

PSA Yüksekliği Olan Hastalarda Ofloksasin Tedavisinin PSA Düşürücü Etkisini Öngörücü Parametreler

Predictive Parameters on the Effect of Ofloxacin Treatment on the Reduction of PSA in Patients With Elevated PSA Level

Kerem Teke¹, Yavuz Onur Danacıoğlu¹, Salih Polat²

¹ Ağrı Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

² Doğubeyazıt Doç. Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye



Geliş tarihi (Submitted): 11.01.2019

Kabul tarihi (Accepted): 09.07.2019

Yazışma / Correspondence

Op. Dr. Yavuz Onur Danacıoğlu

ORCID: 0000-0002-3170-062X

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

Tel: +90 532 293 56 73

E-mail: dr_yonur@hotmail.com



Bu eser [Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Özet

Giriş: Bu çalışmada ofloksasin tedavisinin prostat spesifik antijen (PSA) üzerindeki düşürücü etkisini inceleyip, düşüşü öngören parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: PSA değeri 4 ng/dl ve üzeri olan ve 15 günlük ofloksasin tedavisi verilerek kontrole gelen 99 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, radyolojik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası PSA değerindeki ortalama değişiklik kadar azalma gözlenmeyen veya artış olan hastalar Grup-1, ortalama değişiklik veya bu miktardan daha fazla azalmaya sahip olan hastalar Grup-2 olarak kategorize edildi. Bu iki grup arasındaki tedavi öncesi demografik veriler, radyolojik ve laboratuvar bulguları arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı çıkan parametreler için ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda ofloksasin tedavisi sonrasında total PSA (tPSA), serbest PSA (sPSA), PSA dansitesi (PSAD) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. tPSA'daki ortalama değişim -%27,9 olup (-%96,7 - +%101,4), %27,9'dan daha fazla düşüş gözlenmeyen Grup-1'e (n=50) göre, %27,9 ve daha fazla miktarda tPSA düşüşü olan Grup 2'de (n=49) tedavi öncesi laboratuvar parametrelerinden C-reaktif protein (CRP), beyaz küre sayısı (BKS), tPSA ve kreatinin değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,05). Radyolojik ve demografik verilerde ise üretral kateterizasyon öyküsü dışında diğer parametreler için ista-

Abstract

Objective: To evaluate the effect of ofloxacin treatment on reduction of prostate specific antigen (PSA) values and aimed to define the predictive biomarkers for PSA-decreasing after treatment.

Material and Methods: All consecutive 99 outpatients patients with total PSA > 4 ng/ml and treated with ofloxacin for 15 days were retrospectively identified and evaluated for PSA response two weeks after the end of antibiotic therapy. The patient's demographic, radiologic, and laboratory data were enrolled. After determination of median change of total prostate specific antigen (tPSA), the patient cohort was categorized two groups as Group-1 (no reduction as more as in the median PSA value) and Group-2 (more reduction than the median PSA value). The differences of demographic, radiologic and laboratory data between the two groups were evaluated statistically. The ROC analysis was performed for statistically significant parameters.

Results: tPSA, free PSA (fPSA), and PSA density (PSAD) were significantly decreased after the treatment. The median reduction of tPSA was -27,9% (range -%96,7 - +%101,4). The pretreatment parameters of C-reactive protein (CRP), white blood cells (WBC), tPSA, creatinine, PSAD values were observed higher in group 2 than group-1 (p<0,05). The findings on radiological and demographic of the groups were statistically similar for other parameters except urethral catheterization (p=0,023). According to the ROC analysis,

tistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,023$). Yapılan ROC analizine göre ofloksasin'in PSA düşürücü etkisini öngörmeye tPSA, PSAD, CRP, kreatinin, BKS için cut-off değerleri ise sırasıyla 9,66 ng/mL, 0,10, 2,53 mg/dL, 0,94 mg/dL ve $7,60 \cdot 10^3/uL$ olarak bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Günlük ürolojik uygulamalarda PSA yüksekliği nedeniyle sıklıkla antibiyoterapi uygulanmaktadır. İkinci kuşak kinolon kullanımı ile sağlanan PSA düşürücü etkinin öngörülmesinde belirlediğimiz tPSA, PSAD, CRP, kreatinin, BKS değerleri tedavi izleminde kullanılabilecek parametreler olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik prostatit, PSA, ofloksasin

