



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN
PROSTAT BİYOPSİSİ PROFİLAKSİSİNDE FARKLI ANTİBİYOTİK
KULLANIMININ ENFEKSİYON PARAMETRELERİ VE DİĞER
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdem AKTAŞ

Antalya, 2024



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

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN
PROSTAT BİYOPSİSİ PROFİLAKSİSİNDE FARKLI ANTİBİYOTİK
KULLANIMININ ENFEKSİYON PARAMETRELERİ VE DİĞER
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdem AKTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Başta tez hazırlama sürecim de dahil olmak üzere asistanlığım boyunca hem tıp hem de hayata dair bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL'a

Kişiliği ve bilgisiyle bana uzmanlık vizyonu katan emekli bölüm başkanımız Prof. Dr. Erol GÜNTEKİN ve kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet DANIŞMAN'a, başta Androloji alanında deneyimlerinden hep faydalandığım Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA'ya, tecrübesi ve bilgisi ile iyi bir cerrah olabilmem için beni sürekli ileri iten, emeği paha biçilemez Prof. Dr. Ömer KUTLU'ya, güvenini ve desteğini hep aldığım, elinden birçok cerrahiyi öğrendiğim Doç. Dr. Murat UÇAR'a, zor zamanlarda yanımda olan, omuz veren Dr. Öğr. Üy. Ahmet Ender CAYLAN'a,

Asistanlık boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan abilerim ve kardeşlerime,

Bu çalışmamın şekillenmesinde katkı ve desteklerinden dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cumhuri İbrahim BAŞSORGUN'a ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Dilara İNAN'a

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Yasemin ŞENGÜDEN, Fatmagül TOPÇU, Derya FİLİZ, Mihriban KISAARSLAN, Hüseyin DURGUN, Hülya UÇAR, Bahadır BARDAK, Beşir ERİŞ, Bilal KILINÇ, Murat HAZİR'a ve adını sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

En önemlisi bugünlere gelebilmemde yoğun emekleri olan, her başarımda sabır, sevgi ve desteklerini gördüğüm, her kararında arkamda olduklarını bildiğim biricik annem Nurhayat AKTAŞ ve babam Hasan AKTAŞ'a,

Tanıştığımız ilk günden beri hep yanımda olan, hayatı beraber keşfettiğim, güvenini ve desteğini hiç esirgemeyen kıymetli eşim Emine Hazal AKTAŞ'a,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Erdem AKTAŞ

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PROSTAT	3
2.1.1 Prostat Anatomisi	3
2.1.2 Prostat Fizyolojisi	4
2.1.3 Prostat Embriyolojisi	5
2.1.4 Prostat Histolojisi.....	5
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	6
2.2.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.2.2 Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	7
2.2.3 Prostat Kanseri Tarama ve Tanısal Değerlendirme	9
2.2.4 Prostat Kanseri Evreleme ve Prognostik Faktörler.....	15
2.3. PROSTAT BİYOPSİSİ	18
2.3.1. Biyopsi Öncesi Hazırlık ve Antibiyotik Profilaksisi:	19
2.3.2. Biyopsi Komplikasyonları ve Sepsis:	24
2.3.3. Enfektif Komplikasyonlara Yaklaşım.....	27
2.3.4. Enfektif Parametreler ve Klinik Kullanımları	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. HASTA HAZIRLIĞI VE BİYOPSİ PROTOKOLÜ	33
3.2. ANTİBİYOTİK REJİMLERİ	34
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEME.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	63
7. ÖZET	65
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFS	Anterior fibromusküler stroma
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
BPH	Benign prostat hiperplazisi
CRP	C-Reaktif Protein
dNLR	Derive Nötrofil-Lenfosit Oranı
E.Coli	Escherischa Coli
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
EKG	Elektrokardiyogram
FDA	Amerikan İlaç Dairesi
FM-C	Fosfomisin Kalsiyum
FM-T	Fosfomisin Trometamol
fPSA	Serbest PSA
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LE	Lökosit Esteraz
MDR	Multi ilaç dirençli
MpMRI	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
PB	Prostat Biyopsisi
PCa	Prostat Kanseri
PCT	Prokalsitonin
PIRADS	Prostat Görüntülemesi Raporlama ve Dökümantasyon Skorlama sistemi
PRM	Prostata Rektal Muayene
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSA-D	PSA Yoğunluğu
PSA-DT	PSA İkilenme Hızı
PSAV	PSA artış hızı
PZ	Periferik zon
SIRS	Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu

SOFA	Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SZ	Santral zon
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TRUS-B	Transrektal ultrasonografi eşlikli prostat biyopsisi
TZ	Transizyonel zon
XDR	Geniş ilaç dirençli



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

SAYFA

ŞEKİL 2.1: MCNEAL TARAFINDAN TANIMLANMIŞ OLAN ZONAL PROSTAT ANATOMİSİ	4
ŞEKİL 2.2: NORMAL PROSTAT DOKUSUNUN HİSTOLOJİK YAPILANMASI.....	6
ŞEKİL 2.3: PROSTAT KANSERİ PATOLOJİK İNCELEMESİ; İYİ DİFERANSİYE, GLANDLAR OLUŞTURAN PROSTAT TÜMÖRÜ (SOL ALT,DÜZ ÇİZGİLİ ÇEMBER) VE KÖTÜ DİFERANSİYE, GLAND FORMASYONUNU KAYBETMİŞ, KRİBRİFORM PATERNLİ PROSTAT TÜMÖRÜ (SAĞ ÜST, KESİK ÇİZGİLİ ÇEMBER).....	7
ŞEKİL 2.4: PROSTATİK ADENOKANSER HİSTOLOJİK SINIFLAMASI: ORİJİNAL (SOL) VE 2015 ISUP'A GÖRE GLEASON (SAĞ) ŞEMATİK DİYAGRAMI.....	17
ŞEKİL 4.1: CRP VE PCT İÇİN PARAMETRE DÜZEYİ İLE ENFEKSİYON İLİŞKİSİ.....	39
ŞEKİL 4.2: CRP İÇİN ROC EĞRİSİ.....	40
ŞEKİL 4.3: PCT İÇİN ROC EĞRİSİ.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO

SAYFA

TABLO 2.1: YAŞA ÖZGÜ PSA DEĞERLERİ (EAU 2022)	11
TABLO 2.2: PROSTAT GÖRÜNTÜLEMESİ RAPORLAMA VE DÖKÜMANTASYON (PIRADS) SKORLAMA SİSTEMİ (V2.1) KATEGORİLERİ	15
TABLO 2.3: PROSTAT KANSERİ TNM SINIFLAMASI, EAU 2022	16
TABLO 2.4: ULUSLARARASI ÜROLOJİK PATOLOJİ DERNEĞİ 2014 DERECE SİSTEMİ, EAU 2022	18
TABLO 2.5: LOKALİZE VE LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİNDE BİYOKİMYASAL NÜKS EAU RİSK GRUPLARI (EAU 2022)	18
TABLO 2.6: AUA PROSTAT BİYOPSİSİ RİSK FAKTÖRLERİ	21
TABLO 2.7: TRUS EŞLİKLİ BİYOPSİ SONRASI OLASI KOMPLİKASYONLAR (EAU 2022)	24
TABLO 2.8: SOFA SKORU (77)	26
TABLO 2.9: QSOFA SKORU (77)	26
TABLO 4.1: HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ	36
TABLO 4.2: ENFEKTİF PARAMETRELERİN ORTALAMA DEĞERLERİ ...	36
TABLO 4.3: ENFEKSİYON GEÇİREN VE GEÇİRMİYEN HASTALARIN KIYASLAMASI	37
TABLO 4.4: ENFEKSİYON GEÇİREN HASTALARIN ENFEKTİF PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ	39
TABLO 4.5: CRP İÇİN TANI GÜCÜ DEĞERLENDİRİMESİ	40
TABLO 4.6: PCT İÇİN TANI GÜCÜ DEĞERLENDİRMESİ	41
TABLO 4.7: ENFEKSİYON GEÇİREN HASTALARIN AYRINTILI ANALİZİ	42
TABLO 4.8: KİNOLON DİRENCİNE GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	44
TABLO 4.9: KİNOLON VEYA FOSFOMİSİN KULLANAN HASTALARIN ENFEKTİF PARAMETRELERİ	45

TABLO 4.10: KİNOLON VEYA FOSFOMİSİN KULLANAN HASTALARIN	
ENFEKTİF PARAMETRELERİ-2	46
TABLO 4.11: KİNOLON VEYA FOSFOMİSİN KULLANAN HASTALARIN	
ENFEKTİF PARAMETRELERİ-3	47
TABLO 4.12: PCT DEĞERLERİNE GÖRE HASTA DEĞERLENDİRİLMESİ	
.....	48
TABLO 4.13: PCT DEĞERLERİNE GÖRE DİĞER ENFEKTİF	
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
TABLO 4.14: PATOLOJİ SONUÇLARINA GÖRE HASTA	
DEĞERLENDİRİLMESİ	50
TABLO 4.15: PSA SONUÇLARINA GÖRE HASTALARIN	
DEĞERLENDİRİLMESİ	52
TABLO 4.16: PSA SONUÇLARINA GÖRE ENFEKTİF PARAMETRELER..	53
TABLO 4.17: PSA SONUÇLARINA GÖRE ENFEKTİF PARAMETRELER-2	
.....	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PCa), Dünya Sağlık Örgütü'nün, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2023 verilerine göre dünyada her yıl 1.467.854 yeni vaka ile tüm kanser vakaları arasında 4. sırada yer alırken, kansere bağlı ölümlerde her yıl 397.430 ölüm ile 8. sırada yer almaktadır. Bu verilere göre en sık PCa'ya rastlanan bölge Avrupa kıtası olarak saptanmıştır. Aynı kurumun Türkiye'yi kapsayan verilerine göre erkeklerde %13'lük pay ile en sık karşılaşılan 2. kanser tipi PCa olup kansere bağlı ölümlerde tüm popülasyonda 7. sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan klinik istatistik çalışmalarının sonuçlarına göre ise ülke çapında erkeklerde %29'luk pay ile en sık yeni tanı konan kanser olurken, kansere bağlı ölümlerde %11'lik pay ile akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (1,2).

PCa'nın erken tanı ve tedavisi bu nedenle erkek popülasyonda ciddi önem taşımaktadır. Tarama için günümüzde ön planda yaş, etnik köken ve aile hikayesi temelli bir program uygulanmakta olup serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyesi, Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve Multi-Parametrik Manyetik Rezonans Görüntülemelerine (MpMRI) bağlı incelemeler kullanılmaktadır. Tanı için ise yeni yöntemler güncel pratiğimize günden güne daha çok yerleşmekte olsa da transrektal yolla yapılan ultrasonografi ile prostat biyopsisi (TRUS-B) hala en sık tercih edilen standart yöntemdir (3).

Transperineal yol ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hedefli biyopsilerin günlük pratiğe girmesi ile rektal floradan uzaklaşılması ve biyopsi kor sayısının azalması sonucu daha az komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Ancak hem yüksek maliyetleri hem de daha zor uygulanır olmaları transrektal yolun daha sık kullanımı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle TRUS-B uygulaması sonrası daha sık komplikasyonlar ile karşılaşılabilceğini öngörmek yanlış olmaz. Bu komplikasyonlar arasında rektal kanama, hematospermi, üriner retansiyon, vazovagal senkop ve postop ağrılar gibi non-enfektif komplikasyonlar olabileceği gibi daha endişe verici üriner sistem enfeksiyonları, abse, prostatit, epididimit ve sepsis gibi komplikasyonlar da görülebilir (4,5).

Biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlar %0.1 ile %7 arasında değişen sıklıklarda görülebilmektedir. Bunlardan en hayati tehdit oluşturabilecek olan sepsis ise %0.3-3 arası görülmektedir. Oran olarak az görünse de yılda yapılan biyopsi sayısı göz önüne alınırsa enfeksiyon geçiren hastaların tedavisi sağlık sistemi üzerinde oldukça fazla yük oluşturacaktır. Bu nedenle, biyopsi sonrası gelişebilecek enfektif komplikasyonların önüne geçebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Biyopsi sonrası gelişen enfeksiyon ve sepsis, özellikle kinolon dirençli genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Escherichia Koli (E.Coli) suşlarından kaynaklandığı saptanmıştır (6). Güvenli bir biyopsi prosedürü için mutlak gerekli olanlar; uygun antibiyotik ile profilaksi, povidin iyodür ile rektal temizlik ve mümkün oldukça alınan biyopsi sayısını azaltmak olarak sayılabilir (7).

Transrektal yolla yapılan biyopsilerde enfektif komplikasyonları önlemekte farklı antibiyoterapiler önerilmektedir. Avrupa Birliği sınırlarında artan direnç vakaları nedeni kinolonların kullanımı sınırlandırılmış olsa da ülkemizde TRUS-B profilaksisinde halen geçerli bir profilaksi rejimidir (8). Yapılan çalışmalarda fosfomisin de diğer antibiyotik rejimlerine eşdeğer etkinlikte olduğu bulunmuştur. Profilakside bunların dışında, rektal sürüntü kültürleri ile belirlenen duyarlı antibiyotiklerin kullanımı veya kombine antibiyotik rejimlerinin kullanımı önerilmektedir (9,10).

Bu bilgilerin ışığında prostat biyopsisi alınan hastaların biyopsi sonrası değerlendirilmesinde kimi enfektif parametrelerin kontrolü ile komplikasyonların gelişmeden enfeksiyonların öngörülebileceği bildirilmiştir (5). Kliniğimizde, bilinen antibiyotik alerjisi veya daha önce antibiyotik kullanım öyküsü bildirmemiş hastalarda, rutin profilakside fosfomisin veya kinolonlar kullanılmaktadır. Hem Avrupa Üroloji Derneği (EAU) hem de randomize kontrollü çalışmaların önerileri günlük pratiğimize uyarlanmıştır.

Bu çalışmamızda transrektal yolla biyopsi alınan hastalarda antibiyotik rejimlerine göre biyopsi öncesi ve sonrası yapılmış taramalarda, enfektif parametrelerin hastaların cerrahi sonrası komplikasyonlarını öngörmede, bu komplikasyonların erken tanı ve tedavisinde olası yerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PROSTAT

2.1.1 Prostat Anatomisi

Prostat, erkek reproduktif sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Normal prostat ortalama 2.5 cm uzunluğunda ve yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Prostat bezi pelvik diyafram ve periton boşluğu arasında, simfizis pubisin posteriorunda yerleşimlidir. Aynı zamanda mesanenin inferiorunda ve rektumun anteriorunda pozisyon alır ve bu sayede parmakla muayenesi mümkün olur. Tabanı mesaneye oturan konik yapısı sayesinde mesaneden ayrılan proksimal üretrayı çevreler ve prostat apeksi bulber üretraya doğru daralarak devam eder. Apeks, ürogenital diyaframın superior duvarına oturur ve levator ani kaslarının medial yüzleri ile temas halindedir. Posterior duvarı üçgen şekilli olarak rektum anterior duvarının üzerindedir. İnferolateral duvarları, anterior duvara katılarak levator ani fasyasına komşudur (11).

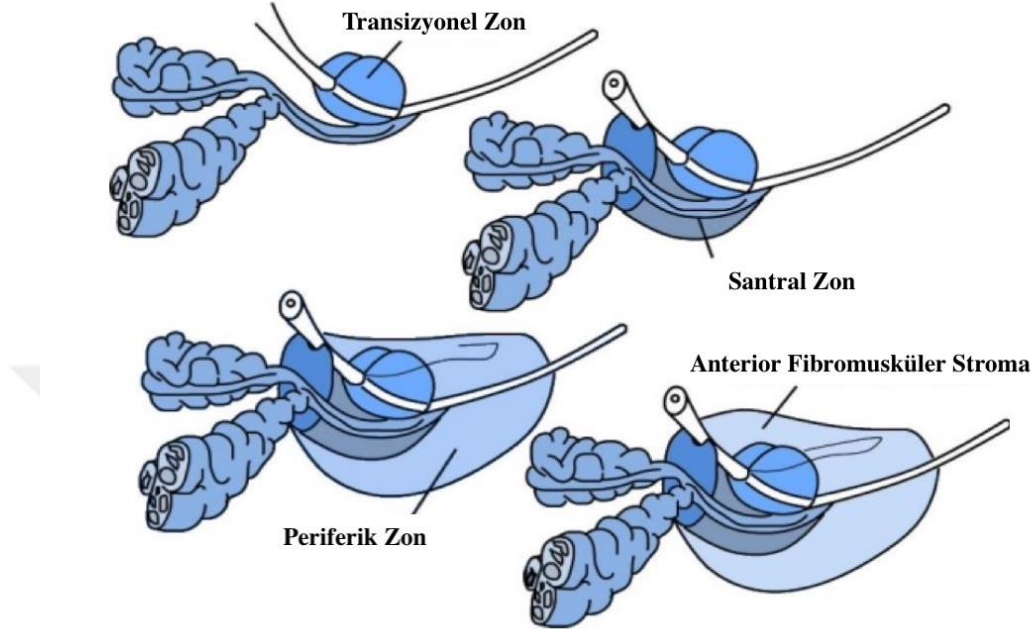
İnsan prostatı hem glandüler hem de stromal elemanlardan oluşur ve psödokapsülü ile sıkıca bir arada tutulur. Kapsülün iç dokusu düz kastan oluşmakta iken dış duvarı kollajenden oluşur.

Prostatın sinirsel uyarımı prostatik pleksustan kaynaklanırken arteriyel beslenme internal iliak arter dallarından sağlanmaktadır. Lenfatik drenaj ağırlıklı olarak internal iliak zincire olur.

Prostatik üretra seyri boyunca düz kaslar ile sarılıdır ve ejakülasyon esnasında bu kaslar kasılarak prostatik üretrayı kapatır, retrograd ejakülasyonu önler. Distal üretral sfinkter ise at nalı şekilli çizgili kas liflerinden oluşur ve apeksin hemen distalinde yer alır.

Prostat 4 ana bölüme ayrılır; santral zon (SZ), transizyonel zon (TZ), periferik zon (PZ) ve anterior fibromusküler stroma (AFS). PZ, en geniş bölgedir, prostatın posterior yüzeyinin tamamını kaplar ve salgı bezlerinin yaklaşık %70'i bu bölgede yer alır. Bu nedenle de özellikle bu bölgede karsinom, kronik prostatit ve postenflamatuvar atrofik dokulara daha çok rastlanır. SZ prostat bazalinde huni şekilli olarak yer alır ve bez yapılarının yaklaşık %25'i bu alanda yerleşmektedir. Ejekülatuar kanalları çevreler ve apekse doğru iyice daralarak verümontanumda sonlanır. TZ ise glandüler yapıların %5'ini

oluşturarak proksimal prostatik üretrayı sarar. Bu bölge özellikle benign prostat hiperplazisinde (BPH) genişler. AFS ise herhangi bir bez yapısı içermez, yalnızca fibröz doku ve düz kas yapıları içerir (12,13) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: McNeal tarafından tanımlanmış olan zonal prostat anatomisi

2.1.2 Prostat Fizyolojisi

Prostat stromasının ana görevi prostatik bezlerin salgılarını üretebilmesi ve salgılayabilmesi için uygun çevresel desteği sağlamaktır. Hatta aktive bir stromal kompartmanın, prostatik enflamasyonlarda önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Epitelyal kompartman ise prostatik sekresyonun üretilmesinde rol oynar. Bu sekresyon, ejakülasyonun yaklaşık %20-30'unu oluşturur ve diğer aksesuar glandların sekresyonu ile fertilitede önemli rol oynar. Salgıları hem sperm matürasyonunu aktive ederken aynı zamanda semen likefikasyonunu da tetikleyerek motiliteye katkı sağlar. Bu salgının içeriğinde yüksek oranda çinko, sitrat, glukoz, PSA ve diğer kallikreinler, fosfat, spermin ve benzeri poliaminler bulunur. Bu sayede asidik vajinal ortamda semene uygun hareket yeteneği kazanabileceği ortam (pH 6-6.5) oluşturulmuş olur. Prostat, insandaki diğer tüm hücrelerin aksine enerji kaynağı olarak krebs siklusunu değil glikolizi kullanır (14).

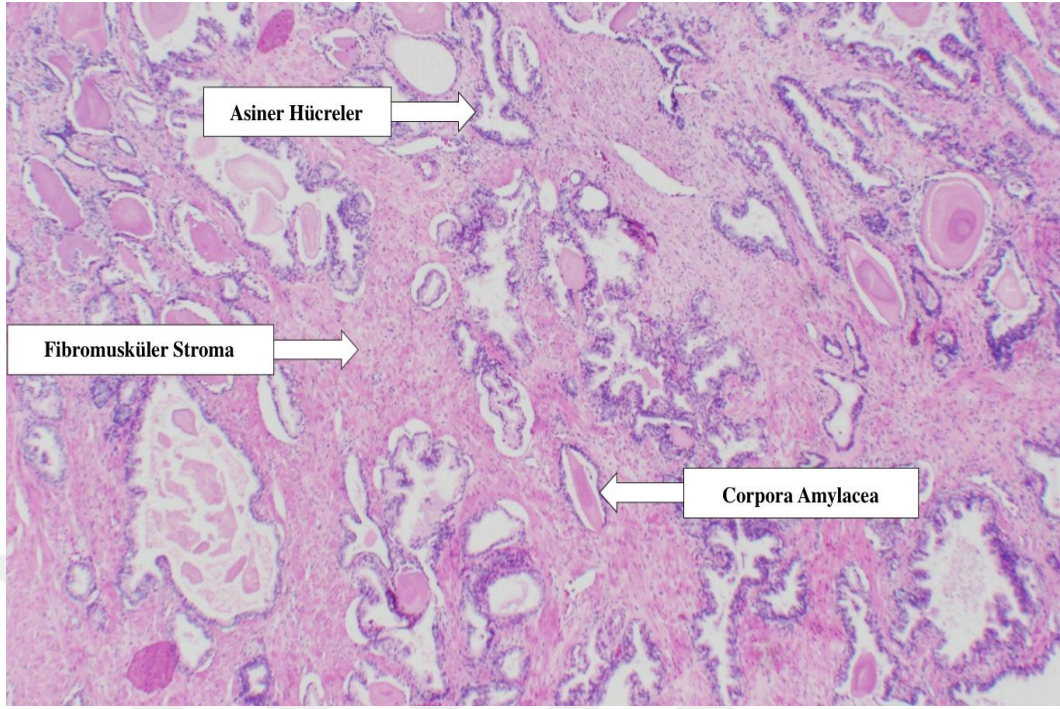
Prostat bezi hem gelişimi hem de fonksiyonu için androjenlerin varlığına ihtiyaç duyar. Dolaşımda olan serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile alınır ve hücre içerisinde enzimatik reaksiyonlara girer. Burada en önemlisi %95'in üzerinde 5 alfa redüktaz enzimi aracılı dihidrotestosterona dönüşümüdür. Dihidrotestosteron daha sonra sitoplazmik androjen reseptörüne bağlanır ve aktive eder. Bu aktif hormon reseptör kompleksi hücre çekirdeğine taşınır ve RNA polimerazı aktive ederek mRNA sentezini tetikler. Sentezlenen mRNA tekrar sitoplazmaya geçer ve sekretuar proteinlerin sentezi için translasyona uğrar (15).

