Carter ve ark. PSAV 0,75 ng/ml/yıl olmasını prostat kanseri lehine değerlendirmiştir. PSAV>0,75 ng/ml olan hastalarda kanser çıkma oranı %47 bulunurken bu oran PSAV<0,75 olan hastalarda sadece %11 olarak bulunmuştur²⁶. Brawer ve ark. bir yılda ilk PSA değerinin %20 ve üstü artış olmasının prostat kanseri düşündürmesi ve bu nedenle ileri tetkik yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir²⁷. Catalonia ve ark. da PSAV için duyarlılık ve özgüllüğü %69 olarak bulmuşlardır. Ortalama PSAV değerini ise BPH için 0,48 ng/ml/yıl, kanser içinse 2,18 ng/ml/yıl olarak belirlemişlerdir²⁸. PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan hastalar için güvenli bir PSAV değeri henüz yoktur. Carter ve ark. en az 3 ölçüm yapılması gerektiğini belirtmiştir. Altı aydan fazla, bir yıldan az zaman aralığı PSAV belirlemek için optimal süre gibi görünmektedir. PSAV değeri prostat kanserli hastalarda BPH'ye göre daha yüksektir. En az 6 ay aralarla alınan 3 kan örneğine göre PSAV 0,75 ng/ml/yıl ise prostat kanseri düşünülmesi ve ileri tetkik yapılmalıdır²⁶.

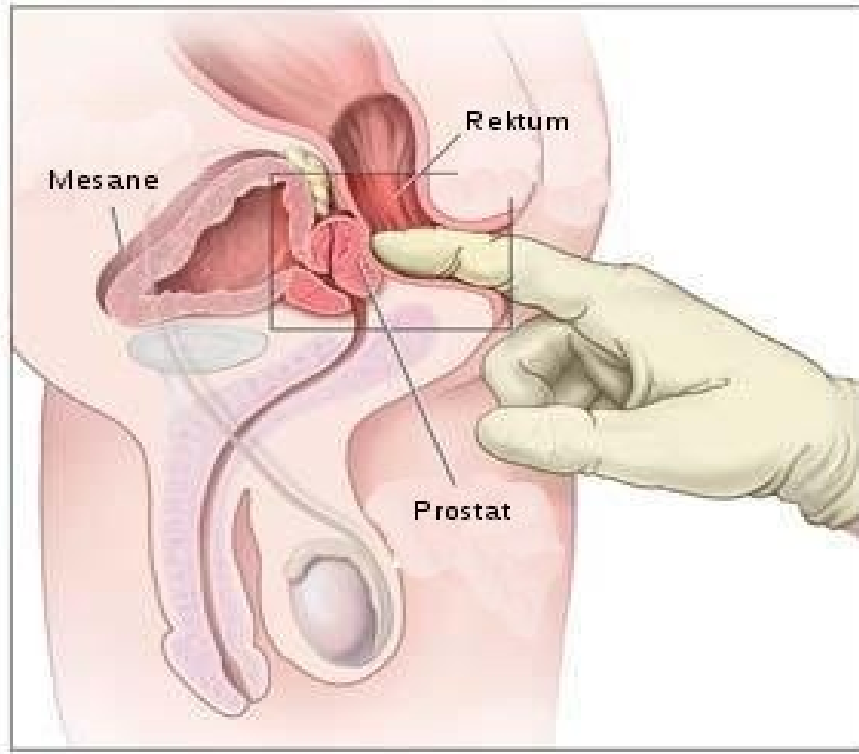
Küçük oranda bir PSA düzeyi serumda serbest olarak bulunur. Serbest (sPSA) ve total PSA (tPSA) düzeylerinin ölçümlerinin yapılabilmesi ile benign ve malign prostat hastalıklarının ayırt edilmesinde bu formların kullanımı söz konusudur. sPSA seviyeleri yüzdeleri olarak (%sPSA) yaygın kullanılmakta ve tPSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında iken daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir. Catalonia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 681 hasta değerlendirilmiş. %sPSA düzeyi 0-10 arası iken prostat kanseri riski %56, 10-15 arası iken %28, 15-20 arası iken %20, 20-25 arası iken %16 ve 25'in üzerinde iken %8 olarak belirtilmiştir²⁹.

Prostat kanseri evrelemesinde, PSA tek başına sadece %50-60'lık bir doğruluk sağlar. Oesterling ve ark., PSA'nın tanıdaki doğruluk oranını kapsüller penetrasyon için %55 ve seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu için %50 olarak yayınlamıştır¹³. Stamey ve ark., PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan olguların lenf nodu tutulumuyla ilişkisiz, 40 ng/ml'nin üzerindeki seviyelerin ise %63 ihtimalle lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır¹.

PSA'nın en önemli yanlarından biri radikal prostatektomi sonrası nükslerin saptanmasıdır. PSA'nın radikal prostatektomi sonrası sıfıra inmesi beklenir (her laboratuvarında değişmekle birlikte Hybritech yöntemini kullanan laboratuvarlar için 0,2 ile 0,6 arası). Aksi rezidüel hastalık varlığını düşündürür. Radikal prostatektomi sonrası başlangıçta sıfıra inen PSA değerleri sonradan yükselirse, bu hastalığın nüks ettiğini düşündürür³⁰.

PSA, ilerlemiş prostat karsinomu olan hastaların takibinde de etkin bir tümör belirleyicisi gibi gözükmemektedir. Killian ve ark. düzenli olarak ölçülen PSA değerleri ile hastaliksız sağkalım oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır³¹. Ercole ve ark.'ları, evre T2 prostat kanseri olan 86 hastanın %98'inde, PSA seviyelerinde yükselme olduğunu bulmuşlardır³². Stamey ve ark.'ları evre T2 hastalığı olan 22 olgunun %100'ünde PSA'nın yüksek olduğunu saptamışlardır³³.

2.3 PARMAKLA REKTAL MUAYENE (PRM)



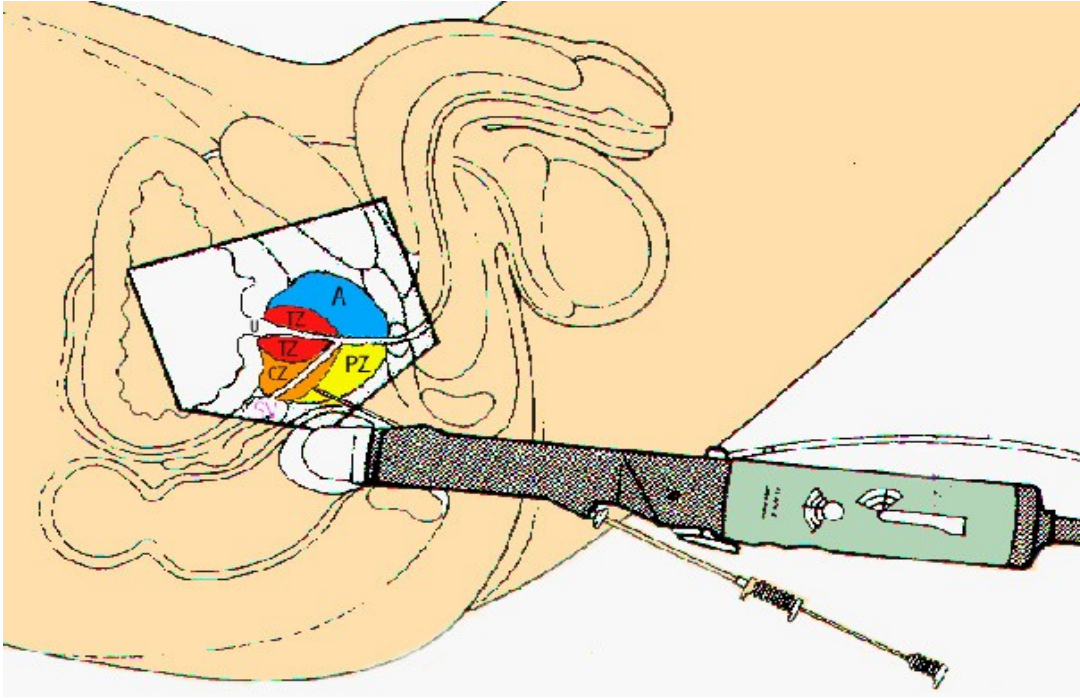
Şekil-4: Parmakla rektal muayene

PRM'nin pozitif prediktif değeri yaşa, ırka ve PSA seviyesine göre değişir. Carvalhal ve arkadaşları PSA değeri 4 ng/ml'nin altında ancak kuşkulu PRM olan erkeklerin taraması sonucu, siyah ve yaşlı erkeklerin daha yüksek oranda prostat kanseri olduklarını saptamışlardır. Kuşkulu PRM'nin pozitif prediktif değeri, PSA seviyesi 0-1, 1-2,5 ve 2,6-4 ng/ml arasındaki beyaz erkeklerde sırasıyla %5, %14 ve %30'dur. Siyah erkeklerde ise değerler sırasıyla %8, %37 ve %50'dir³⁴. Schröder ve arkadaşları taranmış popülasyonları değerlendirmiş ve PSA seviyesi 0-2,9 ng/ml hastaların PRM'sinin pozitif prediktivite değerini %4-%11 arasında olduğunu, PSA seviyesi 3-9,9 ng/ml arasında ya da daha yüksek olan erkeklerde ise %33-%83 arasında olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada 473 hastanın 82 (17.3)'sine tek başına PSA'ya dayanan tarama ile tanı konulamamıştı³⁵.

Prostat kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle anormal PRM sonucuna sahip tüm erkekler, PSA sonucuna bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmelidir³⁵.