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) takibinde kullanılmak üzere 1986'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan prostat spesifik antijen (PSA) testi 1980'lerin sonundan günümüze kadar PK tanı ve taramasında kullanılmaktadır (1). PSA testinin son yıllarda yoğun şekilde kullanılması ile PSA yüksekliğine sebep olan prostatın benign patolojilerine ve inflamatuvar hastalıklarına sahip hastalarda gereksiz transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi ve ek tanı testleri yapılmaktadır. Klinik pratikte PSA yüksekliği tespit edilen hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi sonrası tekrar PSA kontrolünün yapılması sıklıkla tercih edilmektedir (2). Akut bakteriyel prostatit veya rekürren üriner enfeksiyon varlığında semptomatik hastalara antibiyotik tedavisi Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu tarafından önerilmektedir (3). Ancak asemptomatik hasta grubunda antibiyotik tedavisinin gerekliliği konusunda fikir birliği yoktur. Bu çalışmada ofloksasin tedavisinin PSA düşüşü üzerine olan etkinliğinin ve PSA düşüşünü öngören biyo-belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

01.06.2016 – 31.12.2017 dönemleri arasında Ağrı Devlet Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran total PSA (tPSA) değeri 4 ng/dl ve üzeri olan 241 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan tek hekim (KT) tarafından değerlendirilip rektal tuşeyi kabul etmeyen ya da rektal tuşesi negatif olduğu halde prostat biyopsisini istemeyip PSA takibini kabul eden, prostat kanseri öz veya soy geçmişi ve prostat bi-

the cut-off values for tPSA, PSAD, CRP, creatinine and WBC for predicting the PSA-decreasing effect of ofloxacin were 9,66 ng/mL, 0,10, 2,53 mg/dL, 0,94 mg/dL, and $7,60 \cdot 10^3$, respectively ($p<0,05$).

Conclusion: Ampiric antibiotherapy is commonly applied in daily urologic practice due to the elevated of PSA levels. The predictive values of PSAD, CRP, creatinine and WBC for the PSA-decreasing effect following to use 2nd generation quinolone may be utilized the follow-up of the treatment.

Keywords: Chronic prostatitis, PSA, ofloxacin

yopsisi öyküsü olmayan, 15 günlük, günde bir kez 400 mg ofloksasin tedavisi verilip kontrole gelen 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvuru tarihi ve kontrol süresi kaydedildi. Bu hastaların özellikleri (yaş, alfa blokör ve 5-alfa redüktaz inhibitör kullanımı, son bir ay içerisinde üretral işlem öyküsü, sonda varlığı, kronik hastalık öyküsü [kronik kalp hastalığı, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı]), üroflowmetride maksimal akışın (Q_{max}) 10 ml/sn'nin altında veya üzerinde olması, radyolojik bulguları ve laboratuvar değerleri (tedavi öncesi tPSA, serbest PSA (sPSA), PSA dansitesi [PSAD], serbest/total PSA oranı [s/t PSA], beyaz küre sayısı [BKS], trombosit, nötrofil/lenfosit oranı (N/L), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar tahlilinde piyüri varlığı) Tablo 1'de özetlendi.

tPSA, sPSA, s/t PSA ve PSAD değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldı (Tablo 2). Ayrıca tPSA'daki ortanca değerdeki değişiklik bulundu, ortanca değerdeki değişikliğin altında kalan hastalar Grup 1 (\leq ortanca değer), üzerinde kalanlar ise Grup 2 ($>$ ortanca değer) olarak kategorize edildi. Gruplar arasındaki demografik özellikler, laboratuvar değerleri ve radyolojik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 25.0 Windows paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler veri cinsine göre ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca (aralık) ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Parametrik (normal dağılım gösteren) değişkenlerin analizi için Bağımsız t