2.1.3 Prostat Embriyolojisi

Prostat geç embriyogenez döneminde gelişmeye başlar ve gelişimini puberte esnasında tamamlar. Mesane ve üretranın birleşim yerinde kloakanın ventral parçasından köken alarak ürogenital sinüsün duktal bir bezi olarak gelişir (16). Bu gelişim, ortalama 8 ile 12. haftalarda insan koryonik gonadotropin etkisiyle sentezlenen testosteron ile tetiklenir. Prostat epiteli, üretral tomurcuğun endoderminden köken alırken stroması ve ekleri çevre mezenkimden kaynaklanır.

2.1.4 Prostat Histolojisi

Prostat sirküler düz kas lifleri ve kollajen dokudan oluşan ince bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülün içerisinde bağ dokusu, elastik doku ve düz kas liflerinden ibaret olan prostat stroması ve bunlar ile iç içe geçmiş vaziyette epitelyal glandüler elemanlar bulunur. Glandüler yapıların her birinin kendi bazal membranı mevcuttur ve birbirlerinden stromal elemanlar ile ayrılırlar. Tariflenen bezler, prostatik üretraya yaklaşık 25 adet ana sekretuar kanal ile drene olurlar. Ayrıca prostatik üretranın hemen altında periüretral bezler yer alır. Tübuloalveolar bezlerin lümeninde prostat salgılarının yoğunlaşması sonucu oluşan corpora amylacea adı verilen prostatik taşlar mevcuttur. Bu yapılar kesitlerde yoğun asidofilik ve granüler topluluklar halinde boyanır (17,18) (Şekil 2.2).



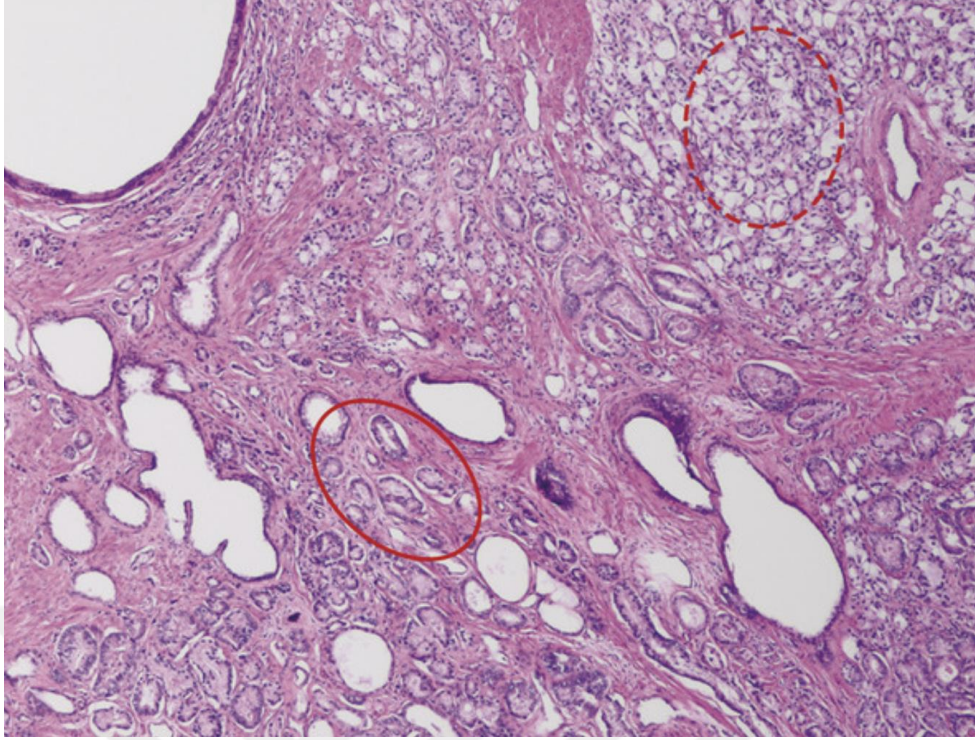
Şekil 2.2: Normal prostat dokusunun histolojik yapılanması

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

PCa genellikle orta yaş erkekleri etkileyen, batı toplumlarında kanser ilişkili morbiditelerin önemli bir bölümünü oluşturan bir kanserdir. Tanı alan erkeklerin yaş ortalaması 68 olarak saptanmış olup tanı alanların %85'i 65 yaş üzerindedir. Tanısı genellikle PSA taraması sonucu, rektal muayene sonrası veya MRI sonuçlarına göre yapılan prostat biyopsisi ile konulmaktadır.

2023 yılında yapılan tüm dünyayı kapsayan bir çalışmada yıllık ortalama 1.467.854 yeni vaka ve 397.430 ölüm ile tüm dünyada erkekler arasında en sık kanserlerden biridir. Özellikle batı toplumlarında ve siyahi erkek popülasyonda artmış risk tanımlanmıştır (1,19).



Şekil 2.3: Prostat Kanseri Patolojik İncelemesi; İyi diferansiye, glandlar oluşturan prostat tümörü (sol alt, düz çizgili çember) ve kötü diferansiye, gland formasyonunu kaybetmiş, kribriform paternli prostat tümörü(sağ üst, kesik çizgili çember)

2.2.2 Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserine ait risk faktörleri arasında aile öyküsü, etnik köken, yaş, obezite ve çevresel faktörler yer almaktadır. Bu hastalık epidemiyoloji ve genetik faktörler arasında kompleks bir ilişki temelinde ortaya çıkmaktadır.

Genetik risk faktörlerinin prostat kanserine etkileri kanıtlanmış olup uzun süredir hastalık gelişimine etkileri araştırılmaktadır. Tariflenen genler ya androjen üretim yollarında ya da testosteron metabolizmasında rol alan genlerdir (20).

Çalışmalarda etnik köken ve aile öyküsünün prostat kanseri üzerine etkileri olduğu düşünülmüştür. Tanı konan erkeklerin %10'unda pozitif aile öyküsünün varlığı bu düşünceyi desteklemektedir. Buna ek olarak ailede meme kanseri varlığı ile prostat kanseri arasında da ilişki ortaya konmuştur. Ayrıca PCa'dan etkilenen aile bireylerinin sayısı arttıkça, PCa'nın rölatif riskinde de artış gerçekleşmektedir. Bireyin 1. derece 1 adet akrabasına prostat kanseri tanısı

konması, kişide PCa'nın rölatif riskini 2 kat arttırır. Bu risk özellikle PCa tanısı konan 1'den fazla 1. derece akraba varlığında 5 ile 11 kat arasında artmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan PCa tanısı alan hastalarda, çoklu gen test analizleri sonucunda, hastaların ortalama %15'inde patolojik genetik varyasyonlar saptanmıştır. Bu genler arasında; BRCA1 ve 2, Homebox-B13 (HOXB13), MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, NBN, PTEN, TP53 genleri bulunmaktadır. Bu genlerden BRCA, daha yüksek evre ve daha agresif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında HOXB13; yüksek grade ve cerrahi sınır pozitifliği, PTEN; kanser oluşumu, progresyon ve hormon sensivite, artmış VEGF, azalmış e-Kadherin ve yüksek PSMA; prostat kanserinin artmış progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur.

Obezite birçok kanserin mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda obezitenin PCa'ya bağlı ölüm riskini arttırdığı bulunmuştur. Bununla ilişkili olarak artmış fiziksel aktivite ile ileri ve ölümcül prostat kanseri arasında ters ilişki saptanmıştır.

Tütün kullanımı birçok kanser ile ilişkili bulunmuştur. Diğer karsinojenler ile beraber prostat kanserinde ölüm riski ve ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmiştir (21).

Diğer bir ciddi ve üzerinde tartışılan PCa risk faktörü ise prostatik enflamasyondur. Kronik enflamasyon erişkin prostatında sık karşılaşılan bir problemdir. Enflamasyonun sebebi, patojen mikroorganizmaların kronik enfeksiyonları olarak düşünülmüşse de doğrudan PCa ile ilişkilendirilen bir etken bulunamamıştır. Kronik bakteriyel prostatite yol açarak prostat enfeksiyonu yaptığı bilinen birkaç mikroorganizma mevcuttur. Benzer şekilde cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile prostat kanseri arasında da çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (22). Sfanos ve De Marzo'nun yaptığı çalışmada da prostat kanserine yol açabilecek tek bir enfeksiyon patojeni gösterilememiştir. Bu nedenle, PCa'nın çoklu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar ile tetikleniyor olabileceği düşünülmüştür (23).

2.2.3 Prostat Kanserinde Tarama ve Tanısal Değerlendirme

Kanserin önlenmesi; bireyin ve toplumun ortak çabası ile sağlığın korunmasını kapsar. Bu çaba ancak toplumdaki toplam kanser yükü, tetikleyiciler ve kanser önleyici tedbirlerin tanımlanması ile hayat bulabilir. Tarihsel süreçte kanser önlenmesi için birçok antioksidan ve antiproliferatif ajanlar kullanılarak karsinogenez geciktirilmeye çalışılmıştır. Genetik ve çevresel etmenlerin bir karışımı olarak ortaya çıkan kanserin erken tanınması ve terapötik aralıkta tedaviye geçilebilmesi de modern dönemin en önemli amaçlarından biri olmuştur. Kanserden birincil korunma, karsinogenez öncesi koruyucu önlemleri içerir (maruziyet önleme, koruyucu tedbirler). Kanserden ikincil korunma, erken tarama ve testleri kapsamakta, bunlara ek olarak bazı önleyici ilaçları içermektedir. Kanserden üçüncül korunma önlemleri olarak da girişimsel tedaviler, hedefe yönelik tedaviler ve palyatif bakım yer alır (24).

PCa için tarama, risk altındaki bireylerin tespiti ve sistemik muayenesini içerir. Bu sayede PCa'ya sekonder mortaliteyi azaltmak ve yaşam beklentisini arttırmak hedeflenmektedir. PCa tanı ve taraması, özellikle PSA'nın taramaya girmesi sonrası, birçok çalışmanın konusu olmuştur. Gittikçe daha da erken tanı konan PCa için klinik önemli olan kanserin ayırt edilmesi ve hasta küratif tedavi şansını kaybetmeden erken tanınması her zaman araştırma konusu olmuştur. Bununla birlikte aşırı biyopsi endikasyonu konulması, birçok klinik önemsiz ve saklı kanserin aşırı tanı ve tedavisine yol açması hala üzerine tartışılan konulardır (25). Tüm bu bilgiler ışığında öncelikle PCa'ya sahip olma olasılığı olan erkek popülasyonunu tanımlamak gerekir. Bu kişiler Afrika kökenli olanlar, ailesinde prostat kanseri vakası görülmüş 45 yaş üzeri erkekler veya 50 yaş üzeri erkekler olarak tanımlanabilir (26,27,28). Özellikle BRCA mutasyonları (BRCA 1 ve 2) görülen erkeklere daha genç yaşta PCa tanısı konduğu gösterilmiştir. Bunların tersine 40 yaşında PSA<1 ng/ml olan veya 60 yaşında PSA<2 ng/ml olan erkeklerde de PCa bağlı metastaz ve ölüm daha nadir bildirilmiştir (29).

PCa tanısı, parmakla rektal muayene, PSA ve PSA bazlı testlerin ölçümleri, MpMRI ile gelişen şüphe sonrası yapılan prostat biyopsisi ile konur. Klinik şüphe; patolojik muayene bulguları veya tarama programları ile fark

edilen artmış PSA ile oluşur. Kesin tanı biyopsi sonrası histopatolojik inceleme ile doğrulanır.

2.2.3.1 Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Anormal prostat muayene bulguları prostat biyopsisi için kesin bir endikasyondur. Muayenenin PCa için pozitif prediktif değeri %5 ile %30 arasında yer alırken, sadece anormal bir muayene ile %18 prostat kanseri tanısı konabilmektedir (30). Muayene ile saptanan PCa'nın bir bölümünün lokal ileri evre olduğu, hatta rektal muayene ile radikal prostatektomi olan hastaların %20'sinin organ sınırlı olmadığı ve %20'sinde Gleason skoru 7 ve üzerinde hastalık bulunduğu saptanmıştır (3). Rektal muayene bulgularının normal olması, hastada olası bir prostat kanseri varlığını dışlayamaz. Sadece muayene bulguları ile yapılan bir prostat kanseri taramasında, olası %23-45 arası prostat kanseri gözden kaçırılmaktadır (31). Prostat kanseri sıklıkla periferik zondan gelişmektedir. PRM ile bu bölgenin palpe edilebilmesi için patolojik alanın 0.2 ml'den daha büyük boyutlu olması gerekmektedir (32).

2.2.3.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, kallikrein ilişkili bir serin proteazdır ve seminal koagülumu sıvılaştırmakta görev alır. Hem malign hem de benign dokulardan üretilmesi onu kanser değil fakat organ spesifik bir belirteç sınıfına alır. Serum PSA seviyeleri birçok sebeple yükselebilir. Bunlar arasında prostatit, BPH ve prostat maligniteleri de yer alır. Rektal muayene ile hafif bir PSA yükselmesi tanımlanmış olup özellikle prostat biyopsisi veya sistoskopi sonrası 10 kata kadar PSA artışları görülmekte ve bu artış 10 hafta kadar sürebilmektedir.

Serumda proteine bağlı olmayan PSA, serbest PSA, serumdan hızlıca glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırılır ve bu yaklaşık 12-18 saat sürer. Bağlı PSA ise daha uzun böbrek eliminasyonuna, yaklaşık 1-2 hafta, sahiptir. Radikal prostatektomi sonrası ise PSA seviyeleri yaklaşık 6 hafta içerisinde ölçülemez seviyelere düşmelidir.

PSA testi, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında erken prostat kanseri tanısı için onay almıştır. Testin hızlı yayılması ve sık kullanımı, yeni tanı PCa'ların %80'inin organ sınırlı safhada tanı almasını sağlamıştır (33).

55 ile 69 yaş arası erkeklerde, PCa'ya karşı periyodik PSA tabanlı tarama kişiselleştirilmelidir ve bu tarama klinisyen ve hastanın kâr zarar değerlendirilmesi ardından ortak planlanmalıdır. Yapılan araştırmalarda taramalar sayesinde çok az sayıda erkekte prostat kanserine sekonder ölümün azaltılabildiği öne sürülmüştür. Hatta tersine birçok erkekte taramanın kimi zararları görülmüştür. Bu zararlar yanlış pozitif sonuçlar sebebi ile ek test ve yinelenen prostat biyopsisi ihtiyacının ortaya çıkmasına, aşırı tanı ve tedaviye yol açarak birçok tedavi ilişkili komplikasyona, inkontinans ve erektil disfonksiyon vb., sebebiyet vermesidir. Klinisyenler kararlarını aile öyküsü, komorbid hastalıklar, hastanın etnik kökeni, hasta beklenti ve tercihlerine göre şekillendirmelidir. Bu bilgiler ışığında özellikle tarama istemeyen ve 75 yaş üzerindeki erkeklere PSA tabanlı tarama önerilmeyebilir (34).

Literatürde 3 farklı PSA bazlı hasta taraması öne çıkmaktadır. Öncelikle PSA testinden fayda sağlamayacak, kısa yaşam beklentisi olan kişilere tarama önerilmez. 75 yaş üzeri erkeklere sadece belirli durumlarda tarama önerilebilir. Bunlar; 70 yaş öncesi yüksek PSA testi ve çok iyi performans durumudur. Buna ek olarak bazal PSA değerleri düşük olan bazı hastalara da PSA taraması önerilmeyebilir. Örneğin 45 yaş erkekte 1 ng/ml altı PSA değeri saptanması durumunda tarama 5 yılda 1'e düşerken 60 yaş sonrası PSA 1 ng/ml altında ise tarama durdurulur. Özellikle yaşa bağlı ortalama PSA değerine göre yüksek seyreden ancak biyopsi eşik değeri altında bulunan erkekler tarama konusunda motive edilebilir.

Tablo 2.1: Yaşa Özgü PSA Değerleri (EAU 2022)

Yaş		40-49	50-59	60-69	70-79
PSA referans değerleri (ng/ml)	Beyaz	2,5	3	4	5,5
	Asya	2	3	4	5
	Afro-Amerikan	2	4	4,5	5,5
PSA: Prostat Spesifik Antijen					

İkinci olarak, tedaviye ihtiyacın belirlenip ihtiyaç taşımayan kişilerin tedavisi ertelenmelidir. PSA taraması ile tanı konan prostat kanseri vakalarının çoğu düşük risk grubu hastalar olup aktif sürveyans tedavisine dahil edilebilir. Üçüncü ve son olarak ise tedaviye ihtiyaç duyan veya talep eden hastaların tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi sayılabilir. Bu sayede daha iyi bir kanser kontrolü ve komplikasyon sınırlandırılması sağlanabilir. Bu üç kural uygulandığı takdirde etkin bir PSA tabanlı hasta taraması yapılabileceği öngörülmektedir (33).

2.2.3.3. PSA Dansitesi (PSA-D):

PSA-D, alınan kan örneğindeki PSA değerinin, prostat bezi hacmine bölünmesi ile elde edilir. Bu değer arttıkça, klinik anlamlı prostat kanserine yakalanma olasılığı da o derece yüksek bulunmuştur. PSA-D değeri $<0,09$ ng/ml/cc olduğunda klinik önemli prostat kanseri tanısı konmadığı saptanmıştır (35). Yapılan sistemik derlemelerde ise, özellikle küçük prostat hacmi olan hastalar da dahil olmak üzere, PSA-D için $0,15$ ng/ml/cc eşik değer olarak kabul edildiğinde testin PCa tanısı koyma değeri yüksek bulunmuştur (36).

2.2.3.4. PSA Artış Hızı (PSAV) ve İkilenme Süresi (PSA-DT):

PSA'nın kinetikleri takip edilerek, doğal seyrinin dışında, PCa öngörülebilecek kadar yüksek artış hızının tespitine dayanmaktadır. Bu amaçla 2 adet PSA hız hesaplaması kullanılabilir. Bunlar PSA'nın yıllık artış hızını hesaplayan PSAV (ng/ml/yıl) ya da PSA'nın 2'ye katlanma süresinin hesaplayan PSA-DT olarak sıralanabilir. PSAV ve PSA-DT'nin PCa'nın tedavisinde prognostik öneme sahip olabileceği gösterilmiştir. Ancak toplam prostat hacmi ve BPH, PSA değerlerinde farklı sonuçlara yol açar. Zamanla artışın hızlanması veya yavaşlaması nedeni ile düşük tanısal değere sahiptir (37).

2.2.3.5. Serbest/Total PSA oranı (f/tPSA):

Taramaya alınan hastaların PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasında ise bu değerler gri alan olarak adlandırılır. Bu gri alanda f/tPSA oranı malign ile benign prostat hastalıkları ayırımında kullanılabilir. f/tPSA oranı <0,10 saptanan bireylerde %56 oranında PCa saptanırken bu oranın >0,25 olan erkeklerin yalnızca %8'inde PCa tanısı konmuştur (38). Yapılan derleme çalışmaları bu parametrenin PSA 4 ile 10 ng/ml arasında olan erkeklerde %70 duyarlılık değerine sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak PSA >10 ng/ml olduğunda veya bilinen PCa takiplerinde bu değer kullanılmaz (39).

2.2.3.6. Diğer Belirteçler:

PCa tanısında PSA'nın tanı değerini arttırabilmek için kan ve idrar bazlı birçok belirteç üzerine çalışmalar devam etmektedir. Alınan kan ve idrar bazlı belirteçler PSA'ya ve onun izoformlarına ek olarak birkaç parametre de ekleyerek özellikle gereksiz biyopsilerin önlenmesini, PSA'nın tanı gücünü arttırabilmeyi hedeflemektedir. Bunlar PHI Skoru, 4K Skoru, IsoPSA ve Stockholm3 test olarak sayılabilir (40,41).

Bunların dışında idrar sedimentlerinden yapılan birtakım PCa tanıma testleri de bulunmaktadır. Bunlar rektal muayene sonrası idrarda uzun kodlanmayan RNA tespitine dayanan PCA3 testi, idrarda mRNA biyobelirteçlerinin tespitini yapan SelectMDX testi, idrarda transmembran proteaz serin 2 tespiti yapan TMPRSS2-ERG testi, eksozom tayinine dayanan ExoDx testi olarak sayılabilir (42).

Belirteçlerin üzerine araştırmaların bir diğer başlığı ise yeniden biyopsi yapılabilecek hastaların doğru tespitidir. Daha önceden negatif biyopsisi bulunan hastaların PCA3, Select MDX, 4K skoru, PHI Skoru kullanılabileceği gibi doku bazlı bir epigenetik test olan ConfirmMDX testi de kullanılabilir. Bu test ile alınan dokularda 3 genin (APC, RASSF1 ve GSTP1) metilasyon seviyeleri ölçülür ve metilasyon yoksa %88'lik bir negatif prediktif değer ile biyopsiden kaçınılabilir (43).

2.2.3.7. Multiparametrik Pelvik MR (MpMRI):

Son 10 yılda prostat kanseri tanı ve tedavisinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Geçmişte PSA yüksekliği ve muayene bulguları sonucunda hastalara, çoğunlukla TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile prostat tümörü dışlanması önerilmekte idi. Yapılan ilk biyopsinin %20-30 yanlış negatiflik oranları, tekrarlı biyopsilere ve buna bağlı olarak da artmış tedaviye, komplikasyonlara ve maliyetlere sebep olmaktadır. Tekrarlanan biyopsilerde tümör tanısı konma olasılığı da %10-22 arasında değişmektedir. Ardışık biyopsilerde bu oran daha da düşmektedir. Tüm bu sebepler, TRUS eşlikli biyopsinin tanı ve öngörme gücünü arttıracak yeni tetkiklerin bulunmasını şart kılmaktadır. MpMRI, bu soruna çare olma potansiyeli taşımaktadır (44).