2.4 TRANSREKTAL ULTRASON (TRUS) VE PROSTAT BİYOPSİSİ

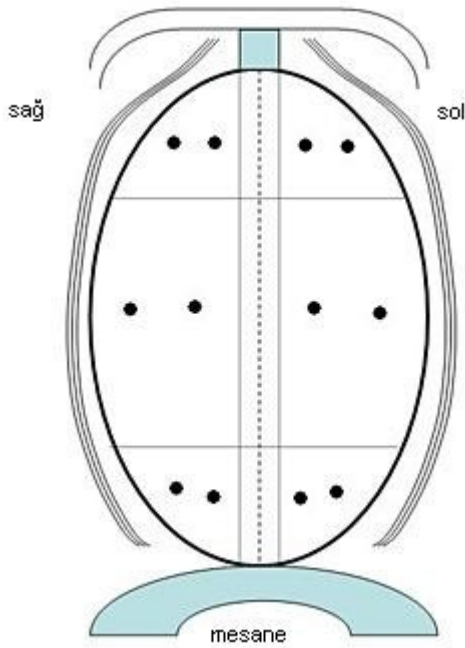
TRUS prostat biyopsilerinin uygulamasında ve kanser tespit edilirse lokal evrelendirme bilgilerinin sağlanmasında yararlı olmaktadır. Günümüzde tüm prostat iğne biyopsileri TRUS eşliğinde yapılmaktadır. Prostatın düzenli uzaysal ayrımı, çeşitli zonlarından örnekleme ve lezyona yönelik biyopsilere de olanak sağlar³⁶. Prostat kanseri tanısında TRUS'un sınırlılığı, TRUS'da bulunan pek çok hipoeoik lezyonun kanser çıkmamasından ve 1 cm'den küçük, palpasyon ile ele gelmeyen kanserlerin %50'sinin ultrason ile görüntülenememesindedir³⁷. TRUS'da hipoeoik bölgelerin izoeoik bölgelere göre iki mislinden daha fazla kanser bulundurma olasılığı olmasına rağmen sadece hipoeoik alanlardan yapılan biyopsilerde kanserlerin %25-50'si tanıda atlanacaktır³⁸. PSA yüksekliği ya da PRM'de kanser kuşkusu olması halinde herhangi bir hasta TRUS bulgularına bakılmaksızın prostat biyopsisi yapılmalıdır³⁵.



Şekil-5: Prostatın transrektal ultrason eşliğinde iğne biyopsisi

İlk defa 1989 yılında TRUS eşliğinde prostattan sistematik 6 kadran biyopsi tekniği tanımlanmıştır. Bu teknik ile prostat kanseri insidansı PSA 4-10 ng/ml olanlarda %20-30, PSA değeri >10ng/ml olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir³⁹. Ancak altı kadran biyopsiler tüm kanser olgularının saptanmasında yeterli olamamaktadır. Yalancı negatiflik oranı %15-34 arasında değişmektedir^{40,41}. Bir çalışmada hastalara 10 kadran biyopsi

uygulanmış ve standart yöntemlere göre %7 daha fazla prostat kanseri saptanmıştır ancak sayıdan ziyade alınan bölgenin daha önemli olduğunu vurgulanmıştır⁴². Eskew ve arkadaşları 13 kadran biyopsi yaparak kanser yakalama oranında %35'lik bir artış elde etmişlerdir⁴³. Önceden yapılan 2 negatif biyopsi sonrası yapılan 24 kor biyopside %33 oranında kanser rapor edilmiştir⁴⁴. Periferal zondan alınması gereken en uygun biyopsi sayısı ile ilgili kesin bir görüş olmamasına karşın, transizyonel zon biyopsileri ile ilgili literatürde genel bir kanının oluştuğunu söyleyebiliriz. Birçok çalışma göstermiştir ki rutin transizyonel zon biyopsileri kanser yakalama oranları açısından verimsiz olup, bu biyopsiler önceki biyopsileri negatif olan hastaların tekrar biyopsilerinde daha faydalı olmaktadır⁴⁵. Biz kliniğimizde rutin 12 kadran biyopsi almaktayız. (Şekil -6)



Şekil -6: Kliniğimizde uyguladığımız 12 kor prostat biyopsisinin şeması

TRUS, PSA yoğunluğunun hesaplanmasında kullanılan prostat hacminin ölçümünü sağlar. Tipik olarak eskiden beri elipsoid bir formül kullanılır.

$$\text{Prostat Hacmi} = (\text{Transvers çap1}) \times (\text{Transvers çap2}) \times 0.52$$

TRUS ayrıca kriyoterapi ve brakiterapide de kullanılır.

Renkli ve güçlendirilmiş TRUS prostat damarları içinden geçen kan akımını değerlendirir. Kanselerde damarlanmada artış olduğundan bu teknikler USG görüntülenmesinin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırabilir.

Sonuç olarak genel kanı hastalardan 6'dan fazla (en az 10-12) biyopsi alınmasıdır. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi oldukça yaygın kullanılmaktadır ve hastaların %64-78'de en az 1 minor komplikasyon gözlemlendiği bilinmektedir. Hematüri, bakteriyemi, sepsis, hemospermi ve rektal kanama görülebilen komplikasyonlardır⁴⁶.

2.5 PROSTAT KANSERİ

Bugüne kadar prostat kanseri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen kesin bir etyolojik faktör ortaya konamamıştır. Genetik altyapı anlamında ailevi yatkınlık ile örtüşen 1.kromozomda bulunan birkaç genomik alan olası tümör baskılayıcı genlerin mevcudiyeti ile tanımlanmıştır⁴⁷. Pozitif aile hikâyesi prostat kanseri için göreceli riski artırır. Göreceli risk, başlangıç yaşı 70 ise 4 kat, 60 ise 5 kat, 50 ise 7 kat artar.

Ülkeler arasındaki prostat kanseri insidansındaki farklılıklar beslenmeye bağlı olabilir⁴⁸. Epidemiyolojik çalışmalar insanların esasen yağdan fakir, bitkisel kökenli besinler tükettiği dünyanın bazı bölgelerinde klinik açıdan önemli prostat kanseri insidansının çok daha düşük olduğu göstermiştir. Ayrıca göçmenlerde yapılan çalışmalarda konakladıkları ülkenin insidansına yakın düzeylere geldikleri gösterilmiştir⁴⁹. Toplam katı yağ, hayvansal yağ ve kırmızı et alımı artan bir prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın balık tüketimi riski azaltmaktadır. Ayrıca likopen, selenyum, omega-3 yağ asitleri ve E vitamini alımının koruyucu olduğu, D vitamininin ve kalsiyumun riski artırdığı gösterilmiştir⁴⁹.

Prostat kanserlerinin %70' i prostatın periferik, %15-20' si santral, % 10-15' i transizyonel zondan gelişmektedir. Prostat kanserlerinin %98' i adenokarsinomudur ve çoğu multisentriktir⁵⁰. Prostat kanserlerinde birçok derecelendirme yöntemi vardır. En yaygın kullanılanı Gleason derecelendirme sistemidir⁵¹. Bu sisteme göre tümörde mikroskopik olarak küçük büyütmede (x40) en çok görülen dizilim şekli, differansiyasyon derecesine göre 1 ile 5 arasında bir değer alır. Bundan sonra mikroskopi de ikinci en çok görülen dizilim şekli de aynı şekilde değerlendirilir. Gleason skoru bu iki değerın toplanması ile ortaya çıkmaktadır (ör. 3+2=5, 4+4=8 vb.) ve 2-10 arasında bir değere ulaşır. Gleason skor ne kadar düşük ise

tümör o kadar iyi differansiyedir. Gleason skoruna göre, 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye kanseri gösterir. İyi diferansiye prostat adenokarsinomları; sırt sırta vermiş, aralarında çok az stroma bulunan, glandüler hücreler çevresinde normal miyoepitelyal hücre tabakasının kaybolduğu küçük bez gruplarıdır. Kötü diferansiye kanserlerde; tam olarak glandüler formasyon oluşmamıştır. İnfiltratif bireysel hücre bantları veya solid kitleleri vardır. Nükleer anaplazi belirgindir⁵¹.

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik kanserler asemptomatiklerdir. Otopsielerde veya BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tespit edilirler. Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde oluşur ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum prostatik spesifik antijen (PSA) düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir⁵². Dikkatli parmakla rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; tanısal kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır⁵². Kesin tanı için transperineal veya transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodlarındaki mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için bir çok merkez evreleme için pelvik lenfadenektomi kullanır. PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir^{1,2}. Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir⁵². Kanserli prostat dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir⁵³. Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40' ı 4,0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir^{52,53}.

Prostat kanserlerinin evrelendirmesinde yaygın olarak TNM klasifikasyonu kullanılmaktadır ⁵⁴. Klinik evrelemeden kastedilen hastalığın yaygınlığının PRM, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri kullanarak belirlemeye çalışılmasıdır. TNM sistemi ile evrelemede radyolojik değerlendirmeler büyük önem taşımaktadır. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için aşağıda belirtilen anatomik yapılar değerlendirilmelidir.

1. Prostat bezi içerisindeki kanser dokusunun boyutlarının ve hacminin tayini

2. Periprostatik invazyonun değerlendirilmesi

- a. Prostat kapsülü
- b. Ejakülatuar kanallar
- c. Nörovasküler demetler
- d. Seminal veziküller
- e. Periprostatik yağ dokusu
- f. Periprostatik, iliak ve paraaortik lenf nodları
- g. İskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar

Prostat kanserinin patolojik evrelendirmesinde de yine TNM sisteminden yararlanılmaktadır. pT, primer tümör rezeksiyonunu ya da en yüksek pT kategorisini verebilecek kadar yeterli bir biyopsiyi, pN lenf nodu metastazlarını değerlendirmek için yeterli olabilecek lenf nodu diseksiyonunu ve pM ise uzak lezyonların mikroskopik incelemesini gerektirir. Patolojik evreleme tümör hacmi, cerrahi sınır, kapsüler yayılım, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu tutulumunu gösterdiğinden prognozu tayin etmede klinik evrelemeye göre çok daha güvenilirdir⁵⁴.