Tablo 1: 99 hastanın demografik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri	
Ortalama yaş, (yıl ± SS)	65,3±8,7
Alfa-bloker kullanan hasta sayısı, n (%)	92 (92,9)
5-a redüktaz inhibitörü kullanan hasta sayısı, n (%)	28 (28,3)
Son bir ayda üretral girişim öyküsü olan hasta sayısı, n (%)	11 (11,1)
Başvuru anında sondası olan hasta sayısı, n (%)	12 (12,1)
Qmax <10ml/sn, n (%)	47 (47,5)
Ek hastalığa sahip hasta sayısı, n (%)	60 (60,6)
Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PSA kontrolü arasında geçen süre, gün (aralık)	35 (15-140)
Tedavi öncesi tPSA ng/mL	
Ortalama ± SS	14,1±14,8
Ortanca (aralık)	8,3 (4,6-87,7)
Tedavi öncesi sPSA ng/mL	
Ortalama ± SS	2,7±3,2
Ortanca (aralık)	1,7 (0,28-24,3)
Tedavi öncesi s/t PSA oranı	
Ortalama ± SS	0,20±0,10
Ortanca (aralık)	0,18 (0,04-0,55)
Tedavi öncesi PSAD ng/mL/mL	
Ortalama ± SS	0,21±0,23
Ortanca (aralık)	0,13 (0,03-1,37)
Tedavi öncesi idrar tahlilinde piyüri varlığı olan hasta sayısı, n (%)	40 (40,4)
Tedavi öncesi CRP mg/dL	
Ortalama ± SS	2,5 ± 4,8
Ortanca (aralık)	0,7 (0,03-18,5)
Tedavi öncesi Kreatinin mg/dL	
Ortalama ± SS	1,01 ± 0,31
Ortanca (aralık)	0,95 (0,42-2,17)
Tedavi öncesi BKS 10 ³ /uL	
Ortalama ± SS	8,7 ± 2,5
Ortanca (aralık)	8,5 (1,3-16,8)
Tedavi öncesi N/L oranı	
Ortalama ± SS	3,6 ± 3,2
Ortanca (aralık)	2,7 (1,2-19,4)
Tedavi öncesi Trombosit sayısı 10 ³ /uL	
Ortalama ± SS	248,1 ± 72,5
Ortanca (aralık)	236 (104-495)
Mesane de kompensantrif-dekompansantrif değişiklik olan hasta sayısı, n (%)	23 (23,2)
Üst üriner dilatasyon olan hasta sayısı, n (%)	4 (4,0)
PMR, n (%)	
PMR Var (<100)	20 (20,2)
PMR Var (>100)	11 (11,1)
PMR Yok	61 (61,6)
Prostat boyutu (ml)	
Ortalama ± SS	74,7 ± 37,2
Ortanca (aralık)	65 (33-200)

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, radyolojik ve laboratuvar değerleri. SS: standart sapma, n: hasta sayısı, Qmax: Üroflowmetrideki maksimum akış, BKS: Beyaz küre sayısı, CRP: C-reaktif protein, N/L: nötrofil/lenfosit, PMR: Postmiksyonel rezidü, tPSA: Total PSA, sPSA: Serbest PSA, s/t PSA: serbest/total PSA, PSAD: PSA dansitesi

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın tedavi öncesi ve sonrası tPSA, sPSA, PSAD, s/t PSA değerleri ve tPSA'daki değişim oranı			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
tPSA ng/mL			
Ortalama ± SS	14,1 ± 14,8	8,5 ± 7,8	<0,001*
Ortanca (aralık)	8,3 (4,6-87,7)	5,9 (0,44-49,7)	
sPSA ng/mL			
Ortalama ± SS	2,7 ± 3,2	1,6 ± 1,7	<0,001*
Ortanca (aralık)	1,7 (0,28-24,3)	1,1 (0,14-9,20)	
s/t PSA oranı			
Ortalama ± SS	0,20 ± 0,10	0,20 ± 0,08	<0,149*
Ortanca (aralık)	0,18 (0,04-0,55)	0,19 (0,05-0,45)	
PSAD ng/mL/mL			
Ortalama ± SS	0,21 ± 0,23	0,12 ± 0,12	<0,001*
Ortanca (aralık)	0,13 (0,03-1,37)	0,09 (0,01-0,89)	
Tedavi sonrası tPSA'daki değişim, %, ortanca (aralık)		-%27,9 (-%96,7 - +%101,4)	