1980'lerde prostat ve çevre dokusunun değerlendirilmesi için kullanıma girmesinden sonra özellikle difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrastlı ve manyetik rezonans spektroskopi sekanslarının eklenmesi ile günümüzde kullanım alanlarında artış olmuştur. Hem Avrupa Üroloji Derneği hem de Amerika Üroloji Derneği daha önce negatif biyopsi olsun veya olmasın şüpheli rektal muayene bulguları varsa, yeni tanı konmuş PCa varlığında, PCa için yüksek riskli hasta grubunda (aile öyküsü, ırk vb.) ve yüksek PSA durumunda MpMRI kullanımını önermektedir (45).

Son hali 2019'da Amerikan Radyoloji Birliği ve Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği tarafından güncellenmiş, prostat görüntülemesi raporlama ve dökümantasyon (PIRADS) skorelama sistemi v2.1 olarak adlandırılmıştır. Bu sistem ile T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemeler kombine halde değerlendirilir ve klinik anlamlı kanser olasılığı öngörülmeye çalışılır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Prostat Görüntülemesi Raporlama ve Dökümantasyon (PIRADS) Skorlama sistemi (v2.1) Kategorileri

PI-RADS Kategorileri	Klinik Anlamlı PCa olasılığı
PI-RADS 1	Çok düşük
PI-RADS 2	Düşük
PI-RADS 3	Orta
PI-RADS 4	Yüksek
PI-RADS 5	Çok yüksek

Klinik anlamlı PCa tanım olarak ISUP ≥ 2 lezyon, > 0.5 ml hacimli lezyonlar ve ekstraprostatik yayılım varlığına göre tanımlanmıştır. Son güncellemede PZ lezyonları için özellikle PI-RADS 3'e kadar difüzyon ağırlıklı görüntülemeler, bu derecenin üzeri için kontrastlı sekansların kullanılması önerilmiştir. Aynı şekilde TZ lezyonları için PI-RADS 3'e kadar T2 ağırlıklı sekanslar, bu derece ve üzerindeki lezyonlar için difüzyon ağırlıklı sekanslar kullanılması tavsiye edilmiştir. MRI spektroskopisi PI-RADS skorlaması için kullanılmaz (46).

2.2.4 Prostat Kanseri Evreleme ve Prognostik Faktörler

PCa hastaları asemptomatik ve tarama esnasında rektal muayene ve PSA yüksekliği ile tanı alabilecekleri gibi, sırt-kemik ağrıları, hematospermi vb. bulgular ile semptomatik olarak da başvurabilirler ve bu işaretler tümör progresyonuna kanıt olabilir.

Tablo 2.3: Prostat Kanseri TNM sınıflaması, EAU 2022

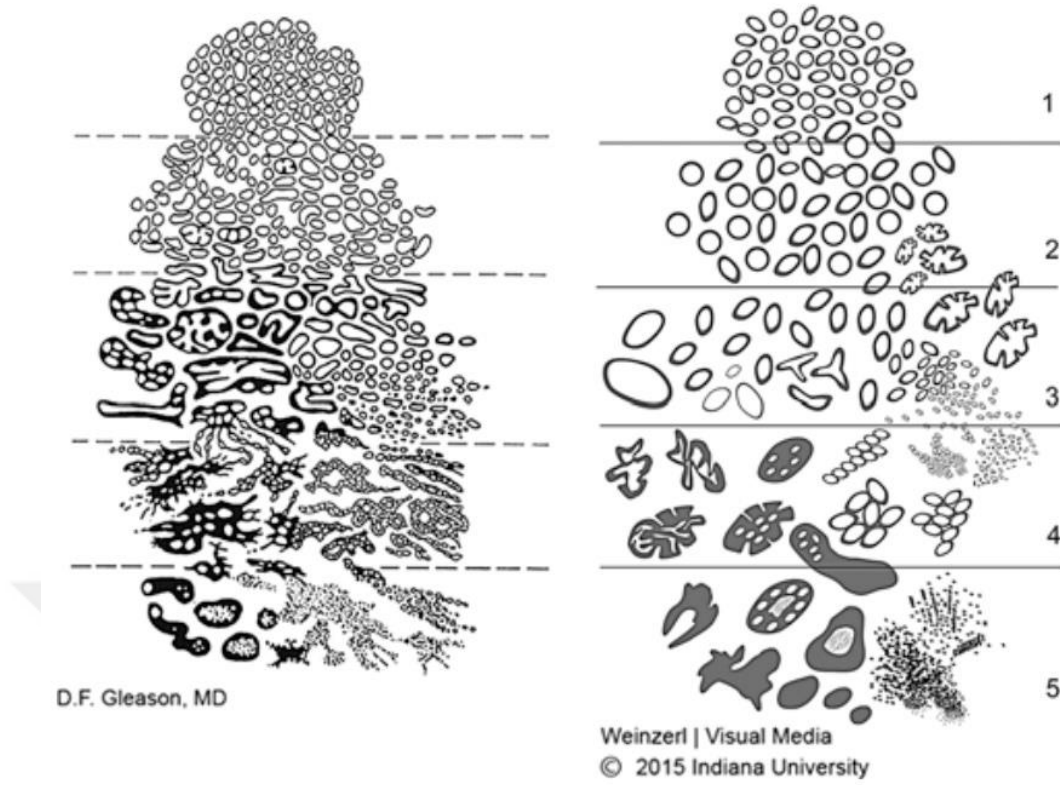
T – Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör
T1a	Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b	Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1b	Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2	Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir
T2a	Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
T2b	Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c	Her iki lobda da tümör invazyonu var
T3	Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N – Bölgesel Lenf Düğümleri¹	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M – Uzak Metastaz²	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i
M1b	Kemik metastaz(lar)ı
M1c	Diğer alan metastaz(lar)ı

¹ 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak tanımlanabilir

² Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. (p)M1c en ileri kategoridir.

Patoloji materyalinde belirtilen tümörün derecesi (Grade) Gleason skorunun toplamına dayalı olarak derecelendirilen Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) skoru olarak değerlendirilir. Gleason skora sistemi tümörün klinik davranışı ve tedavi yanıtı için en güçlü prognostik göstergedir. ISUP skoru ise prostatektomi sonrası hastalığa özgü sağ kalımı belirlemede rol alır.

Gleason derecelendirilmesi ilk olarak 1966 yılında bir histolog olan Donald F. Gleason tarafından tanımlanmış, günümüze dek birkaç kez güncellenmiştir. Gleason skorası, prostat adenokarsinomunun atipisini göz önüne almadan yapısal diferansiasyonunu değerlendirir. Bu yapısal değerlendirme ise 5 patern altında toplanır (47,48).



Şekil 2.4: Prostatik Adenokanser Histolojik Sınıflaması: Orijinal (sol) ve 2015 ISUP'a göre Gleason (sağ) Şematik Diyagramı

Patern 1: İyi sınırlı, yakın, benign bezlere benzer oval yuvarlak bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği, çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Arada belirgin stromal elemanlar mevcut.

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirsiz küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar

Patern 5: Glandüler diferansiasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz mevcut olan solid kribriform yapılar.

Gleason Skoru, patoloji spesmeninde en sık görülen patern ile ikinci en sık görülen paternin toplanması ile bulunur. Eğer 2'den fazla patern saptandı ise en sık görülen paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern yazılmalıdır ve bu her kanserli odak için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

2014 yılında ISUP, Gleason derecelendirmesini, özellikle diferansiasyon derecesi, klinik davranışlarındaki farklılıklar ve sınıflandırma kolaylıkları açısından tekrar sıralamaya tabi tutmuştur (49) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 derece sistemi, EAU 2022

Gleason skoru	ISUP derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Güncel Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda (EAU 2022), tedavi modaliteleri arasında klinisyenlerin seçim yapmalarını kolaylaştırmak ve PSA nüksünü öngörebilmek amacıyla D'amico'nun EAU risk grubu sınıflaması kullanılır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: Lokalize ve Lokal İleri prostat kanserinde biyokimyasal nüks EAU risk grupları (EAU 2022)

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 ISUP evre 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP evre 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			Lokalize ileri

GS = Gleason skoru, ISUP = International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti);
PSA = prostat-spesifik antijen.

2.3. PROSTAT BİYOPSİSİ

Oluşan klinik şüphe sonrası PCa'nın kesin tanısının konulabilmesi için histopatolojik inceleme, prostat biyopsisi, mutlak gerekliliktir. Birçok biyopsi metodu tariflenmiş olmasına rağmen, TRUS-B tercih edilen standart biyopsi yöntemi olarak hala kullanılmaya devam etmektedir (50).

TRUS-B her ne kadar standart teknik olsa da bu yöntem ile %21-28 arası kanser vakaları atlanmakta ve %14-17 olasılıkla daha düşük evreli kanser tanısı konmaktadır. Bu nedenle yanlış negatif sonuçları teyit etmek için 4KScore, Prostate Health Index, Prostate Cancer Antigen3 test, ConfirmMDx gibi yeni

nesil belirteçler kullanıma girmiştir. Yeni görüntüleme teknikleri ile tanısal değerlendirmenin gücü artırılmaya çalışılmaktadır. Bunlar arasında dikkati çeken MpMRI incelemelerdir. Difüzyon fazlarının T2 ağırlıklı görüntülemelere eklenmesiyle standardize edilen bu çalışma, PCa tanısında %89 duyarlılık ve %73 özgüllüğe sahiptir. Bu görüntüleme ile pozisyonu belirlenen şüpheli lezyonlar, gerek ultrason ile kombine edilen bilgisayar uygulamaları sayesinde gerek perineal otomatize biyopsi teknikleri gerekse operatörün incelemesi ve değerlendirmesi ile kombine edilerek kognitif yöntemle füzyon haline getirilip uygulanabilir ve tanı duyarlılığı daha da artırılabilir (51). Ancak sistemik biyopsiler ile füzyon tekniklerin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar göstermiştir ki negatif MpMRI görüntülemesi olan %16 hastada, sistemik biyopsi ile ISUP 2 ve üzeri hastalık tanısı konmuştur. Bu nedenle yalnızca füzyon biyopsi teknikleri ile değerlendirilmiş hastalarda azımsanmayacak oranda bir hastanın klinik anlamlı prostat kanseri tanısı atlanması riski bulunmaktadır. Tüm görüntüleme ve yardımcı tetkiklerimize rağmen, sistemik biyopsi yaklaşımı bu sebeple halen güncelliğini ve geçerliliğini korumaktadır (52).

2.3.1. Biyopsi Öncesi Hazırlık ve Antibiyotik Profilaksisi:

Biyopsi endikasyonu kesinleşen hastalarda biyopsi öncesi risk değerlendirmesi uygulanmalıdır. Biyopsi sonrası gelişen komplikasyonların azaltılabilmesi amacıyla öncelikle gereksiz biyopsilerden kaçınılmalıdır. Biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların gelişimi için en önemli risk faktörleri bakteriüri ve üriner sistem enfeksiyonu varlığıdır. Bu nedenle biyopsi olacak hastalar enfeksiyon açısından idrar kültürü ile taranmalı, üreme saptanan hastalar mutlaka biyopsi öncesi uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

Biyopsi öncesi laksatif veya purgatif kullanımı, kolay uygulanabilir ve rektal bakteriyel yükü azaltıyor olmasına rağmen, yararı konusunda hala çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan bir metaanalizde antibiyotik profilaksisine ek olarak rektal temizlik yapılan grupta, sadece antibiyoprofilaksi verilen gruba kıyasla daha az sayıda bakteriyemi geliştiği gösterilmişse de bunun tam tersini savunan yayınlar da mevcuttur (53). Biyopsi öncesi rektal povidin iodür kullanımının, yapılan çalışmalarda biyopsi sonrası gelişebilecek enfektif komplikasyonları

azalttığı gösterilmiş olup uygulaması kolay, ucuz bir yöntemdir (6). Enfektif komplikasyonların ortaya çıkmasında, kontamine bir ultrason jeli veya jel başlığı, biyopsi spesmeninin kontamine şekilde toplanması ve ultrason probunun iğne kılavuzunun steril kullanılmamasının rol oynadığı düşünülmektedir. Temel sterilizasyon prensiplerine uyulması basit olsa da etkin koruma sağlamaktadır (54).

Biyopsi öncesi antibiyotik profilaksisi seçimi bir başka önemli başlıktır. Hem Avrupa Üroloji Derneği hem de Amerika Üroloji Dernekleri, biyopsi öncesi antibiyotik kullanımını, enfektif komplikasyonların önlenmesi için güçlü öneri gücü ile tavsiye etmektedir (55,56). Profilakside kullanılacak antibiyotiğin seçimi, uygulanış yolu ve tedavi süresi konusu hala tartışmalıdır. Seçilecek antibiyotik hem cilt hem de rektal floraya karşı etkin olmalı, aynı zamanda prostat dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmelidir.

Kinolon grubu antibiyotikler uzun zamandır biyopsi profilaksisinde kullanılmaktadır. Özellikle geniş spektruma sahip olması, prostata iyi penetre olması ve oral kullanımının kolay olması nedeni profilakside sık kullanılır antibiyotiklerdendir. Ancak geçtiğimiz son 10 yılda, yaygın kullanımının da etkisi ile, artmış kinolon direnci ve biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlarda artış bildirilmiştir (57). Bu nedenle Avrupa İlaç Ajansı, Mart 2019'da aldığı kararlar ile Avrupa Birliği ve üye ülkelerde kullanımını sınırlamıştır (8). Özellikle kinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde, son 6 ay içerisinde kinolon grubu antibiyotik kullanımı raporlanmış ise bu hastalarda daha yüksek olasılıkla rektal florada kinolon direnci ve buna bağlı olarak daha fazla biyopsi sonrası enfektif komplikasyona rastlanmaktadır (58). Bu nedenle klinisyenler arasında biyopsi profilaksisi için hem kullanımı kolay hem etki spektrumu geniş hem hasta tarafından tolere edilebilir hem de maliyeti uygun bir antibiyotik rejimi arayışı oluşmuştur. Sık bildirilen direnç vakaları sonrası biyopsi öncesi profilakside yeni öneriler ortaya çıkmıştır. EAU mümkün ise transperineal yol ile biyopsi alınmasını önermektedir. Eğer transrektal yol kullanılacak ise antibiyotik için verilecek karar, biyopsi uygulanan bölgede kinolonların bu endikasyon ile lisanslı olup olmamasına göre değişir. Eğer lisanslı değil ise; rektal sürüntü veya dışkı kültürüne göre hedeflenmiş antibiyoterapi, iki veya daha fazla antibiyotik ile yapılan kombine antibiyoterapi veya alternatif

antibiyotikler (fosfomisin trometamol, sefalosporinler veya aminoglikozidler) kullanılabilir. Şayet kinolonlar lisanslı ise etkinlik tahminlerine göre sırayla şu tedaviler kullanılabilir; rektal sürüntü veya dışkı kültürüne göre hedeflenmiş antibiyoterapi, kinolonlara sefalosporinlerin veya aminoglikozidlerin eklenmesiyle oluşan kombine antibiyoterapi veya kinolon monoterapisi (55,59).

Amerikan Üroloji Derneğinin antibiyotik tedavisine yaklaşımı birtakım farklılıklar barındırmaktadır. Öncelikle hastaların biyopsi sonrası enfeksiyon için risk sınıflandırması yapılır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: AUA Prostat Biyopsisi Risk Faktörleri

Tıbbi Öykü	Dişabet Varlığı
	Ciddi Komorbiditeler (Charlson Skoru >1)
	İmmüsupresyon (Steroidler, Kemoterapi, HIV)
Ürolojik Öykü	Üriner sistem enfeksiyonu veya Prostatit
	Prostat biyopsi enfeksiyonu öyküsü
	Artmış biyopsi kor sayısı
Antibiyotik Rezistan Suşlara Maruziyet	Son 6 ayda antibiyotik kullanımı
	Yakın geçmişte uluslararası seyahat (Hindistan ve Güneydoğu Asya) veya seyahat ishali nedeni antibiyotik kullanımı
	Sağlık çalışanı olmak
Rezistan Suşlarla Kolonizasyon	Rektal sürüntü kültüründe kinolon rezistan suş varlığı

Genel önlemlere uyulması ve steril materyal kullanımı mutlak gerekliliktir. Mümkün ise transperineal biyopsi yapılması önerilir. Hastanın risk sınıflamasına göre yüksek risk grubundaki hastalara rektal sürüntü kültürü ile hedeflenmiş antibiyotik kullanımı önerilir. Kültür kinolon direnci açısından negatif ise kinolonlar monoterapi olarak kullanılabilir. Eğer direnç varlığı saptanır ise kültür tetkikinin antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tercihi yapılabilir. Diğer bir seçenek kombine antibiyoterapidir. Kombinasyon kinolonlara eklenecek sefalosporinler (1.,2. veya 3. kuşak), aminoglikozidler veya alternatifler ile (amikasin, fosfomisin) yapılabilir (54).

Siprofloksasin, 1983'te patenti alınmış ve 1987 yılında Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından lisans verilen Kinolon grubu bir antibiyotiktir. Prostat biyopsi profilaksisinde klinisyenler tarafından en sık kullanılan bu antibiyotik bakterisidal etkinlik gösterir. Bu etkisini DNA topoizomeraaz ve DNA giraz aktivitesini inhibe ederek gösterir. Kinolon grubu antibiyotikler arasında en potent gram negatif etkinlik (E.Coli, Enterobacter ailesi vb.) gösteren, psödomonas'a karşı en etkin olan siprofloksasindir (60).

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç 3 ana mekanizma ile oluşmaktadır. Bunlar DNA giraz mutasyonları, plazmid aracılı ve dışı atım (efflux) pompası aracılığı ile gerçekleşir. E.Coli grubunun temel direnç mekanizması DNA giraz mutasyonları ile oluşur (61,62).

Siprofloksasin için oral biyoyararlanım %70-80 arasındadır. Pik konsantrasyonlara oral alımından sonra 1-5 saat içerisinde ulaşır. Süt ve kalsiyumdan zengin gıdalar ile emilimi azalır (63). Doku konsantrasyonları genel olarak serum konsantrasyonlarından yüksektir. Tükürük bezleri, bronşial sekresyonlar, lenfatik dokular, safra yolları, prostat ve idrarda terapötik dozlara ulaştığı gösterilmiştir (64). Siprofloksasinin yaklaşık %50'si değişime uğramadan tübüler sekresyon ile vücuttan atılır. Oral dozun %20-35'i bağırsaktan reabsorbe edilir, karaciğerde elimine edilir ve dışkı ile tekrar atılır (65). Yan etkileri genellikle gastrointestinal sistemde sınırlıdır, bulantı ve ishal gibi şikayetler gözlenir. Ciddi yan etkileri arasında EKG'de QT intervalinde uzama, hiperglisemi veya hipoglisemi ve fotosensivite yer alır. Daha nadir yan etkilerinin arasına ilaçla tetiklenen büllöz pemfigoid yer alır (66). FDA'nın uyardığı özellikli yan etkiler arasında tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati, nöropsikiyatrik yan etkiler (ajitasyon, tremor, halüsinasyonlar, psikoz ve nöbetler) ve myastenia graves semptomlarında kötüleşme vardır. Bu riskler genellikle kümülatif ilaç dozu ile ilişkilidir (67). Siprofloksasin, karaciğer toksisite potansiyeli nedeni karaciğer enzim yüksekliği durumlarında dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca böbrekten elimine edilmesi nedeni ile böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir ve özellikle glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nin altında yeniden doz ayarlaması yapılmalıdır (68).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde 2 esas problem tedaviye sekte vermektedir. Bunlar multi ilaç dirençli (MDR) ve geniş ilaç dirençli (XDR)

patojenlerin varlığıdır. Dünya genelinde yaygın antibiyotik kullanımı ile tetiklendiği düşünülen mikroorganizmaların dirençlerine karşı yeterli hızda yeni antibiyotikler geliştirilememektedir (69). Avrupa İlaç Ajansının yayınladığı bildiri sonrası prostat biyopsi profilaksisi için siprofloksasin kullanımı daha sık tartışılır olmuştur. Bu bildiride özellikle artan dirençli mikroorganizmaların raporlanması nedeniyle alternatif antibiyoterapi rejimlerinin kullanımı önerilmiştir (8). Bu uyarılar ışığında hem kullanım kolaylığı hem uygun maliyeti hem de gram pozitif ve gram negatif MDR ve XDR patojenlere etkinliğinin devam etmesi, hem de monoterapi olarak kullanılabilmesi nedeniyle fosfomisin öne çıkan antibiyotik olmuştur (70).

Fosfomisin, 1969'da keşfedilmiş, görece eski bir antibiyotiktir ve bakterisidal etkilidir. Bu etkisini bakterilerin hücre duvar sentezini engelleyerek gösterir. Fosfomisinin 2 adet oral formu bulunur; bunlardan fosfomisin trometamolün (FM-T) oral biyoyararlanımı %40 iken, fosfomisin kalsiyumda (FM-C) bu oran %12'lere düşmektedir. FM-T'nin %30-60'ı değişmeden idrar ile atılırken FM-C'nin %9-18'i idrara geçer. Toplam renal eliminasyon oranları %95'lerde olup yarı ömrü 4-8 saat kadar hızlıdır. Bu nedenle özellikle şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında renal eliminasyon süresi 50 saate kadar uzayabilir ve bu nedenle dikkatli olmak gerekir (70).

Fosfomisinin ayrıca oldukça iyi doku penetrasyonuna sahip olduğu da gösterilmiştir. Özellikle serum, böbrek, mesane duvarı, prostat, akciğer, enflame dokular, kemik, serobrospinal sıvılar, abse içeriği ve kalp kapakçıklarında yüksek dozlara çıkabildiği kanıtlanmıştır (71,72,73). Oral formu iyi tolere edilir ve oldukça düşük yan etki raporlanmıştır. En sık yan etki, genellikle kendisini sınırlayan gastrointestinal (ishal, bulantı, karın ağrısı, dispepsi vb.) yan etkilerdir. Beta laktam grubu ve aminoglikozidler ile sinerjistik etkisi olabileceği de gösterilmiştir (74). Prostat biyopsisi için de artan kullanım nedeniyle birçok klinik araştırma ile etkinliği test edilmiştir. Yapılan çalışmalarda işlem öncesi 12 saat içerisinde alınan FM-T'nin prostat içerisinde etkin konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Fakat prostat biyopsisi için etkin doku doz konsantrasyonu için oral alımı takip eden 1-4 saat içerisinde işlemin yapılması önerilmektedir (75).