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ve kriyablastasyon bulunmaktadır. Bu seçenekler hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi, hastanın ve hekimin tercihleri göz önünde tutularak değerlendirilir. Bu seçeneklerin çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanması da mümkündür²³.

2.6 KRONİK PROSTATİT

Kronik prostatit (KP) olarak bilinen hastalık tablosu, günümüzde “prostatit sendromu” ya da “kronik pelvik ağrı sendromu” (KPAS) olarak adlandırılmaktadır⁵⁵. Bu tablonun batı toplumlarındaki yaygınlığı (prevalans) %9 dolayında bildirilmektedir⁵⁶. 50 yaş altındaki genç erkeklerde en sık konulan ürolojik tanı prostatittir ve yaşlı erkeklerde BPH ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır. Üroloji polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %8’ini prostatitler oluşturmaktadır. Genç erkeklerin %5’inde prostatit öyküsü vardır⁵⁷.

Kronik prostatit semptom indeksi (KPSİ) ile yapılan toplum taramasında 20-74 yaşları arasındaki erkeklerde %9,7 oranında perinede veya ejakulasyonda veya her ikisinde ağrı veya rahatsızlık saptanmıştır. Bunlarda toplam ağrı skorunun 4 veya fazla olduğu tespit edilmiştir (olası sınırlar 0-21). Geleneksel düşüncede prostatit genç erkeklerin hastalığı olarak bilinir. Epidemiyolojik çalışmalar prostatitin BPH ve prostat kanserinin aksine tüm yaş gruplarında görüldüğünü göstermektedir. Yaşa özgü prevalans incelendiğinde en çok 20-49 yaşlarda görülür ve 70 yaş ve üzerinde yeniden artar. Prostatit tanısı olasılığı 85 yaşında %26'dır⁵⁸.

Kronik prostatitten çeşitli etkenler sorumlu olabilir.

- **Mikrobiyolojik etkenler**
- **Değişmiş prostatik konakçı defansı**
- **İşeme bozukluğu**
- **İntraprostatik duktal reflü**
- **İmmunolojik değişiklikler:**
- **Kimyasal olarak uyarılmış inflamasyon**
- **Nöral düzenleme bozukluğu**
- **Pelvik taban kas bozuklukları**
- **İnterstisyel sistit benzeri sebepler**
- **Psikolojik faktörler**

Prostatit terimi prostatın akut bakteriyel enfeksiyonundan, prostatın yangılı olduğu kronik ağrı sendromlarına dek uzanan geniş bir hastalık yelpazesini tanımlamaktadır. Hastalarda da buna bağlı olarak değişik belirtiler ortaya çıkar: Üriner obstrüksiyon, ateş, kas ağrıları, azalmış libido ve erektil disfonksiyon, ağrılı ejakülasyon, bel ve perine ağrıları. Fizik muayene çoğu zaman bu belirtilerin kaynağını açıklamakta yeterli olmaz.

Prostatit tanısında önce Meares ve Stamey tarafından alt üriner sistem enfeksiyonlarının lokalizasyonu için tanımlanan dört kap testi⁵⁹ ve buna bağlı olarak Drach'ın önerdiği sınıflandırma, önemli bir dönüm noktası olmuştur⁶⁰. Bu sınıflandırmaya göre ön idrar(VB1), orta akım idrar(VB2), prostat masajı ile alınan prostat salgısı (EPS) ve masaj sonrası alınan idrar örneği (VB3) incelenerek mikroskopik inceleme ve kültür yapılmakta , semptomatik hastalar 1) akut bakteriyel prostatit, 2) kronik bakteriyel prostatit, 3) nonbakteriyel prostatit ve 4) prostatodini gruplarından birisine uymaktaydı.

Dört kap testinde örnekler 5 dakika santrifüj edilir ve yüksek büyütmede lökosit, lökosit kümeleri, makrofajlar, oval yağ cisimcikleri, eritrosit, bakteri ve mantar lifleri aranır. Her bir örnekten kültür yapılır. (Tablo 3)

Drach'ın önerdiği sınıflandırma yaklaşık otuz yıl süreyle yaygın kabul görmüş ve birçok çalışmaya temel oluşturmuştur. Ancak pratikte görülen; nonbakteriyel prostatitin yada prostatodininin etiyolojisini aydınlatmaktaki yetersizlik, tedavide ilerleme sağlamaması gibi sıkıntılar nedeniyle 1995 yılında NIDDK (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*) öncülüğünde gerçekleştirilen bir çalışma sonucunda yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmiş, bu sınıflandırma da geniş ölçüde kabul görerek yaygınlaşmıştır. Bu yeni sınıflandırmada, “asemptomatik prostatit” ya da “histolojik prostatit” adıyla yeni bir kategori tanımlanmıştır⁶¹. Yine bu yeni sınıflandırma, abakteriyel kronik prostatitte ağrıyı temel belirti olarak kabul etmiş ve kronik prostatit hastalarını kontrol bireylerinden ve başka genitoüriner yakınması olanlardan ayırt etmekte en uygun ölçüt olarak benimsemiştir.(Tablo 2)

Geleneksel	NIH	Tanımlama
Akut bakteriyel	Kategori I	Prostatta akut infeksiyon
Kronik Bakteriyel	Kategori II	Prostatta kronik infeksiyon
	Kategori III kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Standart metodlarla prostatta lokalize üropatojenik bakteri yokken kornik genitoüriner ağrı
Nonbakteriyel	Kategori IIIA (inflamatuvar KPAS)	EPS,VB3 (prostatik masaj sonrası idrar sedimenti) veya semende belirgin sayıda lökosit var
Prostatodynia	Kategori IIIB (non inflamatuvar KPAS)	Negatif EPS ve VB3
	Kategori IV asemptomatik inflamatuvar prostatit (AİP)	EPS,VB3 semen veya histolojik incelemede belirgin sayıda lökosit veya bakteri var

Tablo 2: Prostatit sınıflaması

Sınıflama	Örnek	VB-1	VB-2	EPS	VB-3
KAT II	Lökosit	-	+/- *	+	+
	Kültür	-	+/-*	+	+
KAT IIIA	Lökosit	-	-	+	+
	Kültür	-	-	-	-
KAT IIIB	Lökosit	-	-	-	-
	Kültür	-	-	-	-

Tablo 3:Kronik prostatitte dört kap testinin yorumu

Weidner ve Ebner 1985'te masaj öncesi ve sonrası testten oluşan iki kadeh testini önermiş ve bu yöntem Nickel tarafından 1995'te popülerize edilmiştir. Bu yöntem basit ve daha ucuz bir tarama testi olarak kullanılabilir⁵⁸.(Tablo 4)

Sınıflama	Örnek	Masaj Öncesi	Masaj Sonrası
KAT II	Lökosit	+/- *	+
	Kültür	+/-*	+
KAT IIIA	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
KAT IIIB	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

* *kültür pozitifse kısa süreli antibiyotik uygulanır*

Tablo 4: Kronik prostatit tanısında iki kap testi

TEDAVİ

Antibiyotikler: Prostatitin, bakteriyel enfeksiyona sekonder olduğuna inanılır. Kültürde %5 oranında üreme olsa da birçok ürolog bu patolojiden yüksek oranda bakterileri sorumlu tutar. KP sendromu için en sık önerilen tedavi, kültür sonucundan bağımsız olarak antibiyotiklerdir^{62,63}. Asit antibiyotikler, prostatik sekresyonda plazma seviyesinden düşük oranda, alkalin antibiyotikler ise daha yüksek oranda tespit edilirler. İlaç geçişi; yağda çözünürlüğe, iyonizasyon derecesine, proteine bağlanma derecesine, antimikrobiyal molekülün büyüklüğüne ve şekline bağlıdır. Plazma pH = 7,4 iken prostat sıvısında ise 6,4 olarak bulunmuştur. Buna göre zayıf asitler plazmada, zayıf bazlar prostatta konsantre olurlar. Ancak enfeksiyon lokal prostatik çevreyi değiştirdiğinden, farmakokinetik parametreler de değişebilir. Trimetoprim, prostat ve doku sıvısında yoğunlaşır, sulfometaksazol ve ampisilin ise yoğunlaşmaz. Fluorokinolonlar ne tam asit, ne de tam baz olmadığından, çeşitli pH aralıklarında prostatta yoğunlaşabilirler. Yağda çözünürlük ve proteine bağlanma özellikleri de prostat içinde yoğunlaşmaları için uygundur. Karbenisilin, FDA onaylı tek prostatit ilacıdır ancak prostatik sekresyonda gösterilememiştir. Aminoglikozidler ise prostatik sekresyonda yoğunlaşmaz. İnsan prostat salgısı hafif alkalendir (pH = 7,3), enfeksiyon durumunda pH artar. Fluorokinolonların prostat/plazma konsantrasyonları 1'den küçüktür. Siprofloksasin ve ofloksasinin seminal sıvı konsantrasyonu oldukça yüksektir. Fluorokinolonlar özellikle E.coli ve diğer enterobakterilerce oluşturulan KP'de başarılı sonuçlar vermiştir fakat P.aeruginosa

veya enterokoklarda etkin değildirler. E.coli ile oluşmuş KP için 4 haftalık fluorokinolon tedavisi, 3 aylık ko-trimoksazol tedavisine eşdeğer etkidir. Çalışmalar Ab tedavisi ile genellikle %40 semptomatik ilerleme göstermiştir. Antibiyotik tedavisi KPAS'li hastalarda üç farklı mekanizma ile fayda sağlayabilir. Güçlü plasebo etkisi, kültürde üretilmeyen organizmaların supresyon veya eradikasyonu veya bazı antibiyotiklerin bağımsız antiinflamatuvar etkileri^{64,65}. Avrupa uzlaşma grubu'nun araştırma sonucuna göre kategori IIIA için antibiyotik ampirik tedavi olarak kullanılmakta fakat en az 2-4 haftalık tedavi sonrası faydası ortaya çıkmaktadır⁶⁶.