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın tedavi öncesi ve sonrası tPSA, sPSA, PSAD, s/t PSA değerleri ve tPSA'daki değişim oranı. tPSA: Total PSA, sPSA: Serbest PSA, s/t PSA: serbest/total PSA, PSAD: PSA dansitesi. * Wilcoxon test

test, parametrik olmayan (normal dağılım göstermeyen) değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için Pearson ki-kare ve Fisher Exact test kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ofloksasin tedavisinin PSA düşürücü etkisini belirleyici laboratuvar testlerin öngörü değerini ölçmek için ROC (Receiver operating characteristic curves) analizi uygulandı. Youden index metodu kullanılarak en uygun cut-off (sınır), duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın ortalama yaşı $65,3 \pm 8,7$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların 92'si (%92,9) alfa blokör kullanırken, 5-alfa redüktaz kullanan hasta sayısı 28 (%28,3) idi. 11 (%11,1) hastanın son bir ay içinde üretral kateterizasyon öyküsü mevcut olup, devamlı üretral kateter ile başvuran hastaların sayısı 12 (%12,1) idi. Üroflowmetrik değerlendirmede 47 (%47,5) hastada Qmax değerinin 10 ml/sn'nin altında olduğu bulundu. 66 (%66,7) hastada kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrası PSA kontrolü için geçen ortanca süre 35 (15 - 140) gün idi. Tedavi öncesi PSA derivelerinin ortalama değerleri sırasıyla: tPSA için $14,1 \pm 14,8$ ng/mL, sPSA; $2,7 \pm 3,2$ ng/

mL, s/t PSA için $0,20 \pm 0,10$ ve PSAD için $0,21 \pm 0,23$ ng/mL/mL olarak bulundu. 40 (%40,4) hastanın idrar tahlili değerlendirmesinde piyüri varlığı saptandı. Diğer laboratuvar bulgularının ortalama değerleri sırasıyla: CRP; $2,5 \pm 4,8$ mg/dL, kreatinin; $1,01 \pm 0,31$ mg/dL, BKS; $8,7 \pm 2,5$ 10^3 /uL, N/L oranı; $3,6 \pm 3,2$, trombosit; $248,1 \pm 72,5$ 10^3 /uL olarak tespit edildi. Radyolojik değerlendirmede 23 (%23,2) hastada mesane duvarında hipertrofik değişiklikler, 4 (%4,04) hastada üst üriner sistem dilatasyonu saptandı. Ayrıca 61 (%61,6) hastada post-miksiyonel rezidü (PMR) idrar saptanmazken, 20 (%20,2) hastada 100 ml'nin altında, 11 (%11,1) hastada 100 ml'nin üzerinde PMR idrar mevcuttu. Hastaların ortalama prostat hacmi $74,7 \pm 37,2$ ml olarak bulundu (Tablo 1).

Ofloksasin tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası ortalama tPSA değerinin sırasıyla $14,1 \pm 14,8$ ng/ml ve $8,5 \pm 7,8$ ng/mL olduğu görüldü. Bu düşüşün istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sPSA ve PSAD değerlerinin sırasıyla $2,7 \pm 3,2$ - $1,6 \pm 1,7$ ng/mL ve $0,21 \pm 0,23$ - $0,12 \pm 0,12$ ng/mL/mL olduğu ve her iki değer açısından istatistiksel anlamlı bir düşüşün sağlandığı tespit edildi ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama s/t PSA oranların sırasıyla $0,20 \pm 0,10$ ve $0,20 \pm 0,08$ olduğu