2.3.2. Biyopsi Komplikasyonları ve Sepsis:

TRUS-B, genelde güvenli bir işlemdir ve işlem sonrası genellikle yatış gerekmez, ofis şartlarında uygulanabilir. İşlem sonrası ağrı, hematospermi, hematüri, hematokezya gibi komplikasyonlar gelişebilir ve bunlar genellikle kendilerini sınırlar. Kanama komplikasyonları sonrası en sık görülen komplikasyonlar genellikle genitoüriner enfeksiyonlardır (Tablo 2.7).

Tablo 2.7: TRUS Eşlikli Biyopsi Sonrası Olası Komplikasyonlar (EAU 2022)

Komplikasyonlar	Etkilenen hastaların yüzdesi
Hematospermi	37,4
Hematüri > 1 gün	14,5
Rektal kanama < 2 gün	2,2
Prostatit	1,0
Ateş > 38,5°C	0,8
Epididimit	0,7
Rektal kanama > 2 gün +/- cerrahi müdahale	0,7
İdrar retansiyonu	0,2
Hastanede yatmayı gerektiren diğer komplikasyonlar	0,3

Enfektif komplikasyonlar, genelde iğne yerleştirilirken rektum florasında bulunan mikroorganizmaların, prostat, üretra veya kan dolaşımına geçmesi ile oluşur. Oluşacak enfeksiyonun şiddeti, konak direnci, mikroorganizmanın virülansı ve inokülasyon miktarına göre değişir. Biyopsi sonrası enfektif komplikasyonlar üriner sistem enfeksiyonları, prostatit, epididimit, orşit, bakteriyemi ve sepsis olarak karşımıza çıkabilir. Biyopsi sonrası üriner sistem enfeksiyonu %9 ve dizüri %13 olasılıkla en sık görülenlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise biyopsi sonrası üriner sistem enfeksiyonu %8,6 ve sepsis %3,1 olarak raporlanmıştır (76). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada prostat biyopsisi sonrası tekrar hospitalizasyon riski ortalama %1,1 oranda bulunmuştur (54).

En son 2016 yılında güncellenen 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüsü'nün tanımlamasına göre sepsis, enfeksiyonlara konağın düzensiz sistemik yanıtı sonucu gelişen organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır (77). Güncel bilgiler ışığında sepsis tanısında kullanılabilecek altın standart tanı testi bulunmamaktadır ve bu nedenle sepsis öngören skorlama sistemleri değer taşımaktadır. Sepsis ve septik şok tanısı klinisyenleri hala kompleks moleküler,

genetik ve klinik açıdan karışık patofizyolojisi ve artan insidansı nedeni ile zorlamaktadır. İlk tanımlamanın yapıldığı 1991 senesinden bu yana insidans sürekli artmakta ve sıklığı 2017 raporlamalarına göre yıllık 49 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm sayılarına ulaşmıştır (78). Septik hastalar, artan tanı yöntemleri ve tedavi seçeneklerine rağmen hala yüksek hastanede ölüm oranlarına, dünya çapında tüm ölümlerin yaklaşık %20'sine denk gelen bir paya sahiptir (79). 2016'da yapılan güncelleme ile sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve şiddetli sepsis tanımı kaldırılmıştır. Bunların yerine sepsis tanısında ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) önerilmiştir. Özellikle enfektif bir odak ve ≥ 2 SOFA kriteri karşılandığı durumda sepsis tanısı konabilir. Bu bulgulara ek olarak sıvı replasmanına rağmen süren hipotansiyon (ortalama arteriyel basıncın ≤ 70 mmHg olması) ve laktatin >2 mmol/L olması durumunda septik şok tanısı konur. SOFA skorlamasının laboratuvar tetkikleri ve dolayısı ile zaman gerektirmesi nedeni ile yoğun bakım üniteleri ve acil servis departmanlarında hızlı SOFA (qSOFA) skorlandırma sistemi önerilmiştir. Bu skorlama sistemine göre solunum sayısı ≥ 22 /dk olması, bilinç değişiklikleri ve sistolik kan basıncının ≤ 100 mmHg olarak saptanması olarak tariflenmiş ve her biri 1 puanla değerlendirilmiştir. 2 puan ve üzeri sepsis şüphesi barındıran kişiler için bir ön değerlendirme sistemi olarak önerilmiştir (77) (Tablo 2.8 ve 2.9).

Tablo 2.8: SOFA Skoru

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV var	<100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤ 5 veya Dobutamin herhangi bir doz	Dopamin>5 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin ≤0.1	Dopamin>15 veya Adrenalin >0.1 veya Noradrenalin> 0.1
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit x10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	<20
Böbrek Kreatin mg/dl veya İdrar Debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 veya <500 ml/gün idrar	>5 veya <200 ml/gün idrar
Nörolojik Glaskow Koma Skoru	13-14	10-12	6-9	<6

MV: Mekanik Ventilator, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

* Adrenerjik ilaçlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz: mikrogram/kg/dk)

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

Tablo 2.9: qSOFA Skoru

Solunum Sayısı	≥ 22/dk
Bilinç Durumu Glaskow Koma Skoru	≤ 13
Sistolik Kan Basıncı	≤ 100 mmHg

Yeni değerlendirme ışığında sepsis, 3 ayrı evreden oluşmaktadır. İlk aşama; enfeksiyon, yani mikrobiyolojik bir etkene karşı konakta gelişen henüz bozulmamış bir sistemik yanıttır. Yalnızca enfeksiyonun görüldüğü organda disfonksiyon görülebilir. Enfeksiyonun ilerlemesi durumunda buna ikincil olarak konağın sistemik yanıtı bozulur ve sepsis gelişir ($qSOFA \geq 2$ + organ disfonksiyonu). Sepsiste, uygun sıvı replasmanına ve vazopressör infüzyonuna rağmen ortalama arteryel basınç (OAB) ≤ 65 mmHg ve Laktat >2 mmol/L seyrediyor ise septik şoktan bahsedilir. Bu safha, özellikle metabolik ve hücresel düzeyde anormalliklerin var olduğu, yüksek mortalite riski taşıyan bir aşamadır (77).

2.3.3. Enfektif Komplikasyonlara Yaklaşım

Biyopsi sonrası gelişen enfektif komplikasyonlar genellikle komplike idrar yolu enfeksiyonları ve prostatitler ile sınırlıdır. Nadiren semptomlarda ağırlaşma sonucu hospitalizasyon, hatta yoğun bakım yatışı gerektiren bakteriyemi ve sepsis gelişebilir. Yeterli etki spektrumuna sahip antimikrobiyal tedaviye rağmen kan akımına karışan rektal flora bakterileri, sepsisin sebebi olabilirler.

Ciddi enfeksiyonlar, başvuruda alınan kan ve idrar kültürlerini takiben agresif bir resüsitasyon stratejisi ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile (karbapenemler, amikasin ve 2. veya 3. kuşak sefalosporinler) tedaviyi gerektirir. Başlangıç antibiyotik seçiminde kinolon dirençli veya genişletilmiş beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların varlığına göre tercihler değişebilir. Ayrıca daha önce hastanın kullandığı antibiyotikler veya yakın seyahat geçmişi de bu tercihleri yaparken dikkate alınmalıdır. Hastanın antibiyoterapiye 24-48 saat içerisinde verdiği klinik yanıt ve bu dönemde sonuçlanan mikrobiyolojik kültür tetkiklerinin sonuçlarına göre antibiyoterapi son halini alır. Ortalama 7 ile 14 gün arasında tedavi, uygun zamanda oral tedaviye geçilmesi şartı ile genellikle tercih edilir (54).

2.3.4. Enfektif Parametreler ve Klinik Kullanımları

Günlük pratiğimizde enfeksiyon ile sepsis tanı ve tedavisinin yönlendirilmesi için klinisyenler pratik olarak 3 ana vektör kullanmaktadır. Bunların ilki sistemik konak yanıtı gösteren belirteçler (CRP, PCT vb.), organ disfonksiyonu belirteçleri (böbrek hasar belirteçleri vb.) ve mikrobiyolojik dokümantasyondur. İlk 2 vektör, sepsisin öngörülmesinde ne yetkin duyarlılığa ne de özgüllüğe sahiptir. Mikrobiyolojik tanı kesinleşmesi ise 2-3 gün sürmektedir. Bu handikaplar nedeni ile konağa ait belirteçler sepsis öngörülmesi, tanısı, tedaviye yanıt değerlendirilmesi ve hastanın antibiyoterapi kararının verilmesi için çokça araştırılmıştır (80).

2.3.4.1. C-Reaktif Protein (CRP):

C reaktif Protein (CRP), hepatositler tarafından üretilen bir sitokin olup IL-6 aracılı oluşan bir akut faz reaktanıdır. Uyarıdan yaklaşık 4 ile 6 saat sonra seviyeleri artmaya başlar ve 36 ile 50. saatler arasında pik değerine ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Kanda seviyeleri immunsupresyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmez.

Özellikle sepsis tanısı koymada başarısı oldukça düşük bulunmuştur (duyarlılık %79, özgüllük %60). Bu nedenle CRP testinin değerini arttırabilmek için CRP oranı fikri ortaya atılmıştır. Bu değer, güncel CRP değerinin başlangıç CRP değerine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Özellikle 4. gün CRP oranı $>0,6$ ise bu durum kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (80).

2.3.4.2. Procalcitonin (PCT)

PCT, özellikle tiroid dokusunda kalsitonin hormonunun bir öncülü olarak üretilir ve neredeyse tüm dokularda ve makrofajlarda sentezlenebilmektedir. Sağlıklı bireylerde bu süreç esnasında sadece kalsitonin dolaşıma katılır. Fakat lipopolisakkaridler ve enflamatuar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF alfa, PCT'nin dolaşıma karışmasında bir artışa neden olur. Enflamatuar tetiklenmeden yaklaşık 3-4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 24 saatte pik değerlere ulaşır. Yarılanma süresi 22-35 saat arasındadır.

Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalar üzerinde yapılan birçok çalışmada mortalite üzerinde öngörü sunabileceği belirtilse de antibiyoterapi başlama, devam ettirme, kesme ve enfeksiyon öngörme hususunda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Özellikle kritik hastalarda tanısal değeri daha da düşmektedir (80). Üst değeri konusunda birçok öneride bulunulmuştur ve bakteriyel enfeksiyonlar için 0,5 ile 2 ng/ml değerleri arası kabul görmüştür. Her ne kadar CRP'den üstün bulunsada bu değerler arasında sepsis tanısı konusunda duyarlılığı %77 ile 85, özgüllüğü %75 ile 83 arasında bulunmuştur. Tüm bu konular göz önünde tutulduğunda akut enfeksiyon tanısında hala çok güvenilir bulunmamaktadır (81,82).

2.3.4.3. CRP/PCT Oranı

PCT, duyarlılığına rağmen, özellikle malignite hastalarında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bunun sebebi, tümörün metastaz durumu, tümördeki nöroendokrin aktivite ve tümör nedenli salgılanan proenflamatuar mediatörler olarak düşünülebilir.

Değerlendirme CRP'nin PCT'ye oranı ile yapıldığında enfeksiyon tanısında duyarlılığın arttığı saptanmıştır. Özellikle ateş ile başvuran malignite tanılı hastada enfeksiyonun dışlanması için CRP/PCT oranının 95 ve üzerinde olması anlam taşır (83).

2.3.4.4. Lökosit Sayımı (WBC)

Lökosit sayısı, periferik kanın mikroskop altında incelenmesi ve saha saha hücreler sayılarak ortalama bir tahminde bulunularak hesaplanmaktaydı. Ancak günümüzde genellikle otomatize sistemler kullanılarak değerlendirilebilmekte ve lökosit sayımı, tam kan sayımı tetkiki içerisinde yer almaktadır (84). WBC değeri içerisinde nörofiller, eozinofiller, bazofiller, lenfositler, monositleri ve onlara ek olarak anormal hücreler ve reaktif immatür hücreleri içerir. Lökosit sayımı enfeksiyon ve enflamasyon tanısında kullanılabilecek bir belirteç olduğu gibi yaş, vücut sıcaklığı ve egzersiz durumundan da etkilenebilir (85). Erişkinlerde periferik kandan alınan

örneklemlerde normal sınırı 5.000 ile 10.000 /mm³ arasındadır. 10.000 /mm³ ve üzeri değerler lökositoz olarak değerlendirilir ve enfeksiyon, enflamasyon, doku hasarı veya yanıklar, dehidratasyon, tiroid fırtınası, lösemi, stres ve steroid kullanımına sekonder oluşabilir. Lökositozun şiddeti; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı ve kemik iliği sağlığına bağlı olarak değişebilir (86). Bakteriyel enfeksiyon durumlarında yüksek miktarda gerekli olan nötrofil sayısını sağlayabilmek için kemik iliğinde artmış üretim olur. Bunun sonucu olarak total granülosit miktarı içerisinde artmış orandaki segmente ve non-segmente nötrofil miktarı saptanır ve bu fenomen sola kayma olarak tariflenir. Sola kaymanın, bakteriyel enfeksiyonların bir kısmında hastaneye başvuru anında saptanamadığı için güvenilir bir parametre olmadığı düşünülmektedir. Bu fenomen çok erken dönemde gelişmemekte olup bakteriyemiye takip eden 12 ile 24 saat içerisinde meydana gelmektedir (87). Hem bakteriyeminin doğası sonucu hem de lökosit sayımının nötrofil dışında da hücreleri içermesi nedeni ile bakteriyel enfeksiyon durumlarında bu parametrelerin kombinasyonlarının kullanılması önerilir (88).

2.3.4.5. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR):

NLR, temelde tam kan sayımı parametreleri ile hesaplanan bir sistemik enflamasyon belirtecidir. Genel bilgi, nötrofil sayısının enflamatuvar bir hastalıkta artacak olmasıdır. Ancak kaşeksi vb. durumlarda artmayarak yanlış negatif sonuçlara sebebiyet verebilir. Lenfosit sayısı ise nötrofillerin aksine enflamasyon ilerledikçe düşer ancak bu düşüş daha gecikmeli yaşanır ve hastalık progresyonu hakkında fikir vermez (89,90). Yapılan araştırmalarda NLR'nin özellikle enflamatuvar hastalıklarda, hastalık progresyonu ile paralel olarak arttığını gösterilmiştir (91). Kullanımı ve ulaşımı kolay, ucuz olan NLR'nin farklı etnik kökenli sağlıklı insanlar üzerinde yapılan toplum taramalarında 1.65 değerinin referans taban değer olabileceği ortaya atılmıştır. Sepsis hastalarında kullanımını ve etkinliğini araştıran çalışmalarda ise özellikle sepsisin mortal seyrettiği hastalarda, hastalığın daha hafif seyrettiği hastalara kıyasla NLR'nin daha yüksek olduğu ve bu nedenle sepsis prognozu hakkında fikir verebileceği belirtilmiştir (92). NLR'nin bir enfeksiyon ve bakteriyemi belirtici olabilecek potansiyel taşıdığı da iddia edilmiştir. 4 ile 24 arası değerler bakteriyemi

hastalarında eşik değeri olarak ortaya atılmış olsa da bu eşik değerin ortalama 10 olarak kabul edildiği araştırmalarda %77 duyarlılık ve %63 özgüllüğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (93).

2.3.4.6. Derive Nötrofil-Lenfosit Oranı (dNLR):

Derive nötrofil lenfosit oranı (dNLR) hesaplanması için periferik kandan alınan bir tam kan sayımı yeterli olacaktır. Bu oran; total nötrofil sayısının, total lökosit sayısı ile total nötrofil sayısı arasındaki fark ile bölümüne eşittir. Yapılan birçok çalışmada bu parametrenin onkolojik hastalarda kullanabilecek prognostik bir parametre olabileceği düşünülmüştür (94). Meme kanseri, akciğer kanseri ve birçok diğer kanser türünde daha, progresyonsuz sağ kalım, ortalama sağ kalım ve tümörsüz sağ kalımda anlamlı bilgi vermektedir ve bu değeri 3'ün üzerinde olduğu durumlarda kötü prognoz göstergesi olabilir (95). Bu negatif prognostik belirteç, özellikle immünoterapi tedavisi uygulanan hastaların dNLR değerinin düşüklüğü, immünoterapinin etkinliğinin tedavi öncesi bir belirteci olabileceği de tanımlanmıştır (96). Onkolojideki kullanımlarına ek olarak özellikle corona virüs pandemisi döneminde enflamatuvar sürecin şiddetinin öngörülmesi konusunda lenfosit ve nötrofillere üstün bulunmuştur. Enflamatuvar hastalıkta prognozun kötü seyredecek hastalıkla ilgili de fikir verdiği bildirilmiştir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif araştırma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02.08.2023 tarihli, KAEK-599 numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde 01.01.2022 ile 31.05.2023 tarihleri arasında transrektal prostat biyopsisi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların demografik verileri, işlem öncesi rutin değerlendirme tetkiklerinden hemogram, PSA, fPSA, CRP, PCT, tam idrar tetkiki, idrar kültür antibiyogramı sonuçları hastanemiz bilgi işlem sisteminden taranmıştır. Hastaların biyopsi işleminden hemen önce alınan rektal sürüntü kültürü sonuçlarına ve biyopsi sırasında yapılan TRUS verilerine yine sistemden taranarak ulaşılmıştır. Her işlemten önce, kliniğimizde hastalara işlemin yapılış şekli, takip protokolü ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilmektedir. Hastalar işlem sonrası gelişebilecek inatçı hematüri, rektal kanama, ateş, üriner retansiyon, dizüri ve prostatit hakkında detaylı bilgilendirilmiş olup bu komplikasyonların gelişmesi halinde kliniğimize ivedilikle başvurmaları gerektiği anlatılmış, yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Biyopsi sonrası 2. günde rektal sürüntü kültürü antibiyogramının kontrolü için polikliniğe başvuran hastalar ağrı, ateş, dizüri, hematüri, hematospermi, rektal kanama açısından sorgulanmıştır. Antibiyotik tedavisinin kapsamı ve tedavi kesim kararı değerlendirilebilmesi amacıyla sürüntü kültür antibiyogramına ek rutin olarak alınan hemogram, CRP, PCT, tam idrar tetkikleri incelenmiş ve sonuçlarına hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılmıştır. Şikâyet ve bulguları sonucu üroloji kliniğinde yatarak tedavisi yapılmış hastaların tedavileri için ilgili bölümlere konsültasyonları yapılmıştır. Yüksek ateş şikâyeti ile başvuran hastaların hastaneye yatışı yapılmış, kan ve idrar kültürü tetkikleri alınmış, ampirik antibiyoterapilere, enfeksiyon ve klinik mikrobiyoloji bölümü konsültasyonu doğrultusunda başlanmıştır. Bu hastaların takip verilerine ve konsültasyon sonuçlarına bilgi işlem sisteminden ulaşılmıştır. Hastaların bir sonraki kontrolü 2. hafta patoloji sonucu ile yapılmıştır, bu kontrolde de rutin olarak şikayetleri sorgulanmıştır.

Kontrolü kabul eden ve takiplerine başvuran, antibiyotiklerini öneriler doğrultusunda kullanan, biyopsi sonrası rutin incelemeleri yapılmış, kinolon

veya fosfomisin grubu antibiyotikler ile profilaksi uygulanmış, takibi yapılmış hastalar araştırma grubuna dahil edilmiştir. Takibi kabul etmeyen veya kontrol tetkikleri başka laboratuvarlarda yapılmış, biyopsi öncesi yapılan idrar kültürü tetkikinde üreme saptanan, biyopsi sonrası ek başka girişimler (sistoskopi vb.) uygulanan, farklı antibiyotik rejimleri uygulanmış hastalar çalışma grubunun dışında tutulmuştur. Bu yöntem ile yapılan retrospektif tarama sonucu biyopsi yapılan toplam 345 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Bu hastaların 5'inde biyopsi öncesi alınan idrar kültüründe üreme olması üzerine araştırma grubundan çıkarılmıştır. Takibi kabul etmeyen veya kontrol tetkikleri laboratuvarımızda yapılmamış, biyopsi sırasında ek girişim uygulanmış olan toplam 43 hasta da çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun üzerine toplam 297 hasta ile istatistiksel inceleme yapılmıştır.

3.1. HASTA HAZIRLIĞI VE BİYOPSİ PROTOKOLÜ

Prostat biyopsisi kararı alınan hastalara kliniğimizde, bilinen bir alerji tariflemediği takdirde, herhangi bir randomizasyon uygulanmadan kinolon veya fosfomisin grubu antibiyotikler ile profilaksi önerilmektedir. Operasyon sabahı mekanik bağırsak temizliği rutin olarak uygulanmaktadır. Hastalara operasyon öncesi uygun cilt temizliğini takiben rektal flora kültürü için sürüntü örnekleme alınmakta ve işlem öncesi intrarektal povidin iodür çözeltisi ile rektal temizlik uygulanmaktadır.

Birimimizde biyopsi için Hi-Vision Avius, HITACHI, Tokyo, Japonya ultrasonografi cihazı ve transrektal ultrasonografi probu kullanılmaktadır. Biyopsi için MaxiCore-M, GEOTEK, Ankara, otomatik biyopsi tabancası ve 18 G otomatik biyopsi tabancası iğnesi kullanılmıştır. Biyopsi sonrası enfeksiyon koruyucu önlemler olarak kliniğimizde rutin olarak her biyopsi sonrası 18 G 25 cm biyopsi iğne ucu formalin solüsyonda bekletilerek temizlenmektedir (98). Buna ek olarak ultrason probu için iğne kılavuzu steril hazırlanarak kullanılmaktadır.

3.2. ANTİBİYOTİK REJİMLERİ

Hastalara kinolon grubu için operasyondan 1 gün önce antibiyoterapiye başlaması, oral yolla 2x500 mg 2x1 pozolojide tedavi önerilir. Fosfomisin için ise operasyon sabahı 3 gr şase uygulaması önerilir. EAU kılavuzları ve bu konu ile ilgili yapılmış prospektif çalışma sonuçlarına göre antibiyotik tedavilerinin tamamlanması önerilmektedir. Bu nedenle profilakside kinolon grubu antibiyotikleri kullananlar için toplam 5 günlük tedavi rejimi önerilirken, profilaksisi fosfomisinler ile uygulanan hastaların biyopsi sabahı alınan doza ek 48 saat sonra 1 adet 3 gr şase daha kullanımı rutin olarak önerilir.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanılmıştır. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

PSA yüksekliği, şüpheli prostat muayene bulguları veya geğmiş patoloji sonuçlarında premalign lezyon saptanması nedenli 14 kadran prostat biyopsisi yapılan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 297 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastalar ortalama 65 yaşındaydı; ortalama PSA değerı 6.9 ng/ml, serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ise 17 olarak bulunmuştur.