Alfa bloker tedavi: KP ve KPAS hastaları alt üriner sistem yakınmalarına sahiptir. Bu durum, işeme sırasında mesane boynunun gevşememesine bağlı gibi görünmektedir^{58,67,68}. İşeme bozukluğu, idrarın prostatik kanala reflüsüne yol açar; inflamasyon ve ağrı gelişir. Mesane boynu ve prostat alfa reseptörlerden zengindir. Bu tedavinin mantığı şu hipoteze dayanır. Alfa adrenerjik reseptör blokajı çıkım obstruksiyonunu düzeltebilir, akım ve intraprostatik duktal reflü düzelebilir⁵⁸. Selektif alfa-1 bloker alfuzosin, maksimum akış hızında belirgin artış, semptom skorunda hafif düzelmeye, minimal yan etki yapar⁶⁹. Bir çalışmada kategori IIIA veya IIIB grubunda bulunan 25 hasta terazosinle 1 ay tedavi edildiğinde %76 semptomatik düzelmeye sağlanmış, 2 ay sonra bunların %58'i asemptomatik olarak kalmış, %42'si ise tekrar semptom göstermiştir⁷⁰. Kategori II'ye ve IIIA-IIIB' nin yarısına antibiyotik, kategori II'nin yarısı hariç hepsine alfuzosin veya terazosinden oluşan alfa bloker tedavi vererek yapılan 8 aylık bir çalışmada, antibiyotik ve alfa bloker kombinasyonunda klinik semptomatik tekrarlama kategori II'de daha az bulunmuştur. Bir ay tedavi sonunda kategori II'de %40, IIIA'da %47, IIIB'de %58 düzelmeye saptanmıştır⁷¹. Alfa blokerlerin gerçek etkinliği gösterecek plaseboyla karşılaştırmalı geniş faz III çalışmaları yoktur.

Antiinflamatuvar ajanlar ve immünmodülatörler: Kategori III KPAS'de prostatik inflamasyon vardır. İnflamatuvar prostatit IIIA'da semende ve EPS'de sitokin seviyeleri artmıştır^{58,72,73}. Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, steroidler ve immünsupresifler teorik olarak prostat içindeki inflamatuvar parametreleri düzeltir ve semptomlarda düzelmeye sağlar. Nimesulid, ketoprofen, siklooksijenaz inhibitörü rofecoxib KPAS'de faydalıdır fakat çok az hasta tam şifa bulur. İnterstisyel sistitle benzer özelliğinden dolayı pentosan polisülfat (antiinflamatuvar, glikozaminoglikan) denenmiş, 32 hastaya verilmiş, 6 ay sonra %40 düzelmeye görülmüştür⁷⁴. Çeşitli antiinflamatuvar ajanlar, immünmodülatörler ve sitokin inhibitörleri KP

sendromunda kullanılabilecek potansiyel ilaçlardır fakat klinik etkinlikleri prospektif klinik çalışmalarla belirlenmek zorundadır.

Çizgili kas gevşeticiler: KPAS, perinede ve pelvik tabanda düz ve çizgili kasta nöromuskuler düzensizliğe bağlı bir fenomendir. Alfa blokerler düz kasları gevşetirken çizgili kas gevşeticileri eklenirse ilave medikal ve fizik tedavi sağlayacağı savunulmuştur⁵⁸. Baklofen (çizgili kas gevşeticisi) ile kategori IIIB'de %37 semptomatik rahatlama gösterilmiştir.

Hormon tedavisi: Prostat büyümesi ve fonksiyonu başta androjenler olmak üzere lokal hormonal çevreden etkilenir. Teorik olarak antiandrojenler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri dahil, prostatik glandüler dokuda gerileme, özellikle yaşlı ve BPH veya prostatiti olanlarda işeme parametrelerinde düzelme ve intraprostatik duktal reflüde azalma sağlarlar. 1996 yılında KP veya prostatodinili 4 hastada finasteridin semptomlarda potansiyel düzeltici etkisi gözlenmiştir. Kronik prostatitli 41 hastanın 1 yıl plasebo (%25, 10 hasta) ve finasterid ile (%75, 31 hasta) tedavi edildiği çalışmada finasterid grubunda, BPH ve prostatit semptom skorunda düzelme sağlanırken, ağrı skorunda fark bulunmamıştır⁷⁵.

Fitoterapötik ajanlar: İn vitro araştırmalarda 5 alfa redüktaz, alfa adrenerjik bloker aktivitesi gösteren, mesane kontraktilesini etkileyen ve antiinflamatuvar özellikli birçok bitki ekstresi gösterilmiştir.⁶⁰ Klinik çalışmalarda iki fitoterapötik ajan denenmiştir: Cernilton (arı polen ekstresi) ve Quercetin (doğal bir flavonoid). Bir aylık quercetin tedavisiyle %25 semptom skoru düzelmesi sağlanırken, plaseboda bu oran %20 olarak bulunmuştur. Cernilton ile ağrı ve depolama fazı semptomlarda %50'den fazla düzelme görülmüştür^{76,77}.

Allopurinol: Persson ve Ronquist idrarın prostat kanallarına reflüsünün pürin ve primidin metabolitlerinin prostatik kanallarda yoğunlaşmasını arttırdığı ve inflamasyona neden olduğu teorisini kurdular⁷⁸. Bundan yola çıkılarak, metabolitleri azaltan allopurinol ile yapılan klinik çalışma verileri çelişkili bulunmuştur⁷⁹.

Fizik tedavi:

1. Prostatik masaj: 20. yüzyılın başından beri prostatit için ana tedavi şekli olmuştur. Meares ve Stamey'in 1968'deki bilimsel yaklaşımı ile bu durum tersine dönmüştür. Ancak standart medikal tedavilerin etkisiz kaldığı dirençli KP semptomları olan hastalarda hala popülaritesini korumaktadır. Teorik olarak; tıkalı prostatik kanalların direnaji, dolaşımın ve antibiyotik girişinin artmasından faydalanılır⁸⁰. Bazı hastalar prostat masajından fayda görürler. Sık ejakülasyon prostat masajıyla aynı fonksiyonu göstererek faydalı olabilir⁸¹.

2. Perineal veya Pelvik Taban Masajı Myofasial Tetik Nokta Gevşetme Tekniği: Kronik prostatitli hastaların çoğunda özellikle de noninflamatuvar kategori veya prostatodini özel bir anatomik bölgede rahatsızlık hissi tanımlanmıştır. Tedavide ısı terapisi, psikoterapi masaj, iskemik kompresyon, germe, anestezi injeksiyonu, akupunktur, elektronöral düzenleme ve ilerleyici gevşeme egzersizleri, yoga, hipnoz gibi beyin-vücut etkileşimleri kullanılır. Yalnızca alternatif tedavilerdir ve plasebo etkileri vardır⁵⁸.

3. Biofeedback: KPAS ile birlikte olan işeme ve ağrı yakınmaları muhtemelen işeme sırasındaki psödodissinerji veya tekrarlayan perineal kas spazmı sonucudur. Biofeedback, bu süreci iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu konuda kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Minimal invazif tedaviler:

1. Balon Dilatasyon: Bu tedavinin etkisi asla kanıtlanamamıştır ve balon dilatasyon klinik pratiğe girmemiştir. Bir çalışmada, 5 hastada prostatik hipertermi ve balon dilatasyonu kombine edilerek, bir hastada belirgin, üç hastada ise kısmi düzelme sağlandığı bildirilmiştir⁸². Başka bir çalışmada ise balon (radyofrekans enerjisi ile ısıtma) tekniği ile bu fayda gösterilememiştir⁶².

2. Minimal İnvazif Cerrahi: Kronik nonbakteriyel prostatitli hastalara Transurethral Needle Ablation (TUNA) ve neodymium: yttrium-aluminium-garnet (N-YAG) laser ile belirgin fayda sağladığını bildiren çalışmalar vardır⁸³. Ancak kontrollü çalışmalar yoktur.

3. Mikrodalga Hipertermi ve Termoterapi: Mikrodalga işlemi yoluyla prostatın ısıtılmasının inflamatuvar sürecin doğal çözülme süresini kısalttığı, beraberinde kronik inflamasyon alanında fibrozis veya skar oluşumunu hızlandırdığına inanılmaktadır. İlave olarak ısı tedavisi, transüretal mikrodalga termoterapi ile yüksek derecelerde uygulanarak, inflamasyon gösteren prostat glandından gelen ağrı duyusunu taşıyan afferent sinir fibrillerini değiştirebilir (intraprostatik sempatektomi). Prostat glandındaki kültürde üremeyen veya kriptik bakterileri mikrodalga enerjisi öldürebilir. Transrektal mikrodalga hipertermi tedavisi ile %75 semptom düzelmesi sağlandığı bildirilmiştir. Üç aylık tedavi sonucunda %50'den fazla düzelme gösterilmiştir. Isı tedavisi umut verici bir tedavi yaklaşımıdır fakat geniş çaplı çalışmalar yapıncaya kadar, yalnızca dirençli veya aşırı yakınması olanlarda kullanılmalıdır⁵⁸.