Tablo 3: Gruplara göre hastaların demografik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri			
Parametreler	Grup 1 (değişim≤-%27,9)	Grup 2 (değişim>-%27,9)	P
Hastaya sayısı n (%)	50 (%50,5)	49 (%49,5)	
Ortalama yaş (yıl ± SS)	66,6±8,5	64,0±8,9	0,140*
Alfa-bloker kullanımı, n (%)			0,678 ^{II}
Var	47 (94,0)	45 (91,8)	
Yok	2 (4,0)	4 (8,2)	
Missing	1 (2,0)	0 (0,0)	
Alfa-bloker alt tipine göre hasta sayısı, n (%)			0,558 [‡]
Silodosin	26 (59,1)	26 (68,4)	
Alfuzosin	11 (25,0)	6 (15,8)	
Tamsulosin	6 (13,6)	6 (15,8)	
5 alfa redüktaz inhibitörü kullanımı, n (%)			0,406 [‡]
Var	12 (24,0)	16 (32,7)	
Yok	36 (72,0)	33 (67,3)	
Missing	2 (4,0)	0 (0,0)	
Son bir ayda üretral girişim öyküsü, n (%)			0,023 [‡]
Var	2 (4,0)	9 (18,4)	
Yok	47 (94,0)	39 (79,6)	
Missing	1 (2,0)	1 (2,0)	
Başvuru anında sonda varlığı, n (%)			0,487 [‡]
Var	5 (10,0)	7 (14,3)	
Yok	44 (88,0)	40 (81,6)	
Missing	1 (2,0)	2 (4,1)	
Qmax <10ml/sn, n (%)			0,300 [‡]
Var	27 (54,0)	20 (40,8)	
Yok	20 (40,0)	23 (46,9)	
Missing	3 (6,0)	6 (12,2)	
Ek hastalığa sahip hasta sayısı, n (%)			0,584 [‡]
Var	31 (62,0)	29 (59,2)	
Yok	17 (34,0)	20 (40,8)	
Missing	2 (4,0)	0 (0,0)	
Laboratuvar			
Tedavi öncesi PSA değerleri			
Ortalama tPSA ng/mL ± SS	11,4±11,8	17,0±17,2	0,035**
Ortalama sPSA ng/mL ± SS	2,1±1,9	3,5±4,2	0,073**
Ortalama s/tPSA oranı ± SS	0,19±0,08	0,21±0,11	0,986**
Ortalama PSAD ng/mL/mL ± SS	0,17±0,19	0,25±0,26	0,015**
Tedavi öncesi idrar tahlilinde piyüri varlığı, n (%)			0,214
Var	17 (64,0)	23 (46,9)	

Yok	31 (62,0)	25 (51,0)	
Missing	2 (4,0)	1 (2,0)	
Tedavi öncesi CRP mg/dL ± SS	1,28±2,0	4,25±6,1	0,019 **
Tedavi öncesi Kreatinin mg/dL ± SS	0,97±0,37	1,07±0,22	0,047 **
Tedavi öncesi BKS ± SS 10 ³ /uL	8,1±2,6	9,7±2,3	0,048 **
Tedavi öncesi N/L oranı ± SS	3,13±2,61	4,36±4,21	0,167 **
Tedavi öncesi Trombosit sayısı ± SS 10 ³ /uL	235,5±64,2	264,7±80,6	0,250 **
Radyolojik bulgular			
Mesane hipertrofik değişiklik varlığı, n(%)			0,769 [‡]
Var	11 (22,0)	12 (24,5)	
Yok	39 (78,0)	37 (75,5)	
Üst üriner sistem dilatasyonu varlığı, n (%)			0,362 [¶]
Var	1 (2,0)	3 (6,1)	
Yok	49 (98,2)	46 (93,9)	
PMR, n (%)			0,608 [‡]
Var (<100 mL)	12 (24,0)	8 (16,3)	
Var (>100 mL)	6 (12,0)	5 (10,2)	
Yok	29 (58,0)	32 (65,3)	
Missing	3 (6,0)	4 (8,2)	
Ortalama prostat boyutu ± SS	74,4±33,6	74,3±39,7	0,519 **

Tablo 3: Gruplara göre hastaların demografik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri. Qmax: Üroflowmetrideki maksimum akış, tPSA: Total PSA, sPSA: Serbest PSA, s/t PSA: serbest/total PSA, PSAD: PSA dansitesi, CRP: C-reaktif protein, BKS: Beyaz küre sayısı, N/L: nötrofil/lenfosit oranı, PMR: Postmiksiyonel rezidü. * Bağımsız t test, ** Mann-Whitney U test, † Pearson ki-kare, ¶ Fisher Exact test.

ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (p=0,149) (Tablo 2).

Tedavi sonrası kontrol tPSA'daki değişiklik -%96,7 ile +%101,4 arasında olup istatistiksel anlamlı olarak ortanca %27,9 düşüşün olduğu belirlendi (Tablo 2). tPSA'daki düşüş miktarı %27,9'dan daha az olan hastalar Grup 1 (50/99, %50,5), %27,9'dan daha fazla olan hastalar ise Grup 2 (49/99, %49,5) olarak kategorize edildi. Ortalama yaş değerleri açısından Grup 1 (66,6±8,5) ve Grup 2 (64,0 ± 8,9) arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,140). Ayrıca, bu iki grup arasında alfa blokör ve 5 alfa redüktaz kullanımları açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p=0,558; p=0,406). Qmax <10ml/sn olan hasta sayısı Grup 1 için 27 (%54), Grup 2 için 20 (%40,8) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,300). Son bir aydaki üretral girişim öyküsü olanların sayısının Grup 2'de (9 [%18,4]), Grup 1'e (2 [%4]) göre istatis-

tiksel olarak daha fazla olduğu bulundu (p=0,023). Tedavi öncesi PSA değerleri açısından her iki grup değerlendirildiğinde; ortalama sPSA ve s/t PSA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,073; p=0,986).

Grup 2'de Grup 1'e göre tedavi öncesi tPSA (11,4 ± 11,8 ng/mL [Grup 1], 17,0 ± 17,2 ng/mL [Grup 2]) ve PSAD (0,17 ± 0,19 ng/mL/mL [Grup 1], 0,25 ± 0,26 ng/mL/mL [Grup 2]) değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,035; p=0,015). Ayrıca tedavi öncesi BKS (8,1 ± 2,6 10³/uL [Grup 1], 9,7 ± 2,3 10³/uL [Grup 2]), kreatinin (0,97 ± 0,37 mg/dL [Grup 1], 1,07 ± 0,22 mg/dL [Grup 2]) ve CRP (1,28 ± 2,0 [Grup 1], 4,25 ± 6,1 [Grup 2]) değerlerinin istatistiksel olarak Grup 2'de daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,048; p=0,047; p=0,019). İdrarda piyüri varlığı, N/L oranı, trombosit sayısı ve radyolojik bulgular (mesanede hipertrofik değişiklik, üst üriner sistem dilatasyon varlığı)

Tablo 4: ROC analizine göre tedavi öncesi tPSA, PSAD, CRP, kreatinin ve BKS değerlerinin ofloksasinin PSA'daki düşürücü etkisi üzerine öngörücü etkisinin incelenmesi

	Cut-off değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	%95 CI	P
tPSA	9,66	0,640	0,727	0,662	0,513-0,811	0,036
PSAD	0,10	0,920	0,545	0,668	0,525-0,810	0,030
CRP	2,53	0,400	0,909	0,670	0,527-0,813	0,027
Kreatinin	0,94	0,840	0,576	0,680	0,541-0,819	0,020
BKS	7,60	0,880	0,455	0,668	0,526-0,810	0,030

Tablo 4: ROC analizine göre tedavi öncesi tPSA, PSAD, CRP, kreatinin ve BKS değerlerinin ofloksasinin PSA düşürücü etkisi üzerine öngörücü etkilerinin incelenmesi. AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, tPSA: Total PSA, PSAD: PSA dansitesi, CRP: C-reaktif protein, BKS: Beyaz küre sayısı.