Hastaların 139'una (%46.8) kinolon grubu antibiyotik ile profilaksi uygulanmış, 158'i ise (%53.2) fosfomisin grubu antibiyotikleri kullanmıştır. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi 125 hastada (%42.1) benign, 114 hastada (%38.4) malign ve 58 hastada (%19.5) premalign olarak raporlanmıştır.

Hastaların 15'inde (%5.1) son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı raporlanmıştır. Çalışmamıza katılan tüm hastalar arasında alınan rektal sürüntü kültüründe kinolon dirençli mikroorganizmaya 35 hastada (%11.8) rastlanmıştır.

Hasta şikayetleri değerlendirildiğinde, biyopsi uygulanan hastaların 103' (%34) en az 1 şikâyet tariflemiştir. Biyopsi sonrası en sık şikâyet %63 ile geçici hematüri ve idrar renk değerikliği iken bunu ateş, hematospermi ve dizüri takip etmiştir. Hastaların rektal sürüntü kültürlerinde en sık karşılaşılan mikroorganizma 161 vaka ile E.Coli olmuştur. Bunu 42 vaka ile enterococcus fecalis ve 27 vaka ile klebsiella suşları takip etmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		41.0 - 85.0	65.0	64.3 ± 7.9
PSA (ng/ml)		0.5 - 278.0	6.9	12.1 ± 26.1
fPSA/PSA		2.0 - 59.0	17.0	18.3 ± 8.8
Diyabet	(-)			232 78.1%
	(+)			65 21.9%
Antibiyotik	(-)			282 94.9%
Kullanımı (Son 6 Ay)	(+)			15 5.1%
Prostat Hacim (cc)		14.0 - 206.0	48.0	54.6 ± 30.3
Tümör Yüzdesi (%)		0.0 - 90.0	0.0	5.1 ± 13.0
Kinolon Direnci	(-)			262 88.2%
	(+)			35 11.8%
Biyopsi Öyküsü	(-)			252 84.8%
	(+)			45 15.2%
Biyopsi Sonrası LE	(-)			268 90.2%
	(+)			29 9.8%
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-)			294 99.0%
	(+)			3 1.0%
Patoloji Sonucu	Benign			125 42.1%
	Premalign			58 19.5%
	Malign			114 38.4%
Postop Şikayet	(-)			194 65.3%
	(+)			103 34.7%
Antibiyotik	Kinolon			139 46.8%
	Fosfomisin			158 53.2%

Hastaların biyopsi öncesi yapılan değerlendirilmesinde enfeksiyon geçiren grup ile enfeksiyon geçirmeyen grup arasında enfektif parametrelerin hiçbirinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Enfektif Parametrelerin Ortalama Değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
CRP (mg/L)	0.1 - 113.8	2.0	4.7 ± 9.7
PCT (µg/L)	0.02 - 0.72	0.03	0.05 ± 0.06
CRP/PCT	3.0 - 5689.0	56.5	129.7 ± 362.1
ANC (/mm ³)	1040.0 - 19990.0	4240.0	4547.1 ± 1721.8
ALC (/mm ³)	640.0 - 11670.0	2090.0	2203.1 ± 915.1
WBC (/mm ³)	2470.0 - 22580.0	7490.0	7624.7 ± 2062.9
NLR	0.3 - 12.2	2.0	2.4 ± 1.5
dNLR	0.3 - 7.7	1.4	1.6 ± 0.8

Enfeksiyon geçiren hastaların, geçirmeyenlere kıyaslanmasında rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci, biyopsi öyküsü, patoloji sonucu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Fakat son 6 ay antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası enfeksiyon geçiren grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı zamanda prostat hacmi enfeksiyon geçiren grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Biyopsi sonrası 2. gün tam idrar tetkik analizlerinde lökosit esteraz (LE) pozitifliği enfeksiyon geçiren grupta, geçirmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.3: Enfeksiyon Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Kıyaslaması

		Enfeksiyon Geçirmeyenler		Enfeksiyon Geçirenler		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		64.3 ± 8.0	65.0	62.8 ± 3.9	62.5	0.421 ^m
PSA (ng/ml)		12.1 ± 26.3	6.9	13.9 ± 21.0	7.0	0.904 ^m
fPSA/PSA		18.3 ± 8.9	17.0	17.3 ± 6.8	19.5	0.993 ^m
Diyabet	(-)	226	78.2%	6	75.0%	0.688 ^{x²}
	(+)	63	21.8%	2	25.0%	
Antibiyotik Kullanımı (Son 6 Ay)	(-)	277	95.8%	5	62.5%	0.005 ^{x²}
	(+)	12	4.2%	3	37.5%	
Antibiyotik	Kinolon	137	47.4%	2	25.0%	0.210 ^{x²}
	Fosfomisin	152	52.6%	6	75.0%	
Kinolon Direnci	(-)	254	87.9%	8	100.0%	0.602 ^{x²}
	(+)	35	12.1%	0	0.0%	
Biyopsi Öyküsü	(-)	246	85.1%	6	75.0%	0.348 ^{x²}
	(+)	43	14.9%	2	25.0%	
Patoloji Sonucu	Benign	121	41.9%	4	50.0%	0.127 ^{x²}
	Premalign	55	19.0%	3	37.5%	
	Malign	113	39.1%	1	12.5%	
Biyopsi Sonrası LE	(-)	264	91.3%	4	50.0%	0.004 ^{x²}
	(+)	25	8.7%	4	50.0%	
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-)	287	99.3%	7	87.5%	0.079 ^{x²}
	(+)	2	0.7%	1	12.5%	
Postop Şikayet	(-)	194	67.1%	0	0.0%	0.000 ^{x²}
	(+)	95	32.9%	8	100.0%	
PIN/ASAP	(-)	182	63.0%	5	62.5%	0.978 ^{x²}
	(+)	107	37.0%	3	37.5%	
Prostat Hacim (cc)		53.8 ± 29.6	47.0	82.0 ± 44.1	56.5	0.028 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi sonrası CRP değeri enfeksiyon geçirmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Enfeksiyon geçirmeyen grupta da biyopsi sonrası CRP değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi sonrası CRP değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi öncesi ve sonrası arasında CRP artışı enfeksiyon geçirmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

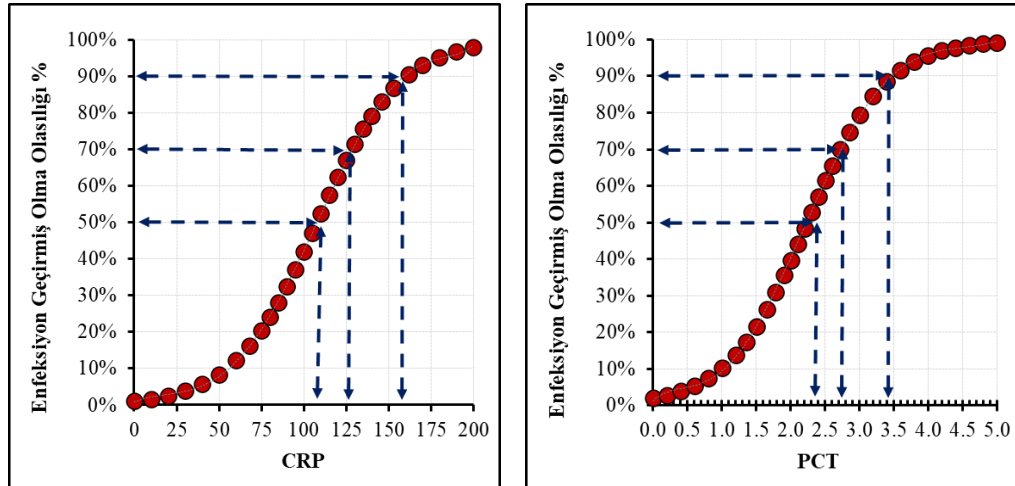
Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi sonrası PCT değeri enfeksiyon geçirmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Enfeksiyon geçirmeyen grupta biyopsi sonrası PCT değeri biyopsi öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi sonrası PCT değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Enfeksiyon geçiren grupta biyopsi sonrası PCT artışı enfeksiyon geçirmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

WBC için yapılan değerlendirmede biyopsi öncesi ve sonrası değişimin enfeksiyon geçiren grupta, geçirmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer enfektif parametreler göz önüne alındığında CRP'nin PCT'ye oranı, ANC, ALC, NLR ve dNLR değerlerinin iki grup arası yapılan değerlendirmesinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4: Enfeksiyon Geçiren Hastaların Enfektif Parametrelerinin İncelenmesi

	Enfeksiyon Geçirmeyenler			Enfeksiyon Geçirenler			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
CRP (mg/L)							
Biyopsi Öncesi	4.7	± 9.9	1.9	3.8	± 2.8	3.0	0.189 ^m
Biyopsi Sonrası	8.7	± 14.8	4.2	54.3	± 50.1	41.7	0.000 ^m
BÖ/BS Değişim	4.1	± 13.3	1.3	50.6	± 49.3	37.5	0.000 ^m
Grup içi Değişim p	0.000		^w	0.012		^w	
PCT (µg/L)							
Biyopsi Öncesi	0.05	± 0.06	0.03	0.04	± 0.01	0.04	0.376 ^m
Biyopsi Sonrası	0.07	± 0.19	0.04	0.62	± 0.99	0.12	0.000 ^m
BÖ/BS Değişim	0.02	± 0.18	0.00	0.58	± 0.98	0.08	0.000 ^m
Grup içi Değişim p	0.087		^w	0.012		^w	
WBC (x10³/mm³)							
Biyopsi Öncesi	7.6	± 2.1	7.5	7.8	± 1.4	7.7	0.585 ^m
Biyopsi Sonrası	7.7	± 1.8	7.6	10.9	± 5.9	8.4	0.136 ^m
BÖ/BS Değişim	6	± 1.43	0.07	3.17	± 5.20	1.67	0.007 ^m
Grup içi Değişim p	0.139		^w	0.093		^w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test



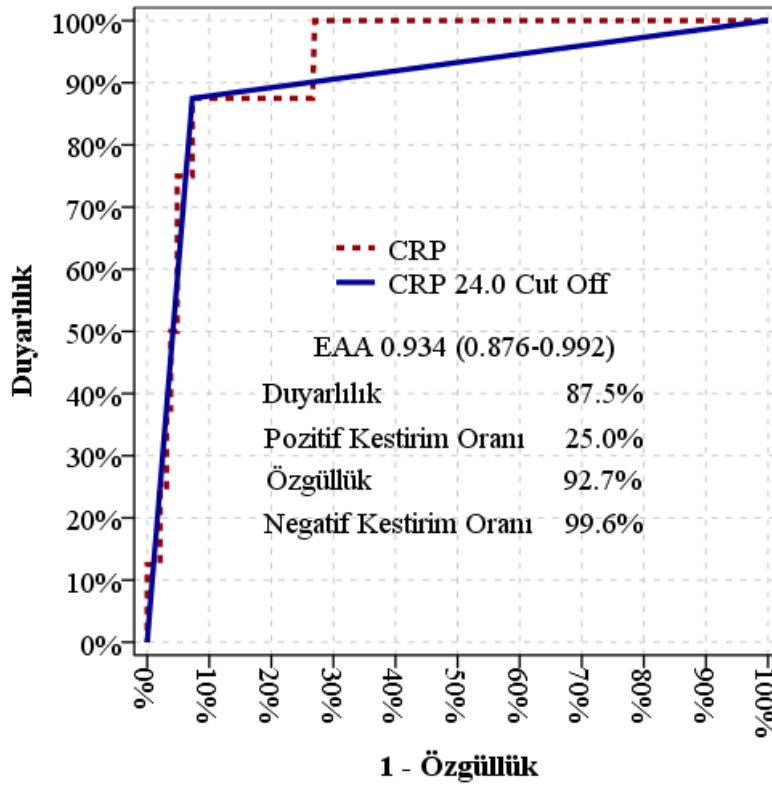
Şekil 4.1: CRP ve PCT için parametre düzeyi ile enfeksiyon ilişkisi

Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların ayırımında CRP değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir [Eğri altı alan 0.934 (0.876-0.992)]. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların ayırımında CRP 24.0 mg/L eşik değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir [Eğri altı alan 0.901 (0.767-1.000)] (Tablo 4.5).

CRP 24.0 mg/L eşik değerinde enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaları ayırmada duyarlılık % 87.5, pozitif kestirim % 25, özgüllük % 92.7, negatif kestirim % 99.6 olarak hesaplandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: CRP için Tanı Gücü Değerlendirmesi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
CRP (mg/L)		0.934		0.876 - 0.992	0.000
CRP 24.0 Cut Off		0.901		0.767 - 1.000	0.000
		Enfeksiyon Geçirmeyen	Enfeksiyon Geçiren		%
CRP	≤ 24.0	268	1	Duyarlılık	87.5%
(mg/L)	> 24.0	21	7	Pozitif Kestirim Oranı	25.0%
				Özgüllük	92.7%
				Negatif Kestirim Oranı	99.6%



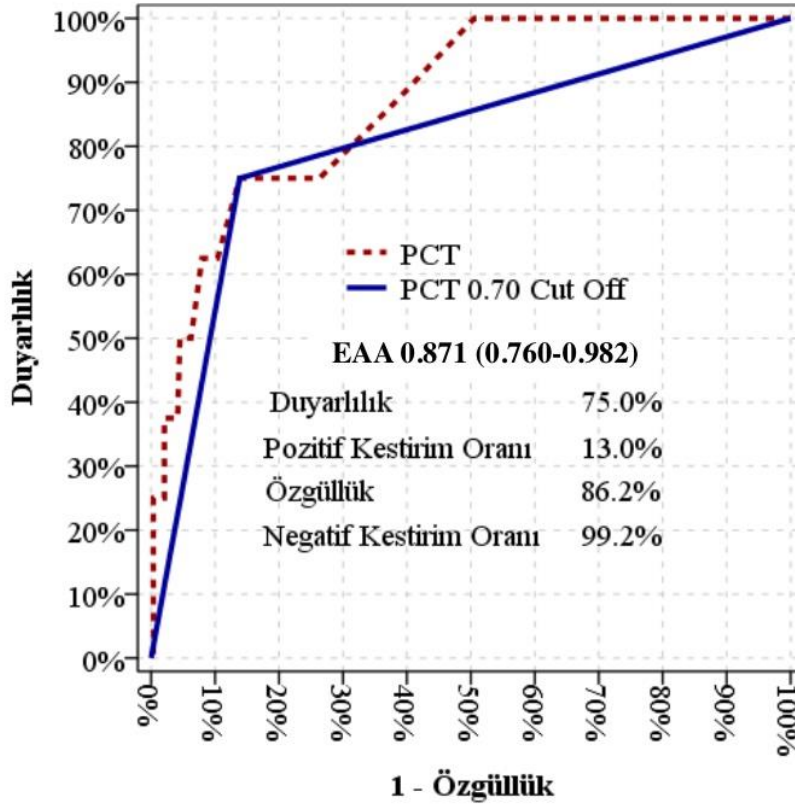
Şekil 4.2: CRP için ROC eğrisi

Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların ayırımında PCT değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir [Eğri altı alan 0.871 (0.760-0.982)]. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların ayırımında PCT 0.70 µg/L eşik değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir [Eğri altı alan 0.806 (0.629-0.982)] (Tablo 4.6).

PCT 0.70 µg/L eşik değerinde enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaları ayırmada duyarlılık % 75, pozitif kestirim % 13, özgüllük % 86.2, negatif kestirim % 99.2 olarak hesaplandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: PCT için Tanı Gücü Değerlendirmesi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı		p
PCT (µg/L)		0.871		0.760 - 0.982		0.000
PCT 0.70 Cut Off		0.806		0.629 - 0.982		0.003
		Enfeksiyon Geçirmeyen	Enfeksiyon Geçiren			
PCT	≤ 0.70	249	2	Duyarlılık	Kestirim	75.0%
(µg/L)	> 0.70	40	6	Pozitif Oranı		13.0%
				Özgüllük		86.2%
				Negatif Oranı		99.2%



Şekil 4.3: PCT için ROC eğrisi

Enfeksiyon geçiren hastalar, klinik özellikleri ve ek risk faktörleri için ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.7). Bu inceleme sonucunda hastaların hepsinin 60 yaş ve üzerinde olduğu ve en az 1 adet ek hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Bulunan 8 hastanın 3'ünde son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü olduğu saptanmıştır. Kinolon kullanımı öyküsü olan hastalar da dahil olmak üzere hiçbir hastanın rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci saptanmamıştır. Hastaların 4 tanesinin patolojisi benign, 3 tanesi premalign ve 1 tanesi malign olarak sonuçlanmıştır. Hastaların 1'i profilakside kinolon kullanırken 7'si fosfomisin rejimi kullanılmıştır. Enfeksiyon sonrası tedavi enfeksiyon ve klinik mikrobiyoloji bölümü ile planlanmış ve rektal sürüntü kültüründe kinolon direncine rastlanmaması sebebi ile de hastaların 1'i hariç hepsinde tedavide kinolon grubu antibiyotikler kullanılmıştır. Hastaların hiçbir septik hastalık tablosunda başvurmamış olup alınan kan kültürlerinde üremeye rastlanmamıştır.

Tablo 4.7: Enfeksiyon Geçiren Hastaların Ayrıntılı Analizi

Hasta	Yaş	Ek hastalık	Biyopsi Öyküsü	Antibiyotik Kullanımı (Son 6 Ay)	Profilaksi	Üreme	Kinolon direnci	Tedavi	Patoloji
H1	64	HT	2	0	F	E.C.	YOK	K	PREMALİGN
H2	72	DM, HT	0	1(K)	F	E.C.	YOK	S	MALİGN
H3	70	DM, HT	0	0	F	E.B.,E.C.	YOK	K	BENİGN
H4	65	HT	1	0	K	E.B.,E.C.	YOK	K	BENİGN
H5	61	KOAH	1	1(K)	F	E.C.	YOK	K	BENİGN
H6	61	DM, KOAH	0	1(K)	F	KL.	YOK	K	PREMALİGN
H7	60	HT	0	0	F	KL.	YOK	K	BENİGN
H8	64	DM	0	0	F	KL.,E.C.	YOK	K	PREMALİGN

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, E.C.:E.Coli, E.B.:Enterobakter, KL: Klebsiella, K:Kinolon, S: Sefalosporin, F: Fosfomisin

Rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci olan ve olmayan gruplar bir alt incelemeye tabi tutulmuştur. Kinolon direnci olan grupta diyabet oranı kinolon direnci olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Bu iki grup arasında enfeksiyon geçirme açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kinolon direnci olan grupta patoloji sonucu malign olan hastaların oranı kinolon direnci olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Kinolon direnci olan ve olmayan gruplar arasında biyopsi sonrası tam idrar tetkikinde LE ve nitrit varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kinolon direnci olan ve olmayan gruplar arasında biyopsi sonrası şikâyet istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Kinolon direnci olan ve olmayan gruplar arasında prostat hacim, premalign lezyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kinolon direnci olan grupta tümör yüzdesi kinolon direnci olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kinolon direnci olan grupta prostatit oranı ve hiperplazi oranı kinolon direnci olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Bu iki grup arasında enfektif parametreler açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Kinolon Direncine göre Hastaların Değerlendirilmesi

		Kinolon Direnci Olmayan		Kinolon Direnci Olan		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		64.1 ± 7.9	64.0	65.6 ± 8.0	67.0	0.241 ^m
PSA (ng/ml)		11.0 ± 20.7	6.9	20.7 ± 50.7	7.4	0.325 ^m
fPSA/PSA		18.2 ± 8.7	17.0	19.1 ± 9.9	18.0	0.558 ^m
Diyabet	(-)	210	80.2%	22	62.9%	0.020 ^{X²}
	(+)	52	19.8%	13	37.1%	
Enfeksiyon Geçirme	(-)	254	96.9%	35	100.0%	0.602 ^{X²}
	(+)	8	3.1%	0	0.0%	
Antibiyotik Kullanımı (Son 6 Ay)	(-)	247	94.3%	35	100.0%	0.231 ^{X²}
	(+)	15	5.7%	0	0.0%	
Biyopsi Öyküsü	(-)	219	83.6%	33	94.3%	0.097 ^{X²}
	(+)	43	16.4%	2	5.7%	
Patoloji Sonucu	Benign	114	43.5%	11	31.4%	0.015 ^{X²}
	Premalign	54	20.6%	4	11.4%	
	Malign	94	35.9%	20	57.1%	
Biyopsi Sonrası LE	(-)	236	90.1%	32	91.4%	0.800 ^{X²}
	(+)	26	9.9%	3	8.6%	
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-)	259	98.9%	35	100.0%	1.000 ^{X²}
	(+)	3	1.1%	0	0.0%	
Postop Şikayet	(-)	172	65.6%	22	62.9%	0.744 ^{X²}
	(+)	90	34.4%	13	37.1%	
PIN/ASAP	(-)	163	62.2%	24	68.6%	0.464 ^{X²}
	(+)	99	37.8%	11	31.4%	
Prostat Hacim (cc)		54.3 ± 30.4	48.0	56.7 ± 30.2	44.0	0.748 ^m
Tümör Yüzdesi (%)		4.19 ± 11.57	0.00	11.86 ± 19.49	1.00	0.003 ^m
Premalign Lezyon Oranı (%)		0.05 ± 0.10	0.00	0.02 ± 0.04	0.00	0.186 ^m
Prostatit Oranı (%)		0.79 ± 0.28	0.93	0.67 ± 0.35	0.79	0.029 ^m
Hiperplazi Oranı (%)		0.65 ± 0.29	0.71	0.52 ± 0.33	0.57	0.023 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Hastaların kullandığı antibiyotiklere göre gruplandırılması sonrası kinolon ve fosfomisin grubu arasında biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası CRP değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). Kinolon grubunda biyopsi sonrası CRP değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.05). Fosfomisin grubunda da biyopsi sonrası CRP değeri biyopsi öncesine göre

anlamli artiş göstermiştir ($p<0.05$). Kinolon ve fosfomisin kullananlar arasında biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası CRP değerlerindeki artiş açısından gruplar arasında anlamli farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Kinolon ve fosfomisin grubu arasında biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası PCT değerleri anlamli farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kinolon kullanan hasta grubunda biyopsi sonrası PCT değeri biyopsi öncesine göre anlamli değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Fosfomisin kullanan grupta biyopsi sonrası PCT değeri biyopsi öncesine göre anlamli artiş göstermiştir ($p<0.05$). Fosfomisin grubunda biyopsi sonrası PCT artışı kinolon grubundan anlamli olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kinolon veya Fosfomisin Kullanan Hastaların Enfektif Parametreleri

	Kinolon Grubu			Fosfomisin Grubu			p	
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan		
CRP (mg/L)								
Biyopsi Öncesi	4.0	± 5.0	1.9	5.2	± 12.5	2.0	0.813	^m
Biyopsi Sonrası	7.8	± 10.3	4.3	11.9	± 22.7	4.2	0.782	^m
BÖ/BS Değişim	3.8	± 9.7	1.3	6.6	± 21.3	1.4	0.748	^m
Grup İçi Değişim p	0.000		^w	0.000		^w		
PCT (µg/L)								
Biyopsi Öncesi	0.04	± 0.03	0.03	0.05	± 0.08	0.04	0.934	^m
Biyopsi Sonrası	0.07	± 0.24	0.04	0.09	± 0.27	0.04	0.242	^m
BÖ/BS Değişim	0.02	± 0.24	0.00	0.04	± 0.26	0.00	0.026	^m
Grup İçi Değişim p	0.875		^w	0.002		^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Kinolon ve fosfomisin grupları arasında biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası ANC değeri anlamli farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Fosfomisin grubunda biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası ANC değişimi kinolon grubundan anlamli olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.10).