4. Cerrahi: Hastaların incelenmesi sırasında özel bir endikasyon bulunmadıkça kronik prostatitli hastaların tedavisinde cerrahi önemli bir rol oynamaz. Bu endikasyonlar sistoskopi veya TRUS ile konur. Üretral darlık olan hastalar cerrahiden fayda görürler. Ürodynamic mesane boynu darlığı saptanarak endoskopik insizyon yapılanların fayda gördüğü bildirilmiştir¹⁰³. Dirençli ve tekrarlayan kategori II için radikal transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) önerilmiştir. Prostat taşı, prostatit için patognomonik olmasa da, taşların bakteri kolonizasyonu ve tedaviye dirençte rol oynadığı bilinmektedir. Radikal TUR-P kategori III KP için önerilmez fakat radikal retropubik prostatektomi yapanlar olmuştur⁵⁸. Halen yeterli sayıda klinik seriler ve uzun süreli takip serileri yoktur. Bu tip cerrahi güncel bilgilerle önerilemez.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2008 ve Mart 2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, total PSA seviyesi 4-10 arası olan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar iki gruba randomize edilerek çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara parmakla rektal muayene, tam idrar tetkiki (TİT), PSA düzeyi ölçümü, iki kap testi (VB3), transrektal ultrason ve transrektal ultrason eşliğinde 12 kadran prostat biyopsisi yapıldı. (Şekil-6)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Prostatit semptomları veya pozitif prostatit hikayesi olması
2. Total PSA değeri <4 veya >10 olması
3. Prostat ile ilgili geçirilmiş cerrahi veya radyoterapi öyküsü olması
4. Parmakla rektal muayenede sertlik veya nodül olması
5. Akut alt üriner sistem enfeksiyonu olması veya son dört hafta içinde üretral kateterizasyon yapılmış olması
6. 5- α redüktaz kullanımı
7. Kinolon grubu antibiyotiklere bilinen aşırı duyarlılık olması

Çalışmaya dahil olan her hastaya hasta bilgilendirme ve onam formu okutularak imzalatıldı.

Hastalar antibiyotik alan (Grup I) ve almayan (Grup II) olmak üzere iki gruba randomize edildi. Her grupta 50 hasta olmak üzere çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Antibiyotik alan gruba 4 hafta Ofloksasin 400mg/gün tedavisi verildi. Her iki gruptaki hastaların 4 hafta sonunda tekrar PSA düzeyleri ölçüldü ve sonrasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonuçları da dahil tüm sonuçlar kaydedildi.

Hastaların serum PSA değerleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) yöntemi (Roche Elecsys 1010/2010-E170) kullanılarak saptandı. Tüm PSA ölçümleri PRM öncesinde yapıldı.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öncesi hastalara kolon temizliği ve antibiyotik profilaksisi verildi. Kolon temizliği biyopsi sabahı rektal lavman (Sodyum dihidrojenfosfat +

disodyum hidrojenfosfat) ve antibiyotik profilaksisi için ofloksasin 400mg/gün biyopsi öncesi günden başlayarak 3 gün süresince verildi.

TRUS kliniğimizde kullanılan Toshiba SSA-550A cihazı ve 6 Mhz 150° endorektal prob (PVT-651 VT) ile yapıldı. TRUS eşliğinde prostat biyopsileri sistematik 12 kadrandan otomatik yaylı biyopsi tabancası ve 18 Gx20cm biyopsi iğnesi ile alındı. Tüm biyopsiler işaretlenerek Hollande solüsyonu ile patolojiye gönderildi.

Patoloji sonuçları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında aynı öğretim üyesi tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sürekli değişkenler için parametrik test varsayımları sağlandığında (Parametrik test) student t testi, sağlanmadığında (nonparametrik test) Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ve çok değişkenli analizler için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiki danışmanlık Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

4.BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 64,34 (41-83) idi. Grup I'deki hastaların ortalama yaşı 64,16 (49-83), grup II'deki hastaların ortalama yaşı 64,52 (41-83) olarak saptandı. (Tablo 5)

	Sayı	Yaş ±SS
Grup I	50	64,16 ±7,71
Grup II	50	64,52 ±8,61
Toplam	100	64,34 ±8,16

Tablo 5: Hastaların dağılımı ve ortalama yaşlar

Grup I ve II arasında yaş, prostat boyutu, başlangıçtaki tPSA değeri, başlangıçtaki PSAD , %fPSA oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)(Tablo 6)

		Ortalama ± SS	P değeri
Prostat Hacmi (PH)	Grup I	53,72 ±17,59	0,619
	Grup II	53,9 ±23,82	
tPSA (ng/ml)	Grup I	6,72 ±1,89	0,909
	Grup II	6,6 ±1,45	
fPSA (ng/ml)	Grup I	1,06 ±0,78	0,268
	Grup II	1,31 ±0,45	
%fPSA	Grup I	24 ±13	0,136
	Grup II	28 ±5	
PSAD	Grup I	0,13 ±0,05	0,725
	Grup II	0,14 ±0,05	

Tablo 6: Grup I ve Grup II'deki hastaların PH, PSA, %fPSA, PSAD değerleri

Grup I'de tPSA değeri antibiyoterapi öncesi ortalama 6,72 ($\pm 1,89$) ng/ml, sonrası 5,01 ($\pm 1,84$) ng/ml olarak saptandı. Grup II'de ise ilk ölçülen tPSA değeri ortalaması 6,6 ($\pm 1,45$) ng/ml, sonra ölçülen tPSA değeri ortalaması 6,36 ($\pm 2,08$) ng/ml idi. Grup I'deki tPSA'daki düşüş istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) iken, grup II'de fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 7,8)

Ayrıca grup I'de antibiyoterapi öncesi saptanan fPSA ortalaması 1,66 ($\pm 1,09$) ng/ml, antibiyoterapi sonrası ortalama 1,06 ($\pm 0,78$) ng/ml idi. Grup II'de ise ilk fPSA değeri 1,34 ($\pm 0,43$) ng/ml, sonrasında fPSA 1,31 ($\pm 0,45$) ng/ml idi. Grup I'de fPSA'daki değişim istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) iken grup II'de fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 7-8)

Grup I'de %fPSA antibiyoterapi öncesi ve sonrası değerler sırası ile 24 ve 28 idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Grup II'de ise değerler 20 ve 21 idi ve fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 7-8)

Grup I'de PSAD antibiyoterapi öncesi 0,13 iken sonrasında 0,10 idi. Grup II'de oranlar 0,14 ve 0,13 olarak saptandı. Grup I'de istatistiksel fark var ($p < 0,05$) iken grup II'de fark saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 7-8)

GRUP I

		Ortalama \pm SS	P değeri
tPSA (ng/ml)	Antibiyotik öncesi	6,72 \pm 1,89	0,000*
	Antibiyotik sonrası	5,01 \pm 1,84	
fPSA (ng/ml)	Antibiyotik öncesi	1,66 \pm 1,09	0,000*
	Antibiyotik sonrası	1,06 \pm 0,78	
%fPSA	Antibiyotik öncesi	24 \pm 0,13	0,169
	Antibiyotik sonrası	28 \pm 0,62	
PSAD	Antibiyotik öncesi	0,13 \pm 0,05	0,000*
	Antibiyotik sonrası	0,10 \pm 0,04	

Tablo 7: Grup I'de antibiyotik öncesi ve sonrası PSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerleri ve karşılaştırması

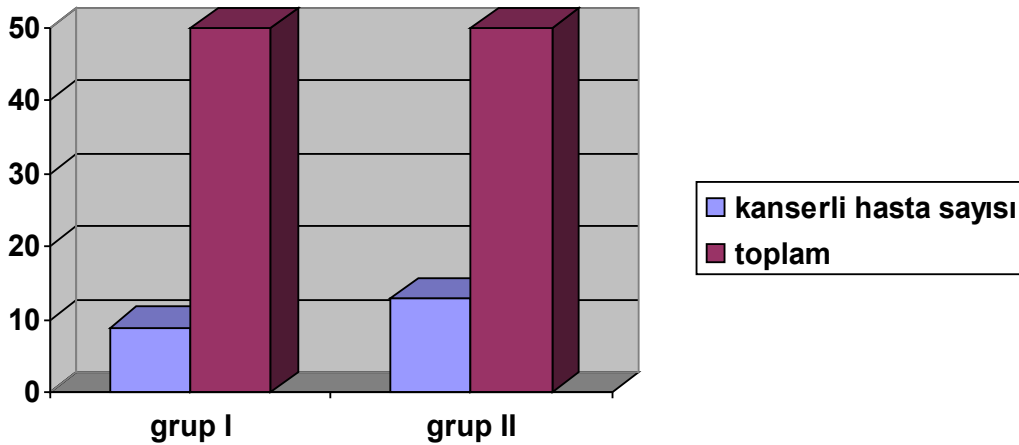
GRUP II

		Ortalama \pm SS	P değeri
tPSA (ng/ml)	İlk değer	6,60 \pm 1,45	0,299
	Son değer	6,36 \pm 2,08	
fPSA (ng/ml)	İlk değer	1,34 \pm 0,43	0,284
	Son değer	1,31 \pm 0,45	
%fPSA	İlk değer	20 \pm 0,05	0,304
	Son değer	21 \pm 0,06	
PSAD	İlk değer	0,14 \pm 0,05	0,409
	Son değer	0,13 \pm 0,06	

Tablo 8: Grup II'de ilk ve son ölçülen PSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerleri ve karşılaştırılması

Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam 22 hastada (%22) prostat adenokarsinomu saptandı. Bu hastaların 9'u (%9) Grup I'de, 13'ü (%13) Grup II'de idi. (Tablo 9)

Kanser saptanan 22 hasta ile saptanmayan 78 hastanın tedavi öncesi parametreleri karşılaştırıldığında yaş, prostat hacmi, PSA, %fPSA ve PSAD değerlerinde fark saptanmazken fPSA değerinde anlamlı fark saptandı. (Tablo 10)



Tablo 9: Kanser saptanan hastaların dağılımı

	Kanser saptananlar	Kanser saptanmayanlar	P değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş	66,36 ±6,80	63,77 ±8,42	0,188
tPSA (ng/ml)	6,28 ±1,85	6,77 ±1,63	0,231
fPSA (ng/ml)	1,16 ±0,36	1,59 ±0,91	0,034*
%fPSA	19 ±6,57	23 ±11,38	0,111
PSAD	0,14 ±0,07	0,10 ±0,05	0,577
PH	49,81 ±18,88	54,93 ±21,33	0,311

Tablo 10: Tüm hastalarda ilk parametrelere göre kanserli ve kansersiz hastaların karşılaştırılması

Yaşa göre PSA değerleri göz önüne alındığında Grup I'de 12 hastada, Grup II'de 6 hastada PSA değerleri sınır değerlerin altında saptandı. Grup I'de antibiyoterapi sonrası PSA değeri yaşa göre PSA değerinin altında saptanan 12 hastanın sadece birinde (%0,08) VB3 testi pozitif idi ve 1 tanesinin (% 0,8) patolojisinde kanser var idi. Grup II'de son PSA değeri sınırın altında saptanan 6 hastanın birinde (%16) kanser saptandı. Bu iki grup arasında kanser sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,370$). Grup I ve II arasında PSA değeri yaşa göre PSA değerinin altına inen hasta sayısı açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0,503$).