ği, PMR idrar miktarı ve prostat boyutu) açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

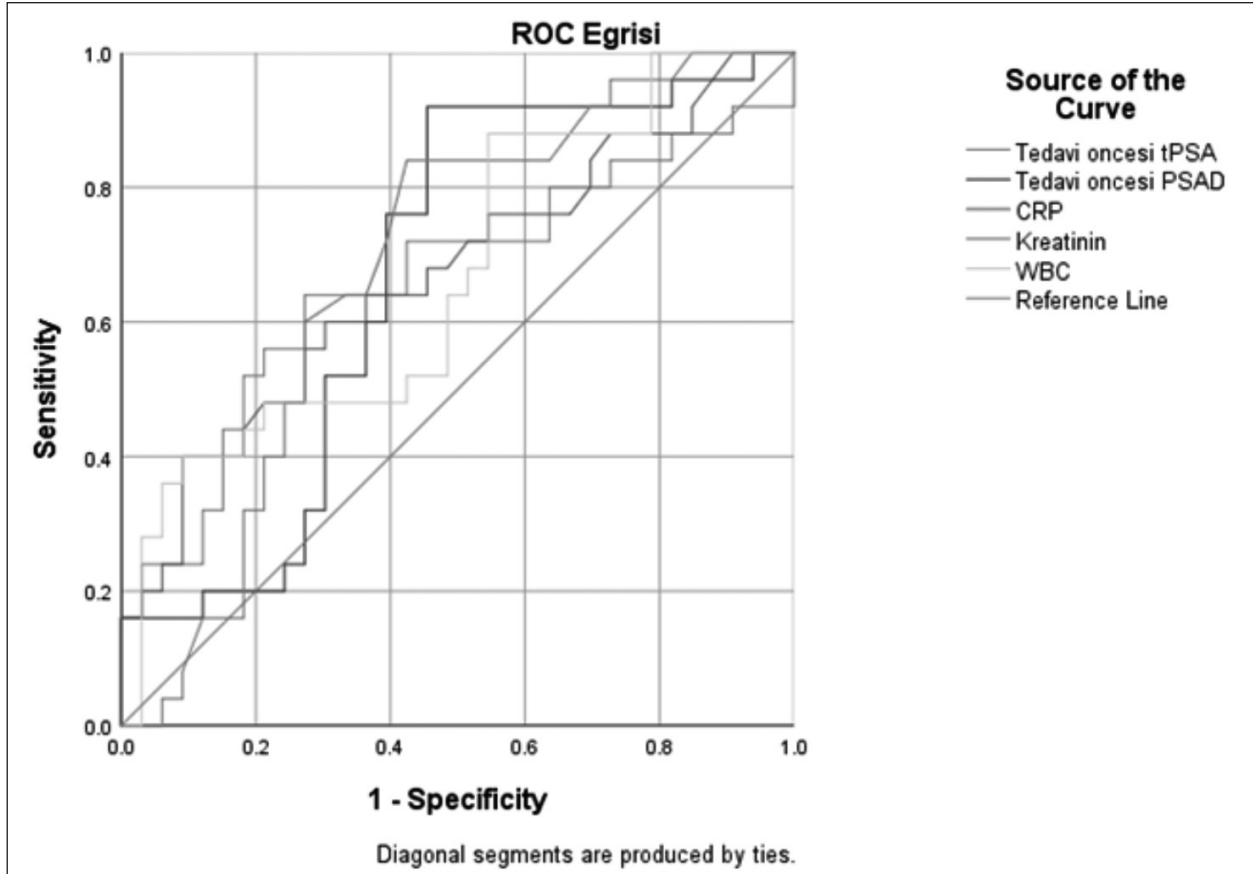
Yapılan ROC analizine göre ofloksasinin PSA düşürücü etkisini öngörmeye laboratuvar testlerinden tPSA, PSAD, CRP, kreatinin ve BKS'nın eşik değerleri sırasıyla 9,66 ng/mL, 0,10, 2,53 mg/dL, 0,94 mg/dL ve 7,60 10³/uL idi (p=0,036; p=0,030; p=0,027; p=0,020; p=0,030) (Tablo 4, Figür 1). Ayrıca her bir laboratuvar testinin duyarlılık, özgüllük ve AUC değerleri Tablo 4'de özetlendi.