Kinolon ve fosfomisin grubu arasında biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası WBC değeri anlamli farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kinolon grubunda biyopsi sonrası WBC değeri biyopsi öncesine göre anlamli değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Fosfomisin grubunda biyopsi sonrası WBC değeri biyopsi öncesine göre anlamli artiş göstermiştir ($p<0.05$). Fosfomisin grubunda

biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası WBC değerlerinde artış kinolon grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Kinolon veya Fosfomisin Kullanan Hastaların Enfektif Parametreleri-2

	Kinolon Grubu			Fosfomisin Grubu			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
ANC (/mm³)							
Biyopsi Öncesi	4724.9 ± 2025.7		4420.0	4390.8 ± 1389.2		4150.0	0.192 ^m
Biyopsi Sonrası	4595.5 ± 1899.0		4340.0	4627.5 ± 1577.0		4425.0	0.632 ^m
BÖ/BS Değişim	-129.4 ± 1951.1		-10.0	236.7 ± 1247.0		175.0	0.004 ^m
Grup İçi Değişim			^w			^w	
p	0.186			0.005			
WBC (/mm³)							
Biyopsi Öncesi	7798.8 ± 2336.7		7610.0	7471.6 ± 1781.3		7410.0	0.405 ^m
Biyopsi Sonrası	7764.7 ± 2256.5		7590.0	7780.5 ± 1952.0		7665.0	0.648 ^m
BÖ/BS Değişim	-34.0 ± 1994.9		-50.0	308.9 ± 1376.6		305.0	0.007 ^m
Grup İçi Değişim			^w			^w	
p	0.533			0.002			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Kinolon grubunda biyopsi sonrası NLR değeri biyopsi öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Fosfomisin grubunda biyopsi sonrası NLR değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Kinolon grubunda biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası NLR değişimi fosfomisin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Bu parametrede kinolon grubunda düşüş, fosfomisin grubunda artış gözlenmiştir.

Kinolon grubunda biyopsi sonrası dNLR değeri biyopsi öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Fosfomisin grubunda biyopsi sonrası dNLR değeri biyopsi öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Kinolon grubunda biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası dNLR düşüşü fosfomisin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Kinolon veya Fosfomisin Kullanan Hastaların Enfektif Parametreleri-3

	Kinolon Grubu			Fosfomisin Grubu			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
NLR							
Biyopsi Öncesi	2.48	± 1.54	2.14	2.28	± 1.41	1.93	0.069 ^m
Biyopsi Sonrası	2.26	± 1.17	2.08	2.33	± 1.29	2.12	0.942 ^m
BÖ/BS Değişim	-0.22	± 1.35	-0.05	0.05	± 1.11	0.11	0.003 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.029		^w	0.041		^w	
dNLR							
Biyopsi Öncesi	1.67	± 0.87	1.48	1.56	± 0.78	1.40	0.121 ^m
Biyopsi Sonrası	1.52	± 0.62	1.45	1.60	± 0.74	1.45	0.551 ^m
BÖ/BS Değişim	-0.15	± 0.77	-0.06	0.04	± 0.60	0.08	0.002 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.013		^w	0.075		^w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

PCT laboratuvar bazal değerlerine göre yüksek ve düşük gruplar için ayrıca bir inceleme yapılmıştır. Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L olan grupta hastaların yaşı biyopsi sonrası PCT <0.05 μ g/L olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 4.12).

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L olan grupta enfeksiyon geçirme oranı biyopsi sonrası PCT <0.05 μ g/L olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L ve PCT <0.05 μ g/L olan gruplar arasında kullanılan antibiyotik rejimleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 4.12).

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L ve PCT <0.05 μ g/L olan gruplar arasında prostat hacim, tümör yüzdesi, premalign lezyon oranı, prostatit oranı, hiperplazi oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L ve PCT <0.05 μ g/L olan gruplar arasında kinolon direnci anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L olan grupta patoloji sonucu malign olan hastaların oranı biyopsi sonrası PCT <0.05 μ g/L olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L ve PCT <0.05 μ g/L olan gruplar arasında prostat hacim, tümör yüzdesi farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: PCT Değerlerine göre Hasta Değerlendirilmesi

		Biyopsi Sonrası PCT<0.05 µg/L		Biyopsi Sonrası PCT≥0.05 µg/L		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		63.4 ± 7.5	63.0	65.6 ± 8.2	66.0	0.019 ^m
PSA (ng/ml)		9.4 ± 13.3	6.8	16.1 ± 37.6	7.4	0.130 ^m
fPSA/PSA		17.8 ± 8.2	17.0	18.9 ± 9.8	18.0	0.455 ^m
Diyabet	(-)	140	79.1%	92	76.7%	0.619 ^{X²}
	(+)	37	20.9%	28	23.3%	
Enfeksiyon Geçirme	(-)	176	99.4%	113	94.2%	0.006 ^{X²}
	(+)	1	0.6%	7	5.8%	
Antibiyotik Kullanımı (Son 6 Ay)	(-)	169	95.5%	113	94.2%	0.612 ^{X²}
	(+)	8	4.5%	7	5.8%	
Antibiyotik	Kinolon	87	49.2%	52	43.3%	0.324 ^{X²}
	Fosfomisin	90	50.8%	68	56.7%	
Kinolon Direnci	(-)	155	87.6%	107	89.2%	0.675 ^{X²}
	(+)	22	12.4%	13	10.8%	
Biyopsi Öyküsü	(-)	151	85.3%	101	84.2%	0.787 ^{X²}
	(+)	26	14.7%	19	15.8%	
Patoloji Sonucu	Benign	82	46.3%	43	35.8%	0.030 ^{X²}
	Premalign	36	20.3%	22	18.3%	
	Malign	59	33.3%	55	45.8%	
Biyopsi Sonrası LE	(-)	161	91.0%	107	89.2%	0.609 ^{X²}
	(+)	16	9.0%	13	10.8%	
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-)	176	99.4%	118	98.3%	0.568 ^{X²}
	(+)	1	0.6%	2	1.7%	
Postop Şikayet	(-)	113	63.8%	81	67.5%	0.516 ^{X²}
	(+)	64	36.2%	39	32.5%	
PIN/ASAP	(-)	108	61.0%	79	65.8%	0.399 ^{X²}
	(+)	69	39.0%	41	34.2%	
Prostat Hacim (cc)		54.8 ± 29.4	48.0	54.2 ± 31.8	48.0	0.550 ^m
Tümör Yüzdesi (%)		4.54 ± 12.76	0.00	5.92 ± 13.25	0.00	0.054 ^m
Premalign Lezyon Oranı (%)		0.05 ± 0.10	0.00	0.04 ± 0.08	0.00	0.471 ^m
Prostatit Oranı (%)		0.79 ± 0.28	0.93	0.75 ± 0.32	0.93	0.575 ^m
Hiperplazi Oranı (%)		0.64 ± 0.29	0.71	0.62 ± 0.31	0.71	0.658 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Biyopsi sonrası PCT≥0.05 µg/L olan grupta biyopsi öncesi ve sonrası CRP değeri PCT <0.05 µg/L olan gruptan anlamlı daha yüksekti (p<0.05). Aynı sonuç CRP'nin biyopsi öncesi ve sonrası değişimi için de gerçekleşti.

Biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L olan grupta biyopsi öncesi NLR değeri PCT <0.05 μ g/L olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Biyopsi öncesi ve sonrası olan değişim göz önüne alındığı zaman da biyopsi sonrası PCT $\geq$ 0.05 μ g/L olan grupta biyopsi sonrası NLR düşüşü, biyopsi sonrası PCT<0.05 μ g/L olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: PCT Değerlerine göre Diğer Enfektif Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Biyopsi Sonrası PCT<0.05 µg/L		Biyopsi Sonrası PCT≥0.05 µg/L		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
CRP (mg/L)					
Biyopsi Öncesi	4.0 ± 9.5	1.6	5.7 ± 10.0	2.7	0.000 m
Biyopsi Sonrası	6.2 ± 11.1	3.3	15.6 ± 24.0	7.5	0.000 m
BÖ/BS Değişim	2.2 ± 11.9	0.9	9.9 ± 21.6	2.6	0.000 m
Grup içi Değişim p	0.000 w		0.000 w		
NLR					
Biyopsi Öncesi	2.26 ± 1.38	1.91	2.54 ± 1.60	2.11	0.036 m
Biyopsi Sonrası	2.26 ± 1.23	2.04	2.36 ± 1.23	2.17	0.219 m
BÖ/BS Değişim	-0.01 ± 1.13	0.08	-0.17 ± 1.36	-0.08	0.036 m
Grup içi Değişim p	0.126 w		0.091 w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Hastaların patoloji sonuçları göz önüne alınarak yapılan incelemelerde ise beklendiği üzere PSA değeri malign ve premalign grupta, benign gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0.05). Benzer bir şekilde benign grupta fPSA/PSA oranı diğer iki gruptan da anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

Kinolon direnci malign grupta, benign gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmaktadır (p<0.05). Ancak bu fark malign grup ile premalign grup arasında saptanmamıştır. Premalign olan grupta biyopsi sonrası tam idrar tetkikinde nitrit oranı benign ve malign gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

Premalign grupta prostat hacmi malign grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Benign grup ile malign ve premalign olan gruplar arasında prostat hacmi anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Patoloji Sonuçlarına Göre Hasta Değerlendirilmesi

		¹ Benign	² Malign	³ Premalign	p	
Yaş	Ort.±ss	63.4 ± 7.8	65.5 ± 8.0	63.7 ± 7.8	0.120	K
	Medyan	64 ²	66.0	64.0		
PSA (ng/ml)	Ort.±ss	6.8 ± 4.8	19.3 ± 40.5	9.4 ± 8.9	0.000	K
	Medyan	5.8 ²³	8.4	7.8		
fPSA/PSA	Ort.±ss	20.1 ± 8.5	16.2 ± 9.1	18.3 ± 8.2	0.000	K
	Medyan	19.0	15.0 ¹	17.0		
Diyabet	(-) n-%	100 80.0%	86 75.4%	46 79.3%	0.675	X ²
	(+) n-%	25 20.0%	28 24.6%	12 20.7%		
Enfeksiyon Geçirme	(-) n-%	121 96.8%	113 99.1%	55 94.8%	p>0.05	X ²
	(+) n-%	4 3.2%	1 0.9%	3 5.2%		
Antibiyotik Kullanımı (Son 6 Ay)	(-) n-%	117 93.6%	110 96.5%	55 94.8%	0.594	X ²
	(+) n-%	8 6.4%	4 3.5%	3 5.2%		
Antibiyotik						
Kinolon	n-%	58 46.4%	54 47.4%	27 46.6%	0.988	X ²
Fosfomisin	n-%	67 53.6%	60 52.6%	31 53.4%		
Kinolon Direnci	(-) n-%	114 91.2%	94 82.5%	54 93.1%	0.049	X ²
	(+) n-%	11 ² 8.8%	20 17.5%	4 6.9%		
Biyopsi Öyküsü	(-) n-%	97 77.6%	108 94.7%	47 81.0%	0.001	X ²
	(+) n-%	28 22.4%	6 ¹³ 5.3%	11 19.0%		
Biyopsi Sonrası LE	(-) n-%	115 92.0%	105 92.1%	48 82.8%	0.102	X ²
	(+) n-%	10 8.0%	9 7.9%	10 17.2%		
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-) n-%	125 100.0%	114 100.0%	55 94.8%	p<0.05	X ²
	(+) n-%	0 ³ 0.0%	0 ³ 0.0%	3 5.2%		
Prostat Hacim (cc)	Ort.±ss	54.3 ± 31.6	51.0 ± 27.1	62.1 ± 32.5	0.046	K
	Medyan	45.0	43.0 ³	57.0		
	Medyan	0.86	0.50 ¹³	0.79 ¹		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

¹ Benign grubu ile fark p<0.05, ² Malign grubu ile fark p<0.05

³ Premalign grubu ile fark p<0.05

Enfektif parametreler ile patoloji sonuçları arasında yapılan kıyaslamada CRP'nin tüm 3 grupta da anlamlı artış gösterdiği ancak grupların kıyaslanmasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır. PCT değerleri ile yapılan incelemede ise ne grup içerisinde ne de gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Son olarak hastalar $PSA<4$ ng/ml , $PSA 4-10$ ng/ml ve $PSA>10$ ng/ml olmak üzere 3 ana PSA grubuna ayrılıp değerlendirilmiştir. $PSA<4$ ng/ml olan grup hastaların yaşı diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Diğer iki grubun yaşı arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Beklendiği üzere $PSA>10$ ng/ml olan grupta patoloji sonucu diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha sık malign bulunmuştur ($p<0.05$). $PSA <4$ ng/ml ile $PSA 4-10$ ng/ml arası olan grupta patoloji sonuçları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Prostat hacmi de yine $PSA>10$ ng/ml olan grupta diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). $PSA 4-10$ ng/ml arası olan grubun prostat hacmi de $PSA<4$ ng/ml olan gruptan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: PSA Sonuçlarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

		¹ PSA <4 ng/ml	² PSA 4-10 ng/ml	³ PSA>10 ng/ml	P	
Yaş	Ort.±ss	61.5 ± 7.2	64.3 ± 7.2	65.6 ± 9.3	0.021	K
	Medyan	62.0 ²³	65.0	67.0		
fPSA/PSA	Ort.±ss	24.7 ± 9.9	18.0 ± 7.1	15.3 ± 9.9	0.000	K
	Medyan	25.0	18.0 ¹	13.0 ¹²		
Diyabet	(-) n-%	32 74.4%	141 80.1%	59 75.6%	0.596	X ²
	(+) n-%	11 25.6%	35 19.9%	19 24.4%		
Enfeksiyon Geçirme	(-) n-%	42 97.7%	170 96.6%	77 98.7%	p>0.05	X ²
	(+) n-%	1 2.3%	6 3.4%	1 1.3%		
Antibiyotik Kullanımı (6 Ay)	(-) n-%	43 100.0%	163 92.6%	76 97.4%	0.071	X ²
	(+) n-%	0 0.0%	13 7.4%	2 2.6%		
Antibiyotik						
Kinolon	n-%	16 37.2%	78 44.3%	45 57.7%	0.057	X ²
Fosfomisin	n-%	27 62.8%	98 55.7%	33 ¹² 42.3%		
Kinolon Direnci	(-) n-%	41 95.3%	155 88.1%	66 84.6%	0.214	X ²
	(+) n-%	2 4.7%	21 11.9%	12 15.4%		
Biyopsi Öyküsü	(-) n-%	38 88.4%	145 82.4%	69 88.5%	0.361	X ²
	(+) n-%	5 11.6%	31 17.6%	9 11.5%		
Patoloji Sonucu						
Benign	n-%	23 53.5%	85 48.3%	17 21.8%	0.000	X ²
Premalign	n-%	9 20.9%	32 18.2%	17 21.8%		
Malign	n-%	11 ³ 25.6%	59 ³ 33.5%	44 56.4%		
Biyopsi Sonrası LE	(-) n-%	41 95.3%	161 91.5%	66 84.6%	0.112	X ²
	(+) n-%	2 4.7%	15 8.5%	12 15.4%		
Biyopsi Sonrası Nitrit	(-) n-%	43 100.0%	175 99.4%	76 97.4%	p>0.05	X ²
	(+) n-%	0 0.0%	1 0.6%	2 2.6%		
Postop Şikayet	(-) n-%	28 65.1%	116 65.9%	50 64.1%	0.961	X ²
	(+) n-%	15 34.9%	60 34.1%	28 35.9%		
PIN/ASAP	(-) n-%	26 60.5%	118 67.0%	43 55.1%	0.180	X ²
	(+) n-%	17 39.5%	58 33.0%	35 44.9%		
Prostat Hacim (cc)	Ort.±ss	35.8 ± 13.6	53.4 ± 25.9	67.7 ± 39.2	0.000	K
	Medyan	33.0 ²³	48.0 ³	59.0		
Tümör Yüzdesi (%)	Ort.±ss	0.63 ± 1.53	3.09 ± 10.10	12.09 ± 18.50	0.000	K
	Medyan	0.00 ³	0.00 ³	1.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

¹PSA <4 Grubu ile fark p<0.05, ²PSA 4-10 Grubu ile fark p<0.05, ³PSA>10 Grubu ile fark p<0.05

Enfektif parametreler PSA sonuçlarına göre kıyaslandığında CRP değeri PSA >4 ng/ml olan 2 grupta da PSA<4 ng/ml olan gruba kıyasla anlamlı olarak

daha yüksekti ($p<0.05$). PSA >10 ng/ml ve PSA 4-10 ng/ml olan gruplar arasında biyopsi öncesi CRP değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). PSA <4 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası CRP değeri PSA 4-10 ng/ml ve PSA >10 ng/ml olan gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). PSA >10 ng/ml ve PSA 4-10 ng/ml olan gruplar arasında biyopsi sonrası CRP değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tüm gruplarda biyopsi sonrası CRP, biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Tüm grupların birbirleri ile yapılan kıyaslamasında gruplar arasında biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası CRP değişimi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi PCT değeri diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). PSA <4 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi PCT değeri de PSA 4-10 ng/ml olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Biyopsi sonrası PCT değeri yalnızca PSA <4 ng/ml grubunda anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Diğer iki grup için işlem öncesi ile sonrası arasında anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: PSA Sonuçlarına göre Enfektif Parametreler

		¹ PSA <4 ng/ml	² PSA 4-10 ng/ml	³ PSA>10 ng/ml	P
CRP (mg/L)					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss Medyan	3.0 ± 4.1 1.1 ²³	3.4 ± 4.6 2.0	8.3 ± 17.0 2.6	0.021 ^K
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss Medyan	9.7 ± 26.8 2.5	8.4 ± 11.7 4.1 ¹	13.6 ± 23.1 6.1 ¹	0.014 ^K
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss Medyan	6.7 ± 25.8 1.2	5.0 ± 11.5 1.5	5.3 ± 20.9 1.4	0.730 ^K
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.000 ^w	0.000 ^w	0.000 ^w	
PCT (µg/L)					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss Medyan	0.05 ± 0.07 0.02 ³	0.04 ± 0.04 0.03 ¹³	0.06 ± 0.08 0.04	0.001 ^K
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss Medyan	0.10 ± 0.24 0.02	0.08 ± 0.31 0.04	0.06 ± 0.10 0.04	0.155 ^K
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss Medyan	0.05 ± 0.23 0.00	0.04 ± 0.31 0.00	0.00 ± 0.03 0.00	0.237 ^K
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.009 ^w	0.106 ^w	0.760 ^w	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test

¹PSA <4 Grubu ile fark $p<0.05$, ³PSA>10 Grubu ile fark $p<0.05$

PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi ANC değeri diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası ANC değeri yine diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi WBC değeri diğer gruplardan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). Tüm gruplar arasında biyopsi sonrası WBC değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). PSA 4-10 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası WBC değeri biyopsi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Bu değişim diğer gruplarda saptanmamıştır. PSA <4 ng/ml, PSA 4-10 ng/ml ve PSA>10 ng/ml olan gruplar arasında biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası WBC değişimi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi NLR değeri diğer iki gruptan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası NLR değeri yine diğer iki gruptan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). Fakat PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası NLR değeri biyopsi öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0.05$). PSA <4 ng/ml, PSA 4-10 ng/ml ve PSA>10 ng/ml olan gruplar arasında biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası NLR değişimi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi öncesi dNLR değeri diğer gruplardan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). PSA >10 ng/ml olan grupta biyopsi sonrası dNLR değeri de diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). PSA <4 ng/ml, PSA 4-10 ng/ml ve PSA>10 ng/ml olan gruplar arasında ve grup içerisinde biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası dNLR değişimi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: PSA Sonuçlarına göre Enfektif Parametreler-2

		¹ PSA <4 ng/ml	² PSA 4-10 ng/ml	³ PSA>10 ng/ml	P
ANC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss	4.36 ± 1.64	4.34 ± 1.76	5.11 ± 1.57	0.000 ^K
	Medyan	3.96 ³	4.15 ³	4.90	
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss	4.39 ± 1.29	4.52 ± 1.89	4.95 ± 1.53	0.015 ^K
	Medyan	4.20 ³	4.23 ³	4.83	
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss	0.03 ± 1.53	0.17 ± 1.80	0.16 ± 1.20	0.220 ^K
	Medyan	0.08	0.11	-0.02	
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.778 ^w	0.036 ^w	0.398 ^w	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss	7.45 ± 1.86	7.42 ± 2.10	8.18 ± 1.99	0.003 ^K
	Medyan	7.30 ³	7.39 ³	7.93	
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss	7.70 ± 1.61	7.66 ± 2.27	8.06 ± 1.90	0.150 ^K
	Medyan	7.47	7.58	7.98	
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss	0.25 ± 1.70	0.25 ± 1.82	0.13 ± 1.36	0.139 ^K
	Medyan	0.21	0.19	-0.09	
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.264 ^w	0.014 ^w	0.467 ^w	
NLR					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss	2.18 ± 1.35	2.22 ± 1.36	2.83 ± 1.68	0.001 ^K
	Medyan	1.88 ³	1.96 ³	2.50	
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss	2.05 ± 0.97	2.24 ± 1.22	2.57 ± 1.34	0.029 ^K
	Medyan	2.13 ³	1.95 ³	2.27	
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss	0.12 ± 1.00	0.02 ± 1.23	0.26 ± 1.33	0.329 ^K
	Medyan	0.06	0.07	-0.08	
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.708 ^w	0.455 ^w	0.210 ^w	
dNLR					
Biyopsi Öncesi	Ort.±ss	1.48 ± 0.68	1.54 ± 0.80	1.85 ± 0.92	0.002 ^K
	Medyan	1.36 ³	1.39 ³	1.69	
Biyopsi Sonrası	Ort.±ss	1.40 ± 0.50	1.53 ± 0.69	1.72 ± 0.74	0.024 ^K
	Medyan	1.47 ³	1.40 ³	1.62	
BÖ/BS Değişim	Ort.±ss	0.08 ± 0.59	0.01 ± 0.71	0.13 ± 0.70	0.610 ^K
	Medyan	-0.03	0.03	-0.01	
<i>Grup içi Değişim p</i>		0.945 ^w	0.803 ^w	0.269 ^w	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test³ PSA>10 Grubu ile fark p<0.05

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkek popölasyonun akciğer kanseri sonrası en sık malignitesi olarak göze çarpmaktadır. Kanser nedenli ölümlerde de dünya genelinde %3.8'lik payı PCa almaktadır. Dünya genelinde PCa için risk faktörü taşımasa dahi 50 yaş üzeri erkekler için prostat kanserinin erken tanısına yönelik rutin tarama önerilmektedir. Serum PSA değeri yüksek saptanan, muayenede şüpheli bulgulara sahip veya geçirilmiş olan prostat biyopsileri sonrası patolojileri premalign olarak raporlanan hastalar için prostattan biyopsi ile doku örnekleme, PCa'nın erken tanısının konabilmesi için önerilmektedir. Gelenekselleşmiş yöntemle prostat biyopsisi TRUS eşliğinde kalın iğne biyopsileri ile toplanmakta iken gelişmiş görüntüleme ve tanı yöntemlerinin de klinik pratiğimize eklenmesi sayesinde transperineal yol ile prostat biyopsisinin de sıklığı giderek artmaktadır (99). Benzer kanser tanısı koyma becerisinin yanında daha az enfektif ve rektal kanama komplikasyonları gözlenmesi ve anterior prostat dokusunun daha iyi örneklenebilmesi transperineal biyopsilerin öne çıkan özelliklerindendir. Ancak yüksek maliyetler, uygulayıcı eğitimi gereksiniminin yüksek olması, işlemin uzun sürmesi ve transrektal metoda göre daha çok ağrı şikayetine sebebiyet vermesi yöntemin rutin pratiğe uyarlanmasını zorlaştıran etmenlerdendir. Tüm bu yöntemlerin uygulanması sonrası enfeksiyon gelişmesini öngörebilecek bir parametre, klinik skrolama sistemi veya bir tanı algoritması klinik uygulamaya girmemiştir (100).