Her iki grupta da kanser saptanan ve saptanmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,356$)

Grup II'de kanser saptanan 13 hasta ile saptanmayan 37 hasta arasında ilk ve son saptanan PSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Grup I'de ise kanser saptanan 9 hasta ile saptanmayan 41 hasta arasında antibiyoterapi öncesi ve sonrası değerlerdeki değişim açısından tPSA ve PSAD'de anlamlı fark saptandı. (Tablo 11)

	Ortalama \pm SS		P değeri
	Kanser saptananlar	Kanser saptanmayanlar	
tPSA (ng/ml)	-0,44 \pm 1,64	-1,99 \pm 2,35	0,028*
fPSA (ng/ml)	-0,24 \pm 0,31	-0,67 \pm 0,96	0,160
%fPSA	-0,03 \pm 0,04	0,05 \pm 0,57	0,357
PSAD	-0,01 \pm 0,03	-0,04 \pm 0,05	0,025*

Tablo 11: Grup I'de antibiyoterapi öncesi ve sonrası tPSA, fPSA, %fPSA ve PSAD değerlerindeki değişimin kanserli ve kansersiz hastalarda karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Prostat kanserinin en önemli ve yaygın kullanılan belirteci olan PSA'nın düzeyi kanser dışı durumlarda da yükselebilmektedir^{15,17,18,19,20}. Bu değişkenlik klinikte yapılan gereksiz prostat biyopsileri ile sonuçlanmaktadır. Bu sebeple PSA yanında PSAV, PSAD, %fPSA gibi parametreler de gereksiz biyopsi yapılmasını önlemek için kullanılmaktadır⁸⁴. PSA 4 ila 10 ng/ml arasında iken biyopsi sonucu kanser gelme riski yaklaşık %20'dir⁷. PRM'si kuşkulu olan hastalara ek tetkike bakmaksızın prostat biyopsisi yapılmalıdır³⁵. PRM'si normal ve PSA değeri 4 ila 10 ng/ml arasında yani gri zonda olan hastalarda yüksek oranda gereksiz prostat biyopsisi yapılması günümüz şartlarında aşılış bir sorun değildir. Tezimizin ana amacı bu kategorideki hastalarda antibiyotik kullanımının PSA düzeyinin sınır değerin altına düşmesine etkisini ve gereksiz prostat biyopsisi yapılmasını önleyip önleyemediğini analiz etmektir. Çalışmamızın şimdiye kadar yapılan çalışmalardan farkı kontrol grubunun olmasıdır.

Prostatın inflamasyonunun PSA yüksekliğine neden olduğuna dair birçok çalışma vardır^{85,86,87}. Carver ve arkadaşları randomize seçtikleri 300 hastada %32 oranında NIH tip IV kronik prostatit saptamışlar⁸⁸. Anım ve arkadaşları PSA seviyeleri yüksek 331 hastayı değerlendirdiklerinde %40 hastada subklinik prostatit olduğunu göstermişlerdir⁸⁹. Prostatdaki inflamasyonu biyopsi, TURP, otopsi serilerinde değerlendiren çalışmalarda inflamasyon prevalansı %5-98 arasında yayınlanmıştır⁹⁰. Aynı zamanda prostatik inflamasyon ile PSA yüksekliği arasında bağlantı olmadığını savunan araştırmalar da bulunmaktadır^{6,17,91,92}. Günümüzde yeni PSA yüksekliği tespit edilen hastalara subklinik prostatit düşünülerek antibiyotik reçete edilmektedir^{87,93,94}. Bazı araştırmacılar EPS ve VB3 testlerinin yapılarak antibiyotik kullanılmasını önermişlerdir⁸⁷. Biz çalışmamızda hasta grubumuzun %8'inde VB3 testini pozitif saptadık ve çalışma parametreleri ile ilişki saptayamadık.

Çeşitli çalışmalarda antibiyotik tedavisi sonrası serum PSA seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir^{85,86,87,94}. Ancak bu düşüşün hangi mekanizma ile olduğu net değildir. Baltacı ve arkadaşlarının PSA düzeyi 4 ila 10 ng/ml arasında olan asemptomatik 100 hastaya 20 gün ofloksasin 400mg verdiği çalışmada PSA düzeyi %7,15 düşmüştür⁹⁴. Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA seviyesi yüksek 65 erkek 4 hafta süreyle 300mg levofloksasin kullanmış ve ortalama PSA 11,49 ng/ml'den 10,24 ng/ml'e düşmüştür⁹⁵. Kaygısız ve arkadaşlarının çalışmasında PSA 4 ila 10 ng/ml arası olan asemptomatik hastalara 3 hafta 400mg ofloksasin tedavisi verilmiştir. Antibiyoterapi sonrası ortalama PSA 6,53

ng/ml'den 4,76 ng/ml'ye düşmüştür⁸⁷. Schaeffer ve arkadaşları kronik bakteriyel prostatit tespit ettikleri 377 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Bir grubu levofloksasin diğer grubu siprofloksasin ile 4 hafta tedavi etmişlerdir. PSA seviyesi 4'ün üzerinde olan hastaları ayrıca değerlendirmişlerdir. Levofloksasin PSA'yı 7,88 ng/ml'den 5,07 ng/ml'ye, siprofloksasin 8,76 ng/ml'den 5,63 ng/ml'ye düşürmüştür. Bu iki grup arasında fark saptanmamıştır⁸⁶. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik prostatit tanısı almış 228 hasta 4 hafta siprofloksasin ile tedavi edilmiştir. Serum PSA 3,51 ng/ml'den 2,75 ng/ml'ye düşmüştür⁹⁶.

Prostatta en iyi konsantre olan grup kinolonlardır. Birçok çalışma incelendiğinde hemen hemen tüm çalışmalarda kinolon grubu antibiyotiklerin kullanıldığı ve sürenin 20 ila 28 gün arasında değiştiği göze çarpmaktadır. Buna paralel olarak biz de çalışmamızda 28 gün tek doz 400mg ofloksasin tercih ettik. Tek doz tercihimizin nedeni hasta konforu idi. Ofloksasin tercihinin sebebi ise ülkemizde siprofloksasin direncinin %19-46 düzeyinde olmasıdır⁹⁷.

Oranı değişmekle birlikte tüm çalışmalarda PSA düzeyinde bir düşüş olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımı sonrası ortalama PSA 6,72 ng/ml'den 5,01 ng/ml'e düştü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ve grup II'den farklı idi.

Serretta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA seviyesi >4 ng/ml olan ve PRM'si normal olan 99 hastaya 3 hafta süresince siprofloksasin tedavisi verilmiştir. 59 hastanın (%59,6) PSA seviyesi düşmüştür. PSA seviyesi düşmeyen veya yükselen hastaların yapılan biyopsilerinde %40 oranında kanser saptanmıştır. PSA seviyesi düşenlerde ise % 20 oranında kanser tespit edilmiştir. Bunun yanında yazarlar PSA <10ng/ml ve PSA'daki düşüş %50'den fazla ise kanser saptamamışlardır. Ayrıca PSA düzeyinden bağımsız düşüş %70'den fazla ise kanser saptanmamıştır⁹⁸. Bizim çalışmamızda antibiyotik alan grupta kanser saptanmayan hastalarda tPSA seviyesinin kanserli hastalardan daha fazla düştüğü tespit edildi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,028). Aynı şekilde Baltacı ve arkadaşlarının çalışmasında da bu düşüş anlamlı idi⁹⁴. Ayrıca çalışmamızda grup I'de kanser saptanan 9 hastanın 5'inde PSA seviyesinde azalma var idi, 1'i sabit kaldı ve 3'de PSA düzeyinde artış saptandı. PSA seviyesi düşen 5 hastanın düşüş oranı %0,6 ila %41 arasında idi. Bizim çalışmamızda PSA seviyesi %70'den fazla düşen hasta yoktu. Bunun sebebi çalışmamıza klinik olarak aktif inflamasyonu olan hastaların alınmaması olabilir.