Biyopsi sonrası enfeksiyonlar özellikle transrektal yol ile biyopsi uygulaması sonrası karşılaşılan komplikasyonlardır. Biyopsi öncesi kullanılacak antibiyotik profilaksisine ek olarak, mekanik bağırsak temizliği perine ve rektumun povidin iodyür ile temizliği, biyopsi iğnesi ve iğne kılavuzunun tek kullanımlık olması ve kullanım esnasında mümkün oldukça steril olarak korunması, imkanlar dahilinde alınan biyopsi kadran sayısının düşük tutulması ve hatta mümkünse hedefli biyopsi metodu uygulanması literatürde tariflenen, biyopsi sonrası gelişebilecek enfeksiyonların azalmasını sağlayan kanıtlanmış yöntemlerdir.

Araştırmamızda, enfeksiyon geçiren hastalar ile geçirmeyenler kıyaslandığında, özellikle son 6 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan, prostat

hacmi büyük olan hastalarda biyopsi sonrası enfektif komplikasyonların daha sık geliştiği bulunmuştur. Enfeksiyon geçiren hastaların prostat hacimleri yaklaşık 56 cc olarak saptanırken, enfeksiyon geçirmeyenlerin ise prostat hacimleri ortalaması 47 cc idi. Bununla birlikte biyopsi sonrası idrar tetkikinde LE varlığı da ek bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hem 2 antibiyotik grubu arasında hem de enfeksiyon geçiren hastaların incelenmesinde, kullanılan antibiyotik ile enfeksiyon geçirme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Dünya genelinde gittikçe daha sık gündeme gelen antibiyotik direnci de düşünüldüğünde fosfomisin, özellikle tekli tedavi olarak kullanılabilmesi, görece kolay ve anlaşılır uygulama metodu, uygun fiyatı ve diğer antibiyotikler ile benzer etkinliğe ve başarıya sahip olması kullanımını arttırmaktadır. Çalışmamızda klinik anlamlı enfeksiyon geçirme açısından fosfomisin ve kinolon grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu doğrultuda çalışmamız Cai ve arkadaşlarının 2017’de yaptığı araştırma ile benzer sonuçlara ulaşmıştır. Bu çalışmada prostat biyopsisi profilaksisinde kullanılan fosfomisinin düşük yan etki profili ve düşük semptomatik üriner sistem enfeksiyonları sergilediği, bu özellikleri ile kullanılabilir bir alternatif olduğunun altı çizilmiştir (101).

Tüm bu bilgilere rağmen çalışmamızda fosfomisin grubunun kinolonlar ile kıyaslanmasında şaşırtıcı sonuçlara da ulaşılmıştır. Semptomatik enfeksiyon geçirme ve komplikasyonlarda 2 antibiyotik grubu arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamış olsa da enfektif parametreler açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında belirgin farklar ortaya çıkmıştır. CRP değerleri her 2 grupta da biyopsi öncesi değerlerine kıyasla biyopsi sonrası belirgin artış göstermiştir. Bu sonuçların gruplar arası değerlendirilmesinde ise belirgin fark izlenmemiştir. Ancak PCT değerleri ile yapılan kıyaslamada kinolon grubunda biyopsi sonrası belirgin artış olmazken, fosfomisin grubunda biyopsi sonrası PCT değerlerinde istatistiksel anlamlı artış gözlenmiştir. İki grubun karşılıklı kıyaslanmasında da fosfomisin grubundaki değişim kinolon grubundakilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı sonuçlar ANC ve WBC değerlerinde de gözlenmiştir. Bunlara ek olarak NLR ve dNLR değerlerinin biyopsi öncesi ile biyopsi sonrası değişimleri değerlendirildiğinde kinolon grubunda anlamlı düşüş görülürken, fosfomisin grubunda istatistiksel anlamlı artış gözlenmiştir. Bu 2

grubun kıyaslanmasında NLR ve dNLR değerlerindeki artış fosfomisin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlara rağmen fosfomisin grubunda istatistiksel anlamlı olarak artmış bir enfeksiyon görülmemiştir. Bu durum, özellikle hasta grubumuzda nadir saptanan rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci de düşünüldüğünde, klinik olarak ortaya çıkmayan fakat subklinik seyirli bir enfeksiyona yatkınlık durumuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Fosfomisin grubu antibiyotikler klinik anlamlı enfeksiyon yaratmamış olsa da, ortaya çıkan belirgin enfektif parametre farkı ile potansiyel enfeksiyon riski şüphesini doğurmuştur. Özellikle yüksek kinolon direnci ile karşılaşılan bölgelerde veya daha geniş hasta serileri ile yapılacak fosfomisin, kinolon ve diğer prostat biyopsisi antibiyotik profilaksileri ile etkinlik karşılaştırmalarında daha aydınlatıcı sonuçlara ulaşılabilir. Bu konudaki verilerimiz ile literatürde kimi çalışmalar örtüşmektedir. Örneğin Carignan ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışma kimi açılardan literatürdeki genel bilgiler ile çelişmekteyken çalışmamızı destekler nitelikte veriler sunmuştur (102). Bu çalışmada yayınlanan 9391 hastanın verilerine göre fosfomisinin, biyopsi sonrası enfeksiyonların engellenmesinde yeterli etkinliğe sahip bir antibiyotik olmadığı iddia edilmiştir.

Yaptığımız çalışmanın bulgularından biri de kinolonun prostat biyopsisi için hala güvenli ve etkin bir profilaksi rejimi olabileceğinin gösterilmesi olmuştur. Avrupa Üroloji Derneği'nin artan direnç vakaları nedeni ile kinolon grubunun biyopsi profilaksisinden çıkarılması üzerine yaptığı çalışmalarına rağmen, 2022 yılında Bartoletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kinolon grubu antibiyotikler lehine bir görüş savunulmuştur (103). 1150 hastanın katıldığı çalışmada rektal sürüntü kültür sonucundan bağımsız olarak kinolonların tedavide kullanılabilecek etkin antibiyotik olmaya devam ettiği, bir alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır ve özellikle bu önermesi ile tezimizin verilerini destekler niteliktedir. EAU'nun, kinolonların profilakside kullanımına karşıt yayınlarına rağmen ulaştığımız sonuçlar, Amerikan ve Japon kılavuzları ile aynı görüşü savunmakta ve profilakside kinolonların etkin bir rejim olarak kullanımına devam edilebileceği yönünde olmuştur. Profilaksiye ek olarak bir diğer kullanım yöntemi ise kinolonların, enfeksiyon gelişmesi durumunda etkin bir ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılmasıdır. Bu yöntem

kliniğimizde enfeksiyon gelişmesi durumunda, alınan rektal sürüntü kültürlerinde de kinolon direnci saptanmadıysa gerek intravenöz gerekse oral yoldan kullanılarak uygulanmıştır.

Liss ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, özellikle kinolonlar ile profilaksi altında olan, rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci saptanan hastaların biyopsi sonrası enfeksiyon ve hastane yatışı açısından yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (104). Çalışma Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Belçika, Birleşik Krallık ve Tayland'da 6 kliniğin ortak çalışması olarak yapılmış ve çalışma grubunda rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci %20.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, Antalya'da saptadığımız rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci %12 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürle yapılan kıyaslama ile düşük direnç oranları arasında sıralanmaktadır. Çalışmamızda enfeksiyon geçiren ve tedaviye alınan 8 hastanın hiçbirinin rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci ile karşılaşılması. Bu 8 hastanın 3'ü son 6 ay içerisinde kinolon grubu antibiyotikler kullanmış olmasına rağmen rektal sürüntü kültür antibiyogramlarında bu antibiyotik grubuna karşı direnç gelişmemiş olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak profilakside kinolon kullanıp rektal sürüntü kültürü kontrollerinde kinolon rezistansına rastlanan hastaların hiçbirisi ne bir enfektif komplikasyon ne de enfektif parametrelerde anlamlı artış geliştirmemiştir. Enfeksiyon geçiren hastalarımızdan yalnızca 1'i profilakside kinolon kullanmaktayken diğerleri profilakside fosfomisin kullanmaktaydı. Enfeksiyonların tedavisi, biyopsinin hemen öncesinde alınan rektal sürüntü kültürü sonuçlarına ek olarak diğer kültür tetkiklerinin antibiyogram sonucu ile düzenlenmiştir. Enfeksiyonlar nedeni ile tedaviye alınan hastalardan alınan kültür tetkiklerinin sonuçlarında kinolon dirençli mikroorganizma saptanmamıştır. Bunun üzerine hastaların 1'i hariç hepsinin tedavisinde kinolon grubu antibiyotikler kullanılmıştır. Kinolon direncinin hastalarımız için ek bir enfeksiyon riski oluşturmaması güncel literatür ile kısmen çelişmektedir. Bu sonuçlarımızı destekler yayınların olmasına rağmen genel yaklaşım, rektal sürüntü kültüründe dirençli mikroorganizma kolonizasyonunun biyopsi sonrası enfektif komplikasyonları arttıracığı yönündedir. Örneğin Bartoletti ve arkadaşlarının çok merkezli 2018 ile 2020 arasını kapsayan çalışmasında 143 diyabetik hastayı da içeren 1150 hastalık

kohort retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sürüntü kültürü ve diyabetten bağımsız olarak kinolonlar etkin bir antibiyotik olarak bulunmuştur. Dahası araştırmanın diğer bir sonucu olarak kombine profilaksinin etkin bir antibiyotik profilaksi alternatifi olarak bulunmasına rağmen kinolonların bu rejimden de etkili olduğu saptanmıştır (103). Aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada, Hadjipavlou ve arkadaşlarının 2020 yılında İngiltere’de 1012 hasta ile yaptığı çalışmada rektal sürüntüde kinolon direnci saptanmasının, 8 kat artmış enfeksiyona neden olduğu savunulmuştur. Yine bu yayında sürüntü kültürü ile hedeflenmiş antibiyoterapinin tersine, enfektif komplikasyonlara karşı kombine profilaksi ile daha iyi korunma sağlanacağı raporlanmıştır (105). Bu yayının aksine 2018’de Scott ve arkadaşlarının sistemik derleme tarzında olan araştırmasında 15 yayın incelenmiştir. Vardıkları sonuçlara göre kombine profilaksinin aşırı tedavi ve yüksek tedavi maliyetlere sebep olduğu, sürüntü kültürü ile hedeflenmiş antibiyoterapinin ise yeterli kapsama sağladığı savunulmuştur (106). Açıkça görülmektedir ki, literatürde bu konuda halen çelişkili sonuçlar ortaya konmaktadır. Bizim çalışmamızda ise prostat biyopsisi profilaksisinde, kinolonlar hem etkin hem de güvenli bir antibiyotik olarak bulunmuştur. Popülasyonumuzda saptadığımız düşük kinolon direnci oranlarının bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz.

Hastalarımızın biyopsi sonrası enfeksiyonlar açısından risk belirlenebilmesi için enfektif parametreler ile yaptığımız değerlendirmede CRP için eşik değeri 24 mg/L olarak saptanmış olup PCT için bu değer 0,7 µg/L olarak bulunmuştur. Biyopsi sonrası hastaların değerlendirilmesinde biyopsiden 48 saat sonra alınan serum enfektif parametrelerinin tariflenen eşik değerlerinin üzerinde olması çok yüksek olasılıkla enfeksiyon gelişeceğini öngörecektir.

Çalışmamızın dikkat çeken sonuçlarından bir diğeri ise enfeksiyon geçiren 8 hastanın 4’ünde biyopsi öncesi alınan rektal kültürde üreme olan mikroorganizmalardan farklı bakterilerin biyopsi sonrası kültür tetkiklerinde üremesi olmuştur. Transrektal yolla yapılan biyopside bakteriyel ekimin rektal flora ile yapıldığını düşünürsek bu bir çelişki gibi görünmektedir. Bu durumun sebebi ile ilgili hipotezlerimizden birincisi rektal florada var olan ve biyopsi öncesi yapılan sürüntü kültürünün mikrobiyoloji laboratuvarında uygun yöntemler ile besi yerine ekimi sonrası, besi yerini hızla ve tama yakın

doldurarak invaze eden mikroorganizma nedenli diğer bakteriyel suşların baskılanmış olduğudur. Her ne kadar laboratuvarımızda seri ekim yöntemleri ile bakteriyel saflaştırılma uygulanmaya çalışılmış olsa da besi yerini invaze bir mikroorganizma nedenli diğer bakterilerin tespiti zorlaşmış olabilir. Bu çelişkiye neden olabilecek ikinci hipotezimiz, biyopsi iğnesi veya iğne kılavuzunun kullanım veya spesmen toplanması sırasında kontaminasyon olasılığıdır. Bu durumdan kaynaklanan enfeksiyonlar rektal sürüntünün aksine başka bir mikroorganizma ile enfeksiyona yol açabilir. Bir diğer olası sebep olarak oral antibiyoterapinin florada baskın olan, kültürde baskın üreme gösteren majör mikroorganizmaya karşı daha fazla etkinlik göstermesi sonucu yine florada bulunan ve ekimine neden olduğumuz ikincil hatta üçüncül suşların majör etken haline gelmiş olmasıdır. Bu konuya dair son hipotezimiz, PSA yüksekliğinin de etiyolojik olarak sebebi olabilecek, prostat içerisinde inoküle olmuş bir mikroorganizma ile biyopsi sonrası enfeksiyon gelişmiş olmasıdır. Bu mikroorganizma elbette rektal sürüntü kültürü ile tespit edilemeyeceği için sadece rektal sürüntü kültürü ile hedeflenmiş bir tedavi bu etkenleri kapsamayabilir. Bu hipotezin kanıtlanabilmesi için biyopsi materyalinde de mikrobiyolojik inceleme ve enflamasyon varlığı daha etkin araştırılarak ayrıntılı sonuçlara ulaşılabilir. Özellikle PSA yüksekliğini de aydınlatabilmesi, biyopsi sonrası tedavi seçeneklerinin ve tekrarlayan biyopsi kararlarını etkileyebileceği göz önüne alınırsa biyopsi sırasında alınan spesmenlere bir de mikrobiyolojik inceleme için spesmen eklenebilir ve bu sayede prostatta doğrudan inoküle olan patojen mikroorganizmanın tayini yapılabilir. Bunun hastanın tedavisini ve takibini önemli ölçüde etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda biyopsi sonrası en sık tariflenen şikâyet hematüri olarak saptanmıştır. Literatür verilerine bakacak olursak, en sık beklenilecek yan etki EAU kılavuzlarına göre hematospermi olarak raporlanmıştır. Güncel kimi diğer yayınlarda da hematüri prostat biyopsisi sonrası en sık komplikasyon olarak bulunmuş olup varlığı genellikle biyopsi kor sayısından bağımsız olarak saptanmıştır. Bununla birlikte persistan hematüri veya transfüzyon gerektiren hematüri nedenli hastane yatışları, hematüri insidansına göre oldukça düşük ve ortalama %1 olarak saptanmıştır (107). Hasta popülasyonumuzda hematürinin daha sık saptanmasının nedeni, prostat biyopsisi esnasında rutin olarak

transizyonel zon örneklemeesi yapmamız ve bu esnada prostatik üretrada iatrojenik hasarının gelişmiş olabileceği gibi profilakside kullandığımız fosfomisin'in etkisi ile idrar renk değışimi ve koyulaşmasına neden olması veya daha düşük cinsel aktivite ya da hasta utanması nedeniyle hematosperminin raporlanmaması ile ilişkili olabilir.

Hastaların patoloji sonuçları malign, benign ve premalign lezyonların varlığına göre ayrılarak yapılan inceleme neticesinde de PSA değerlerinin malign ve premalign grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak malign hastaların rektal sürüntü kültürlerinde daha sık olarak kinolon direnci saptanmıştır. Bu fenomenin nedeni, PSA değerlerinin ortalaması en yüksek olan malign hasta popülasyonunda poliklinik şartlarında antibiyoterapi ile PSA takibi yapılması ve bu nedenle diğer gruplara kıyasla daha yüksek antibiyotik maruziyeti gelişmiş olması olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma dizaynı olması ve nispeten hasta sayısının az olmasıdır. Buna ek olarak bahsedilebilecek bir diğer kısıtlılık, biyopsi işlemlerinin tek bir klinisyen tarafından uygulanmamış olmasıdır. Çalışmamıza ayrıca yalnızca fosfomisin ve kinolon monoterapilerini kullanan hastalar dahil edilmiş olup, diğer antibiyoterapi rejimleri (kombine vb.) çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Buna rağmen çalışmamızda fosfomisin ve kinolon profilaksisinde klinik anlamlı enfeksiyon gelişimi açısından bir fark bulunmamış olup bu sonuç literatür verileriyle uyumludur. Fakat fosfomisin grubunda enfektif parametrelerin çoğu kinolon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bölgemizde kinolon direnci de düşük tespit edilmesi sebebiyle TRUS-B profilaksisinde kinolon kullanımının güvenli ve etkin olduğunu düşünmekteyiz. Ancak daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalarda bu verilerin teyidi yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Literatür araştırmamız ve çalışmamızda vardığımız sonuçlar düşünüldüğü zaman antibiyoterapi olarak fosfomisin'in güvenle seçilebileceği kanaatindeyiz. Özellikle biyopsiden 4 saat önce alınan ve biyopsi sonrası 48. saatte tekrarlanan, 2 doz şeklinde kullanılacak fosfomisin'in yeterli etkinlikte olabileceği kanısındayız. Kolay ve anlaşılır uygulaması özellikle hasta popülasyonumuzda yüksek uyum ile kullanımını kolaylaştırmış, tedaviye katılım oranları yüksek seyretmiştir. Kinolon grubu antibiyotikler ile kıyaslandığında hemen hemen benzer maliyetlere sahip olması sağlık sistemimiz üzerindeki ekonomik yükünün de en hafif profilaksi rejimlerinden biri olarak tutmaktadır. Dikkat edilebilecek hususlar ise özellikle prostat hacmi 55 cc ve üzerinde olan hastaların veya son 6 ayda herhangi bir sebeple antibiyotik kullananların enfeksiyon açısından ek bir risk taşıdığı konusunda bilgilendirilmesi, bu hastaların biyopsi sonrası daha yakın takibi, enfeksiyonların önlenmesi veya erken tanısında önem taşımaktadır.

Kinolon dirençli bir flora saptanması veya kinolon direnci yüksek olan bir popülasyonda biyopsi uygulanması, doğal olarak enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Böyle bir durumda antibiyoterapinin güncel kılavuz önerileri ışığında, kültür sonuçlarına göre düzenlenmesi veya etkin antibiyotikler ile profilaksinin uzatılarak kullanılması değerlendirilebilir. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastalarımızın hiçbirinin rektal sürüntü kültürlerinde kinolon dirençli mikroorganizmaya rastlanmamıştır. Aynı zamanda popülasyonumuzda kinolon direnci de oldukça düşük oranda saptanmıştır. Fakat kontamine bir işlem olan prostat biyopsisi sonrası gelişen enfeksiyonlarda veya sepsiste, rektal kültürde dirençli bir mikroorganizma ürememiş olsa bile, başvuru anında tedaviye kılavuzluk edecek bir kültür antibiyogramı olması, klinisyenlerin tedavi kararlarını kolaylaştırmakta, belki de olası sepsise ilerleyebilecek bir enfeksiyonun daha hafif bir tabloda atlatılmasını sağlamaktadır. Zira septik tabloda başvuran hastada en önemli problem, herhangi bir kültür tetkikinin mikrobiyolojik incelemesinin en kısa 48-72 saat içerisinde antibiyogram sonuçları verilebilmesi nedeniyle hangi mikroorganizmanın üreme göstermiş olabileceği ve hangi antibiyotiklere duyarlı olduğunun tahminidir. Bu nedenle rektal sürüntü kültürünün kolay uygulanabilir ve

gerekli olduğu durumlarda hayat kurtarıcı bir tetkik olduğunu ve prostat biyopsisi öncesi rutin uygulanmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

Güncel literatür bilgilerini de göz önüne alacak olursak, enfektif komplikasyonların azaltılabilmesi amacıyla, prostat biyopsisi için transperineal yolun tercihi potansiyel olarak transrektal yola göre daha az enfeksiyona yol açacaktır. EAU ve diğer kılavuzlar da eğer imkanlar sağlanabiliyor ise prostat biyopsisinin transperineal yol ile yapılmasını önerirken transrektal yol ile prostat biyopsisinin de şartların sağlanamadığı durumlarda bir seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Tüm bu bilgilerimize ek olarak vardığımız diğer bir sonuç, kendi popülasyonumuz için de geçerli olmak üzere, kinolon grubu antibiyotiklerin halen geçerli bir antibiyotik rejimi olarak kullanılmaya devam edilebileceğidir. Özellikle toplum bazlı risk değerlendirmesi sonrası hem profilakside hem de enfeksiyonun tedavisinde güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz. Kinolonlar için diğer bir öneri ise, yine literatüre uygun ve tarafımızca da uygulanan şekliyle, kinolonların hem prostata geçiş özellikleri hem de etkinlikleri de göz önüne alınarak ikincil seçenek olarak enfeksiyon komplikasyonları sonrası tedavide kullanılmasıdır. Böylelikle enfeksiyon gelişmesi durumunda intravenöz ve etkin bir antibiyotik kullanımı da garanti altına alınabilir.

İncelediğimiz enfektif parametrelerin hiçbirisi biyopsi öncesi değerlendirmede, enfeksiyon gelişmesini öngörme başarı göstermemiştir. Dolayısıyla enfeksiyon gelişimi halen çoğunlukla hasta bazlı değişkenlere bağımlı ve ancak hastaların klinik takibi ve etkin tedavisi ile önlenabilir görünmektedir. Bu da gösteriyor ki, enfektif parametreler ve belirlenmiş eşik değerlerin veya klinik algoritmalar ile hastaların tanınmasının daha da önemli hale geldiği açıktır. Takip konusunda istekli, bilgilendirilmiş hastaların, imkân olan kliniklerde, biyopsi sonrası 2. gün özellikle CRP ve PCT ile değerlendirilmesi, hastanın enfeksiyon gelişimi açısından önemli veriler sunmaktadır. Tarif ettiğimiz eşik değerlerin üzerinde tespit olunan değerlerde yine antibiyoterapinin uzatılması veya rektal sürüntü sonuçları uyarınca tedavinin genişletilmesi açısından değerlendirilmesinin uygun bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Prostat kanseri erkek popülasyonda en sık görülen 2. tümör olup ürogenital sistemin en sık kanseridir. Özellikle son yıllarda artan tarama yöntemleri nedeni ile tanı konma sıklığı artmıştır ve kansere bağlı ölümler de erken tanı sayesinde azalmaktadır. Kanserinin erken tanısının giderek öneminin arttığı günümüzde prostat kanserinin erken tanısı için de gittikçe artan prostat biyopsileri ile sonuçlanmaktadır. Artan biyopsiler aslında düşük olasılıklı bir komplikasyon olan biyopsi sonrası enfeksiyonların da sık görülmesine neden olmakta ve sağlık sistemimiz üzerinde yük olma potansiyeli sergilemektedir. Bu çalışmamızın amacı hastaların yakınmaları, kullandıkları antibiyotik rejimleri, tetkik ve taramalarında kullanılan enfektif parametreler ile enfeksiyon gelişmesi arasındaki ilişkiyi retrospektif araştırmak, olası risk faktörlerini ortaya koyarak ileri dönemde uygulanacak prostat biyopsileri sonrası enfeksiyon gelişmesini önlemeye yardımcı olmaktır.

Hastanemizde transrektal yol ile prostat biyopsisi uygulanan hastalar retrospektif yöntemle taranmıştır. Takip ve tedavi planları uygulanmış, biyopsi sonrası takipten ayrılmayan 297 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar başta enfektif olmak üzere birçok parametre açısından değerlendirilmiştir. Hastalar ortalama 65 yaşındaydı ve PSA medyan değeri 6.9 ng/ml bulundu. Enfeksiyon gelişen hastaların, geçirmeyenler ile yapılan kıyaslanmasında kullanılan antibiyotikler fark göstermezken, enfektif parametreler enfeksiyon geçiren grupta belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Özellikle CRP ve PCT iki grubun ayrımında belirgin tanı değeri göstermiş olup, CRP için 24 mg/L, PCT için 0,7 µg/L eşik değerleri enfeksiyon geçirebilecek hastanın tanısında değer taşımaktadır. Kullanılan antibiyotikler arasında yapılan karşılaştırmada fosfomisin kullanan grupta enfektif parametreler belirgin olarak daha fazla yükselmişse de bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark ortaya çıkartmamıştır. Bu bilgiler fosfomisinlerin, kinolonlara direnç gelişim çağında biyopsi profilaksisinde kullanılabilir bir ajan olarak sunsa da kinolon grubu da tedavide ve profilakside halen değerini korumaktadır. Biyopsi sonrası enfeksiyonların önlenmesinde popülasyonlara özel risk faktörlerinin belirlenmesi özel önem arz etmekte, kohortumuzda prostat boyutu, son 6 ayda antibiyotik maruziyeti de bağımsız risk

faktörü olarak bulunmuştur. Literatürde bir risk faktörü olarak tariflenen rektal sürüntü kültüründe kinolon direnci, popülasyonumuzda enfeksiyon geçiren hiçbir hastada pozitif saptanmamış olsa da olası enfeksiyon durumunda sunduğu ek bilgiler ve tedaviyi aydınlatabilmesi nedeni ile kullanımı klinik katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Biyopsi sonrası enfeksiyonların önlenmesi için transperineal yolun kullanılarak rektal flora ile kontaminasyonun en aza indirilmesi de mantıklı bir yöntemdir. Daha geniş hasta serileri ile kinolon ve fosfomisin gruplarının karşılaştırılması, dünya genelinde hala sık kullanılmakta olan transrektal prostat biyopsisi profilaksisinde daha güvenilir sonuçlara varılmasını sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Prostat Biyopsisi, Prostat Biyopsi Komplikasyonları, Prokalsitonin, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Ürosepsis

8. ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common tumor in the male population and the most common cancer of the urogenital system. Especially in recent years, with the increasing use of screening methods, the frequency of diagnosis has increased, and deaths due to cancer have decreased thanks to early diagnosis. As the importance of early diagnosis of cancer is increasing, the increasing number of prostate biopsies is resulting in early detection of prostate cancer. The increasing number of biopsies actually leads to frequent occurrence of post-biopsy infections, which are actually a low-probability complication, and has the potential to burden our healthcare system. The aim of this study is to retrospectively investigate the relationship between patients' complaints, antibiotic regimens they use, infectious parameters used in examinations and screenings, and the development of infection, in order to identify possible risk factors and help prevent post-prostate biopsy infections.

Patients who underwent transrectal prostate biopsy at our hospital were retrospectively screened. Follow-up and treatment plans were implemented, and 297 patients who did not discontinue follow-up after biopsy were included in the study. Patients were evaluated in terms of various parameters, especially infectious ones. The average age of the patients was 65 and the median PSA value was found to be 6.9 ng/ml. While there was no difference in the antibiotics used between patients who developed infections and those who did not, infectious parameters were significantly higher in the group that developed infections. Especially CRP and PCT showed significant diagnostic value in distinguishing between the two groups, with threshold values of 24 mg/L for CRP and 0.7 µg/L for PCT indicating a diagnosis of infection. Although there was a significant increase in infectious parameters in the group using fosfomycin compared to other antibiotics, this difference did not statistically show significant difference between the two groups. Although this information suggests fosfomycin as a usable agent in biopsy prophylaxis during the era of quinolone resistance, the quinolone group still maintains its value in treatment and prophylaxis. Identifying population-specific risk factors for preventing post-biopsy infections is of particular importance, and in our cohort, factors such as

prostate size and antibiotic exposure in the last 6 months were found to be important independent risk factors. Although quinolone resistance was not detected positive in any of our patients who developed infections in rectal swab culture, its use was concluded to provide clinical contribution due to its ability to provide additional information in case of possible infection and illuminate treatment. Minimizing contamination with rectal flora by using the transperineal route for biopsy to prevent post-biopsy infections is also a logical method. We believe that comparing quinolone and fosfomycin groups with larger patient series will lead to more reliable results in transrectal prostate biopsy prophylaxis, which is still widely used worldwide.

Keywords: Prostate biopsy, complications of prostate biopsy, procalcitonin, urinary tract infection, urosepsis

9. KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Pineros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I. and Bray, F. (2024) Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <https://gco.iarc.fr/today> [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
2. Siegel Mph RL, Giaquinto AN, Ahmedin |, Dvm J, Siegel RL. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 Jan 1;74(1):12–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820>
3. Ismail MT, Gomella LG. Transrectal Prostate Biopsy. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2013.07.012>
4. Sosenko A, Owens RG, Yang AL, Alzubaidi A, Guzzo T, Trabulsi E, et al. Non-infectious complications following transrectal prostate needle biopsy – Outcomes from over 8000 procedures. Prostate Int [Internet]. 2022 Sep 1;10(3):158. Available from: [/pmc/articles/PMC9520411/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465955/)
5. Kalalahti I, Huotari K, Erickson AM, Petas A, Vasarainen H, Rannikko A. Infectious complications after transrectal MRI-targeted and systematic prostate biopsy. World J Urol [Internet]. 2022 Sep 1;40(9):2261. Available from: [/pmc/articles/PMC9427867/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465955/)
6. Bajpai RR, Razdan S, Sanchez-Gonzalez MA, Razdan S. Minimizing transrectal prostate biopsy-related infections; A prospective randomized trial of povidone-iodine intrarectal cleaning versus formalin needle disinfection. Indian J Urol [Internet]. 2021 Jul 1;37(3):254–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465955/>
7. Toner L, Bolton DM, Lawrentschuk N. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. Investig Clin Urol [Internet]. 2016 Mar 1;57(2):94–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981590/>
8. Medicines Agency E. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Available from: www.ema.europa.eu/contact
9. Carignan A, Sabbagh R, Masse V, Gagnon N, Montpetit LP, Smith MA, et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing

- infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.020>
10. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Urology* [Internet]. 2020 Aug 1;204(2):224–30. Available from: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000814>
 11. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Sep;40(3):565–75.
 12. Bhavsar A, Verma S. Anatomic Imaging of the Prostate. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/728539>
 13. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* [Internet]. 1981 Jan 1;2(1):35–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pros.2990020105>
 14. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. Nature Publishing Group [Internet]. 2016; Available from: www.nature.com/nrurol
 15. Frick J, Aulitzky W. Physiology of the Prostate.
 16. Prostate Organogenesis | Enhanced Reader.
 17. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of the Genitourinary Tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*, 19e [Internet]. New York, NY: McGraw Hill; 2020. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1171177628>
 18. Prostate – Normal Histology – NUS Pathweb :: NUS Pathweb [Internet]. Available from: <https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/normal-histology/prostate/>
 19. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* [Internet]. 2019;10(2):63–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068988/>
 20. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and

- Alternative Approaches. *Molecules* [Internet]. 2022 Sep 1;27(17). Available from: [/pmc/articles/PMC9457814/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39457814/)
21. Ekenci BY, Doğan AE, İmamoğlu MA. Prostat Kanserinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In: Başar H, Bedir S, editors. Prostat Kanseri Güncel Tanı ve Tedavi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2023. p. 394.
 22. Porter CM, Shrestha E, Peiffer LB, Sfanos KS. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2018 Sep 1;21(3):345–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795140/>
 23. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018 Jan 1;15(1):11–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089606/>
 24. Loomans-Kropp HA, Umar A. PERSPECTIVE Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0075-9>
 25. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening.
 26. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2007;31(1):29–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/>
 27. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* [Internet]. 2015 Mar 1;75(4):390–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408531/>
 28. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Jan 1;71(1):46–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/>
 29. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* [Internet]. 2012 May;14(3):409–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522501/>

30. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.002>
31. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. PROSTATE CANCER DETECTION IN A CLINICAL UROLOGICAL PRACTICE BY ULTRASONOGRAPHY, DIGITAL RECTAL EXAMINATION AND PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN. *J Urol*. 1990;143:1146–52.
32. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* [Internet]. 1993;42(4):365–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/>
33. Eastham J. Prostate cancer screening. *Investig Clin Urol* [Internet]. 2017 Jul 1;58(4):217–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681029/>
34. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2018 May 1;319(18):1901–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/>
35. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1;10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203873/>
36. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Salciccia S, Gentilucci A, Di Pierro G, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020 May 15;6(3):463–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/>
37. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific

- antigen doubling time. *J Urol* [Internet]. 2008 Jun;179(6):2181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/>
38. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. 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* [Internet]. 1998 May 20;279(19):1542–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/>
 39. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2018 Mar 1;97(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/>
 40. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2014;6(2):74–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688603/>
 41. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Jul 1;107(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/>
 42. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(5):740–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108162/>
 43. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* [Internet]. 2014 Oct 1;192(4):1081–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747657/>
 44. Boesen L, Noergaard N, Chabanova E, Logager V, Balslev I, Mikines K, et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients

- suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scand J Urol*. 2015 Feb 1;49(1):25–34.
45. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Aug 1;70(2):233–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/>
 46. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* [Internet]. 2019 Sep 1;76(3):340–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
 47. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* [Internet]. 1992;23(3):273–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1555838/>
 48. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016;40(2):244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
 49. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Diagnosis in Prostate Cancer/Prostat Kanserinde Tani. *Nuclear Medicine Seminars* [Internet]. 2018 Nov 1;4(3):163–74. Available from: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=21496447&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA580773333&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
 50. Moses KA, Sprenkle PC, Bahler C, Box G, Carlsson S V., Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2023 Mar 1;21(3):236–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898362/>
 51. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* [Internet]. 2017 Jun 27;317(24):2532–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655021/>

52. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* [Internet]. 2016 Mar 15;122(6):884–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749141/>
53. Pu C, Bai Y, Yuan H, Li J, Tang Y, Wang J, et al. Reducing the risk of infection for transrectal prostate biopsy with povidone-iodine: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2014 Sep 1;46(9):1691–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743901/>
54. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng M V, Raman JD, Spears V, et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.103>
55. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. Arnhem, The Netherlands: 2023. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
56. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol*. In press. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003491>.
57. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* [Internet]. 2012 Sep;62(3):453–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575912/>
58. Lee SJ. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Korean J Urol* [Internet]. 2015 May 1;56(5):346–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964834/>
59. De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Van Der Kwast TH, Van Leenders GJLH, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER.

60. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1988 Apr;35(4):373–447.
61. Güler G, Eraç B. [Investigation of fluoroquinolone resistance mechanisms in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2016 Apr 1;50(2):278–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175500/>
62. Chang MX, Zhang JF, Sun YH, Li RS, Lin XL, Yang L, et al. Contribution of Different Mechanisms to Ciprofloxacin Resistance in *Salmonella* spp. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 May 6;12. Available from: [/pmc/articles/PMC8137344/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/350137344/)
63. LeBel M. Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy* [Internet]. 1988;8(1):3–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2836821/>
64. Schlender JF, Teutonico D, Coboecken K, Schnizler K, Eissing T, Willmann S, et al. A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Describe Ciprofloxacin Pharmacokinetics Over the Entire Span of Life. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2018 Dec 1;57(12):1613–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737457/>
65. Begg EJ, Robson RA, Saunders DA, Graham GG, Buttimore RC, Neill AM, et al. The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000;49(1):32–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606835/>
66. Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: A review. *Clin Ther* [Internet]. 1999;21(1):3–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090423/>
67. Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H, Aronowitz P. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2014 Nov 1;29(11):1559–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047394/>

68. Roger C, Wallis SC, Louart B, Lefrant JY, Lipman J, Muller L, et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Jun 13;71(6):1643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957490/>
69. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakasa KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 Mar 9;29(2):321. Available from: [/pmc/articles/PMC4786888/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957490/)
70. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2011 Nov;15(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945848/>
71. Joukhadar C, Klein N, Dittrich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K, et al. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2003 May 1;51(5):1247–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668580/>
72. Legat FJ, Maier A, Dittrich P, Zenahlik P, Kern T, Nuhsbaumer S, et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Jan 1;47(1):371–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499216/>
73. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Mar 12;65(5):995–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228081/>
74. Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother* [Internet]. 2002;8(1):37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11957118/>
75. Rhodes NJ, Gardiner BJ, Neely MN, Grayson ML, Ellis AG, Lawrentschuk N, et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate

- biopsy prophylaxis. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/70/7/2068/776503>
76. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int* [Internet]. 2010;84(4):395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224265/>
 77. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):801–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
 78. Current evidence, identifying gaps and future directions GLOBAL REPORT ON THE EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF SEPSIS. 2020; Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 79. Schlapbach LJ, Kissoon N, Alhawsawi A, Aljuaaid MH, Daniels R, Gorordo-Delsol LA, et al. World Sepsis Day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2020 Sep 1;319(3):L518–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812788/>
 80. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Morris AC. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023;49:26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>
 81. De Nooijer AH, Pickkers P, Netea MG, Kox M. Inflammatory biomarkers to predict the prognosis of acute bacterial and viral infections. *J Crit Care* [Internet]. 2023;78:154360. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
 82. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019 Apr 1;120(4):5852–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417415/>
 83. Vassallo M, Michelangeli C, Fabre R, Manni S, Genillier PL, Weiss N, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein/Procalcitonin Ratio as Markers of

- Infection in Patients With Solid Tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 12;8.
84. Chabot-Richards DS, George TI. White blood cell counts: reference methodology. *Clin Lab Med* [Internet]. 2015 Mar 1;35(1):11–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676369/>
 85. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatri Ars* [Internet]. 2020;55(2):103–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684755/>
 86. George EL, Panos A. Does a high WBC count signal infection? *Nursing (Brux)* [Internet]. 2005;35(1):20–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622174/>
 87. Ishimine N, Honda T, Yoshizawa A, Kawasaki K, Sugano M, Kobayashi Y, et al. Combination of White Blood Cell Count and Left Shift Level Real-Time Reflects a Course of Bacterial Infection. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2013 Sep 1;27(5):407–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.21619>
 88. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016 Jun 1;457:46–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034055/>
 89. Vidal AC, Howard LE, de Hoedt A, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: Results from the SEARCH database. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2018 Jun 1;29(6):581. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040530/>
 90. Taneja R, Parodo J, Song HJ, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Jul;32(7):1460–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241089/>
 91. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and

- meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2019 Aug 1;37(8):1482–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413366/>
92. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Mar 1;38(3):641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785981/>
 93. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010 Oct 29;14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034463/>
 94. Proctor MJ, Mcmillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2012;107:695–9. Available from: www.bjcancer.com
 95. Chen J, Wei S, Zhao T, Zhang X, Wang Y, Zhang X. Clinical Significance of Serum Biomarkers in Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with PD-1 Inhibitors: LIPI Score, NLR, dNLR, LMR, and PAB. *Dis Markers* [Internet]. 2022;2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945957/>
 96. Alessi J V., Ricciuti B, Alden SL, Bertram AA, Lin JJ, Sakhi M, et al. Low peripheral blood derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) is associated with increased tumor T-cell infiltration and favorable outcomes to first-line pembrolizumab in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021 Nov 25;9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824161/>
 97. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 4;25(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291581/>
 98. Singla N, Walker J, Woldu SL, Passoni NM, De La Fuente K, Roehrborn CG. Formalin disinfection of prostate biopsy needles may reduce post-biopsy infectious complications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2017 Jun

- 1;20(2):216–20. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117384/>
99. Bouzouita A, Rehaïem · A, Saadi · A, Zaghib · S, Chakroun · M, Ayed · H, et al. Antimicrobial prophylaxis protocol based on rectal swab culture before prostate biopsy to prevent infectious complications: a prospective randomized comparative study. *Int Urol Nephrol* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11255-024-03998-7>
 100. Wilcox Vanden Berg RN, George AK, Kaye DR. Should Transperineal Prostate Biopsy Be the Standard of Care? *Curr Urol Rep* [Internet]. 2023 Mar 1;24(3):135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512186/>
 101. Cai T, Gallelli L, Cocci A, Tiscione D, Verze P, Lanciotti M, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol* [Internet]. 2017 Feb 1;35(2):221–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-016-1867-6>
 102. Carignan A, Sabbagh R, Masse V, Gagnon N, Montpetit LP, Smith MA, et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2019 Jun 1;17:112–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/>
 103. Bartoletti R, Claps F, Tulone G, Perotti A, Zucchi A, Riccardi N, et al. Antibiotic prophylaxis in patients who had undergone to prostate biopsy in between the EMA warning era: effects of fluoroquinolones in diabetic and non-diabetic patients. Results of an observational cohort study. *World J Urol* [Internet]. 2022 Aug 1;40(8):2025–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-022-04055-7>
 104. Liss MA, Taylor SA, Batura D, Steensels D, Chayakulkeeree M, Soenens C, et al. Fluoroquinolone resistant rectal colonization predicts risk of infectious complications after transrectal prostate biopsy. *J Urol* [Internet]. 2014 Dec 1;192(6):1673–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928266/>

105. Hadjipavlou M, Eragat M, Kenny C, Pantelidou M, Mulhem W, Wood C, et al. Effect of Augmented Antimicrobial Prophylaxis and Rectal Swab Culture-guided Targeted Prophylaxis on the Risk of Sepsis Following Transrectal Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020 Jan 15;6(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928632/>
106. Scott S, Harris PN, Williamson DA, Liss MA, Doi SAR, Roberts MJ. The effectiveness of targeted relative to empiric prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *World J Urol*. 2018 Jul 1;36(7):1007–17.
107. Mate K, Nedjim S, Bellucci S, Boucault C, Ghaffar N, Constantini T, et al. Prostate biopsy approach and complication rates. *Oncol Lett* [Internet]. 2023 Sep 1;26(3). Available from: [/pmc/articles/PMC10407705/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10407705/)