Kaygısız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antibiyoterapi sonrası %fPSA oranının anlamlı olarak arttığı ve 19'dan 22,2'ye çıktığı saptanmıştır⁸⁷. Kobayashi ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik tedavisi sonrası oranın değişmediği görülmüştür⁹⁵. Bizim çalışmamızda oran 24'den 28'e yükseldi ancak anlamlı fark bulunmadı. Baltacı ve arkadaşlarının çalışmasında ise %PSA 'daki değişim kanserli ve kansersiz hastalarda anlamlı olarak farklı saptanmıştır⁹⁴. Bizim çalışmamızdaki oranlar arasında fark saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda PSA seviyesi 4ng/ml'nin üzerinde olan hastaların PSA değerleri antibiyotik tedavisi sonrası 4ng/ml'nin altına düşmez ise biyopsi yapılmıştır. Bülbül ve arkadaşları antibiyoterapi sonrası PSA seviyesi düşmeyen hastalarda %39 oranında kanser saptamışlardır⁹⁹. Guercio ve arkadaşları aynı grupta %26 oranında kanser saptamışlardır¹⁰⁰. Bozeman ve arkadaşlarının çalışmasında 95 hastanın 51'inde PSA 4ng/ml'nin altına gerilememiş ve biyopsi yapmışlardır. 51 hastanın 13'de (%25,5) kanser saptanmıştır. Yazarlar PSA seviyesi 4ng/ml'nin altına düşen 44 hastada kanser olmadığını öngörmüşler ve biyopsi yapmamışlardır¹⁰¹. Aynı zamanda bizim çalışmamız gibi çalışmaya alınan her hastaya biyopsinin yapıldığı çalışmalar da vardır. Baltacı ve arkadaşlarının çalışmasında 100 hastanın 17'sinde PSA 4 ng/ml'nin altına düşmüştür ve bu hastaların 5'inde kanser saptanmıştır⁹⁴. Karazanashvili ve arkadaşları PSA seviyesi 4ng/ml'nin altına düşen 37 hastada kanser saptamamışlardır ancak bu farklı sonuçta sekstant biyopsi yapılmasının da etkisi olabilir⁸⁵. Kaygısız ve arkadaşlarının çalışmasında 48 hastanın 18'inde PSA 4ng/ml'nin altına düşmüştür. Bu 18 hastanın 10'una biyopsi yapılmıştır. 10 kor biyopsi alınmasına rağmen hiçbirinde kanser saptanmamıştır. Ancak kanımızca PSA seviyesinin 4'ün altına düşmesi kanser olmadığını göstermez. Kuvvetle muhtemeldir ki birçok hastada hem kanser hem de inflamasyon aynı anda olabilir. Thompson ve arkadaşlarının çalışmasında PSA seviyesi 4ng/ml'nin altında ve süpheli PRM'si olan 2950 hastada prostat biyopsisi sonucu %15,2 oranında kanser tespit edilmiştir¹⁰². Bizim çalışmamızda grupI'de 12 hastanın PSA seviyesi tedavi sonrası yaşa özgü PSA değerinin altına indi. Bu hastaların 1'inde kanser saptandı. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızdaki kontrol grubunda da 6 hastanın PSA değerlerinde düşüş saptandı. Bu 6 hastanın 1'inde kanser saptandı. Yalnızca antibiyotik alan grup ele alındığında 12 hastada PSA düşüşü ve bunların yalnızca birinde kanser tespit edilmesi anlamlı gibi görünmektedir. Ancak antibiyotik almayan grupta da PSA seviyesi düşen hastalar oldu. İstatistiksel analiz yapıldığında iki grup arasında PSA seviyesi düşen hasta sayısı ve bu hastalarda kanser tespit edilme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmadı. Bazı çalışmalarda antibiyoterapi sonrası tespit edilen PSA düşüşüne dayanılarak ampirik antibiyoterapi önerilmiştir ve bunun nedeni kontrol grubu olmamasıdır.

5. SONUÇ

PSA halen tüm dünyada prostat kanserinde en yaygın kullanılan belirteçtir. Prostat kanseri dışında da bazı durumlarda yükselebildiğinden gereksiz yapılan biyopsilere yol açabilmektedir. Özellikle asemptomatik prostatit olgularında klinik vermeden yükseldiği için birçok klinisyen tarafından ilk PSA yüksekliği tespitinde antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin birçok hastada PSA seviyesini düşürdüğü de aşikârdır. Çalışmamızda antibiyotik kullanımının hastaların %80’de ortalama PSA seviyesini %25 düşürdüğü saptadık. Ancak kontrol grubunda da PSA seviyesi düşen hastalar oldu. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda antibiyotik kullanımının PSA seviyesi 4-10 ng/ml olan hastalarda gereksiz biyopsi yapılmasının önlenmesinde anlamlı katkısı olmadığı kanısına vardık.

Kanımızca gri zondaki asemptomatik hastalarda kanserli hastaların tespiti ve bir algoritma oluşturmak için daha geniş tabanlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Prostat kanserinin en önemli ve yaygın kullanılan tümör belirteci olan PSA'nın düzeyi kanser dışı durumlarda da yükselebilmektedir. Bu değişkenlik klinikte yapılan gereksiz prostat biyopsileri ile sonuçlanmaktadır. PSA seviyesi 4 ila 10 ng/ml arasında ve PMR'si normal olan hastalarda prostat biyopsisi sonucu kanser gelme riski yaklaşık %20 'dir. PRM'si kuşkulu olan hastalara ek tetkike bakmaksızın prostat biyopsisi yapılmalıdır. PRM'si normal ve PSA değeri 4 ila 10 ng/ml arasında yani gri zonda olan hastalarda yüksek oranda gereksiz prostat biyopsisi yapılması günümüz şartlarında aşılması bir sorun değildir. Tezimizin ana amacı bu kategorideki hastalarda antibiyotik kullanımının PSA düzeyini sınır değer altına düşmesine etkisi ve gereksiz prostat biyopsisi yapılmasını önleyip önleyemediğini analiz etmektir.

Ocak 2008 ve Mart 2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, total PSA seviyesi 4-10 ng/ml arası olan ve çalışma kriterlerine uyan 100 hasta iki gruba randomize edilerek çalışmaya dahil edildi. Grup I 50 kişiden oluşuyordu ve ilk değerlendirmeden sonra bu gruba 4 hafta günde tek doz 400mg ofloksasin verildi. Grup II (Kontrol grubu) herhangi bir antibiyotik kullanmadı. Grup I ve II 4 hafta sonunda tekrar değerlendirilerek tüm hastalara TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapıldı. İstatistiksel analiz için Windows için SPSS programı kullanıldı. Parametrik testler için student t test, nonparametrik testler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için kıkare testi kullanıldı.

Grup I'de antibiyoterapi öncesi ve sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde tPSA, fPSA ve PSAD'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. 13'ü grup II, 9'u grup I'de olmak üzere 22 (22%) hastada prostat kanseri saptandı. Kanser saptanan 22 hasta ile saptanmayan 78 hastanın ilk değerlendirmedeki sonuçları karşılaştırıldığında yalnızca fPSA değerinde anlamlı farklılık saptandı. Yaşa göre PSA değerleri göz önüne alındığında grup I'de 12, grup II'de 6 hastanın PSA değeri sınır değerlerin altına düştü. Bu hastalardan her iki grupta da birer tane kanser saptandı. Grup I ve II'de PSA değeri sınır değer altına düşen hasta sayısı ve kanser saptanan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup I'de kanser saptanan ve saptanmayan hastalar arasında antibiyoterapi sonrası değerlerdeki değişim değerlendirildi. Kanser saptanmayan hastalarda tPSA ve PSAD değerlerindeki düşüşte anlamlı fark saptandı. PSA 4 ila 10 ng/ml arası PRM'si normal asemptomatik hastalarda ampirik antibiyotik kullanılmasının gereksiz biyopsi yapılmasına bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Prostat spesifik antijen, antibiyotik, prostat biyopsi

SUMMARY

Multifactorial origin of elevated PSA levels results in a great number of unnecessary prostate biopsies. The possibility of a positive prostate biopsy in a patient with a PSA level between 4 and 10 ng/ml and a normal DRE is 20%. There are many studies in an effort to prevent unnecessary prostate biopsies and use of antibiotics for patients with elevated PSA levels is still controversial. Here in this study we aim to determine the role of antibiotics in preventing unnecessary prostate levels in asymptomatic patients with elevated PSA levels.

Between January 2008 and March 2009, 100 patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml are enrolled in the study. None of the patients had prostatitis symptoms or suspected DRE. All the patients were scheduled for prostate biopsies in 4 weeks and a second PSA level was measured on the day of the biopsy. Fifty patients in group I used daily ofloxacin (400 mg q.q.d.) for 4 weeks. The other 50 patients in the control group (group II) received no medication before the biopsy. The results were evaluated using Student's t test for parametric tests, Mann Whitney U test for nonparametric tests and Chi square test for categorical variables. SPSS for windows was used for statistical analysis.

Overall detection rate of prostatic carcinoma was 22% (9 in group I and 13 in group II). Free PSA (fPSA) level was the only statistically significantly different parameter between carcinoma (+) and carcinoma (-) patients. The mean decrease in total PSA (tPSA), free PSA and PSA density (PSAD) was statistically significant in group I. There was no significant difference between the groups according to the number of carcinoma detected patients or the number of patients with the second PSA level value under the cut-off level. The decrease of tPSA and PSAD in carcinoma (-) patients in group I was statistically significantly different.

According to the data of our study, we concluded that ampicic antibiotic use in asymptomatic patients with a PSA level between 4 and 10 ng/ml and a normal DRE is useless in preventing unnecessary prostate biopsies.

Key Words: Prostate specific antigen, antibiotics, prostate biopsy

KAYNAKLAR

1. Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; **317**: 909.
2. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L. et al. Measurement of prostatespecific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1156.
3. Benson, M. C., Whang, I. S., Olsson, C. A. et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; **147**: 817.
4. Neal, D. E., Jr., Clejan, S., Sarma, D. et al. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992; **20**: 105.
5. Yuan, J. J., Coplen, D. E., Petros, J. A. et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; **147**: 810.
6. Kwak, C., Ku, J. H., Kim, T. et al. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 2003; **62**: 854.
7. Kwiatkowski M, Huber A, Moschopulos M, et al. Prostate cancer screening: results of a prospective trial in Canton Aargau, Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2004 Oct 2;**134**(39-40):580-5.
8. Brooks J.D. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi. İçinden: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, *Campbell Üroloji*, Sekizinci Türkçe Baskı, 2005,1.cilt, p: 63-65
9. Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*, On Yedinci Türkçe Baskı,2009 pp: 11-13
10. Mc Neal ZE. *Zonal Anatomy of the Prostate*. 1969;**2**: 35.
11. Lee F, Torp-Petersen ST, Siders DB, et al. Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Prostatic Carcinoma. *Radiology*. 1989; **170**: 609-615.
12. Alan W. Partin , Ronald Rodriguez. Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi, endokrinolojisi ve fizyolojisi. İçinden: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, *Campbell Üroloji*, Sekizinci Türkçe Baskı, 2005 2.cilt, p: 1279-1280

13. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 1988 Apr;**139**(4):766-72
14. Lilja, H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. *World J Urol* 1993; **11**: 188.
15. Nadler, R. B., Humphrey, P. A., Smith, D. S. et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; **154**: 407.
16. Carter, H. B., Morrell, C. H., Pearson, J. D. et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992; **52**: 3323.
17. Morote, J., Lopez, M., Encabo, G. et al. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol* 2000; **37**: 537.
18. Kirkali, Z., Kirkali, G., Esen, A. Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur Urol* 1995; **27**: 292.
19. Herschman, J. D., Smith, D. S., Catalona, W. J. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; **50**: 239.
20. Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J. et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993; **42**: 276.
21. Batislam, E., Arik, A. I., Karakoc, A. et al. Effect of transurethral indwelling catheter on serum prostate-specific antigen level in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; **49**: 50.
22. Guess, H. A., Heyse, J. F., Gormley, G. J. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; **22**:31.
23. Narayan, P. Neoplasms of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, Tanagho, EA., McAninch, JW., 14. Edition, Connecticut-San Mateo, California Appleton & Lange. 1995: 392-433.
24. Benson, M. C., Olsson, C. A. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994; **74**: 1667.
25. Seaman, E., Whang, M., Olsson, C. A. et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; **20**: 653.

26. Carter, H. B., Pearson, J. D. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; **24**: 333.
27. Brawer, M. K. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin* 1999; **49**: 264.
28. Catalona, WJ., Richie, J. P., deKernion, J. B. et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; **152**: 2031.
29. Catalona WJ. Et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; **279**:1542.
30. Polascik, TJ., Oesterling, JE., Partin, AW. Prostate Specific Antigen: A Decade of Discovery-what We Have Learned and Where We are Going. *J. Urol* 1999; **162**: 293-306.
31. Killian CS, Yang N, Emrich LJ , et al. Prognostic importance of prostate-specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res.* 1985 Feb; **45**(2):886-91.
32. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol.* 1987 Nov; **138**(5):1181-4.
33. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubis prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol.* 1998 Dec; **160**(6 Pt 2):2412-7.
34. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol.* 1999 Mar; **161**(3):835-9.
35. Schröder FH, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Dec 2; **90**(23):1817-23.
36. Presti JC, Kane CJ, Shinohara K, et al. Prostat Neoplazileri . İçinden: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*, On Yedinci Türkçe Baskı, 2009 p: 361-362
37. Carter HB, Hamper UM, Walsh PC, et al. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1989 Oct; **142**(4):1008-10.

38. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1994 Dec; **152**: 2304-7
39. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1991; **324**(17):1156
40. Türkeri L, Tarcan T, Biern T, et al. Correlation of transrectal ultrasonography and core biopsies with pathology results in radical prostatectomy specimens. *Int. J. Urol.* 1996; **3**: 459
41. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al. The 'sextant' protocol for ultrasound guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997;**50**:562
42. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, et al. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J.Urol.* 2000;**164**:393-6
43. Eskew L, et al. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J.Urol.* 1997;**157**:199
44. Stephen JJ, Oder M, Zippe CD. Saturation prostate biopsy with peri prostatic block can be performed in the Office. *J.Urol.* 2002;**168**:2108-2110
45. Fang J, Metter EJ, Landis P , Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002 jun;**59**(6):889-93.
46. RodriguezLV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy : a prospective study review of the literature. *J.Urol.*1998;**160**:2115
47. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosomal instability in human prostate cancer. *Cancer Res.*1994;**54**:3824-3830.
48. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005; **23**(32):8152-60
49. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
50. Estein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). *Stenberg's diagnostic surgical pathology*, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.

51. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology* 1992; **23**(3):273-9.
52. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.
53. Rosai J. Male Reproductive system. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
54. Sobin, L., Wittekind, Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. 2002, New York: Wiley-Liss.
55. European Association of Urology: *EAU Guidelines* 2004.
56. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, et al. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. *Urology* 1998; **51**: 578-84.
57. McNaughton Collins, M., Pontari, M. A., O'Leary, M. P. et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med* 2001; **16**: 656.
58. Nickel, J. C.: Prostatitis and related conditions. In Walsh, P. C., Retik, A. B., Vaughan, E. D., Jr., Wein, A. J., (eds): *Campbell's Urology*, Eight edition, Vol. 1, WB Saunders, 2002, pp: 603-630
59. Meares EM, Stamey TA Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; **5**: 492-518
60. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; **120**: 266-8.
61. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK): *Chronic Prostatitis Workshop*, Bethesda, MD, 7-8, 1995.
62. Nickel, J. C., Nigro, M., Valiquette, L. et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology* 1998; **52**: 797.
63. Moon, T. D. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997; **50**: 543.
64. Nickel, J. C., Downey, J., Johnston, B. et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2001; **165**: 1539

65. Galley, H. F., Nelson, S. J., Dubbels, A. M. et al. Effect of ciprofloxacin on the accumulation of interleukin-6, interleukin-8, and nitrite from a human endothelial cell model of sepsis. *Crit Care Med* 1997; **25**: 1392.
66. Bjerklund Johansen, T. E., Gruneberg, R. N., Guibert, J. et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998; **34**: 457.
67. Barbalias, G. A. Prostatodynia or painful male urethral syndrome? *Urology* 1990; **36**: 146.
68. Barbalias, G. A., Meares, E. M., Jr., Sant, G. R. Prostatodynia: clinical and urodynamic characteristics. *J Urol* 1983; **130**: 514.
69. De la Rosette, J. J., Karthaus, H. F., van Kerrebroeck, P. E. et al. Research in 'prostatitis syndromes': the use of alfuzosin (a new alpha 1-receptor-blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities. *Eur Urol* 1992; **22**: 222.
70. Neal, D. E., Jr., Moon, T. D. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology* 1994; **43**: 460.
71. Barbalias, G. A., Nikiforidis, G., Liatsikos, E. N. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998; **159**: 883.
72. Nadler, R. B., Koch, A. E., Calhoun, E. A. et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000; **164**: 214.
73. Alexander, R. B., Ponniah, S., Hasday, J. et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998; **52**: 744.
74. Nickel, J. C., Johnston, B., Downey, J. et al. Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIA): a prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000; **56**: 413.
75. Leskinen, M., Lukkarinen, O., Marttila, T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 1999; **53**: 502.
76. Rugendorff, E. W., Weidner, W., Ebeling, L. et al. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol* 1993; **71**:433.

77. Shoskes, D. A., Zeitlin, S. I., Shahed, A. et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999; **54**: 960.
78. Persson, B. E., Ronquist, G., Ekblom, M. Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol* 1996; **155**: 961.
79. Nickel, J. C., Siemens, D. R., Lundie, M. J. Allopurinol for prostatitis: where is the evidence? *Lancet* 1996; **347**: 1711.
80. Hennenfent, B. R., Feliciano, A. E. Changes in white blood cell counts in men undergoing thrice-weekly prostatic massage, microbial diagnosis and antimicrobial therapy for genitourinary complaints. *Br J Urol* 1998; **81**: 370.
81. Yavascaoglu, I., Oktay, B., Simsek, U. et al. Role of ejaculation in the treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1999; **6**: 130.
82. Suzuki, T., Kurokawa, K., Suzuki, K. et al. Transurethral balloon laser hyperthermia for chronic non-bacterial prostatitis: a clinical trial. *Int J Urol* 1995; **2**: 29.
83. Serel, T. A., Kosar, A., Ozturk, A. et al. Treatment with neodymium: YAG laser in patients with chronic prostatitis: a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 1997; **29**:53.
84. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004 Feb;**63**(2):316-20.
85. Karazanashvili G and Managadze L. Prostatespecific antigen (PSA) 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 results of digital rectal examination. *Eur Urol* 2001; **39**: 538.
86. Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM and Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005; **174**: 161.
87. Kaygisiz O, Ugurlu O, Kosan M, et al. 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* 2006; **9**: 235.
88. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, et al. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2003 Feb;**169**(2):589-91.
89. Anim JT, Kehinde EO, Sheikh MA, et al. Serum prostate-specific antigen levels in Middle Eastern men with subclinical prostatitis. *Med Princ Pract*. 2007;**16**(1):53-8

90. Ozden C, Ozdal OL, Guzel O, et al. The correlation between serum prostate specific antigen levels and asymptomatic inflammatory prostatitis. *Int Urol Nephrol*. 2007;**39**(3):859-63
91. Tchetgen, M. B., Oesterling, J. E.. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; **24**: 283.
92. Hoekx, L., Jeuris, W., Van Marck, E. et al. Elevated serum prostate specific antigen (PSA) related to asymptomatic prostatic inflammation. *Acta Urol Belg*, **66**: 1, 1998
93. Scardino PT. The responsible use of antibiotics for an elevated PSA level. *Nat Clin Pract Urol* 2007; **4**: 1.
94. Baltaci S, Süer E, Haliloğlu AH., et al. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol*. 2009 Jan;**181**(1):128-32.
95. Kobayashi M, Nukui A and 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* 2008; **80**: 186.
96. Wang W, Hu WL, Yang H, et al. Effects of antibiotic and anti-inflammatory treatment on serum PSA and free PSA levels in patients with chronic prostatitis IIIA. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006 Sep; **12**(9):787-90
97. Yulugkural Z, Mutlu B . İdrar kültürlerinden izole edilen E.coli suşlarının sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Trakya Ü Tıp Fak Dergisi* 2007. Cilt**24**, sayı 1;6-11
98. Serretta V, Catanese A, Daricello G, et al. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;**11**(2):148-52
99. Bulbul MA, Wazzan W, Hijaz A, et al. 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* 2002;**50**(1-2):23-5
100. Guercio S, Terrone C, Tarabuzzi R, et al. PSA decrease after levofloxacin therapy in patients with histological prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*.2004;**76**(4):154-8
101. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA and Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002; 167: 1723.
102. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2239.

103. Kaplan, S. A., Te, A. E., Jacobs, B. Z. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol* 1994; **152**: 2063.