TARTIŞMA

PK şüphesi ile başvuran ve PSA yüksekliği saptanan hastalarda prostat inflamasyonuna bağlı oluşan PSA artışı her zaman akılda bulundurulmalıdır. Çeşitli enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak gelişen prostatite sahip olan fakat asemptomatik olan kronik prostatitli hastalar (Ulusal Sağlık Enstitüsü Tip 4 [NIH-Tip IV]) üroloji kliniğine sıklıkla başvurumaktadırlar (4-6). Pott'un yaptığı çalışmada PSA>4 ng/ml olan hastalarda kronik prostatit insidansının %42 olduğu bildirilmiştir (6). PSA yüksekliği ile başvuran hastaların prostatik sekresyonlarında veya idrar kültürlerinde pozitif bakteri üreme oranları %15-%36 arasında değişmektedir (7). Kanıtlanabilir bir enfeksiyon ajanı olmasa da prostatta yer alan inflamasyonun oranı %20'nin üzerine çıktığında buna bağlı olarak bir PSA yükselişinin olabileceği gösterilmiştir (8, 9). Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunda PSA düşüşünü sağlamak amacıyla antibiyotik tedavisi kullanımı önerilen bir tedavi seçeneğidir (3, 5, 10).

Karazanashvili ve ark. yaptığı çalışmada antibiyotik tedavisi ile PSA düşüşü sağlanarak PK ve benign patolojilerin ayırımında yardımcı olunabileceği ortaya konulmuştur. Antibiyotik tedavisi sonrası %57,6 hastada tPSA'nın normal değerlere gerilediği ve bu hastalarda biyopsi oranının %46,7 azaldığı bildirilmiştir (11). PSA yüksekliği saptanan hasta grubunda PSA değer değişiminin kullanılmasının PK tespitindeki duyarlılığının %85, özgüllüğünün %96 olduğu belirtilmektedir (12). Kehinde ve ark. çalışmasında PSA değeri 0-10 ng/ml olan 1539 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların hepsine TRUS biyopsi yapıldığında sadece %0,2'de PK, %9'da benign prostat hiperplazisi (BPH), %2'de prostatit ile birlikte BPH ve %87,6'da prostata yönelik herhangi bir histopatolojik bulgu saptanamamıştır (13).

Gereksiz biyopsilerin bu hasta grubunda getirdiği morbidite ve mortalite yükünün önemine son yıllarda daha çok dikkat çekilmektedir. Gereksiz biyopsileri azaltabilmek için TRUS biyopsi öncesi PSA testine ek olarak PSAD, s/t PSA gibi PSA derivelerinin kullanılması önerilmektedir (14). Ayrıca ampirik antibiyotik tedavisi sonrası elde edilen PSA değeri kullanılarak seçilecek olan hasta popülasyonuna yapılan TRUS biyopsinin pozitif prediktif değerinin arttığı bildirilmektedir (6). Biz de çalışmamızda ofloksasin tedavisi sonrası tPSA düşüşünün yanında sPSA, s/t PSA ve PSAD düşüşlerini de değerlendirdik. sPSA ve PSAD'de anlamlı düşüşün olduğu fakat beklenildiği gibi s/t PSA oranında düşüşün olmadığı görülmüştür. Antibiyotik tedavisi sonrası tPSA düşüş oranı çeşitli çalışmalarda %7,1-43 olarak bildirilmekte, bizim çalışmamızda ise bu değer %27,9 olduğu saptanmıştır (15). Bulguları-



Figür 1: Ofloksasin tedavisinin PSA düşürücü etkisini belirleyici laboratuvar testlerin öngörü değerini ölçmek için yapılan ROC analizi. PSAD: PSA dansitesi, tPSA: total PSA, CRP: C-reaktif protein.

mıza göre ofloksasin tedavisinin belirgin PSA düşüşünü sağladığı hasta grubunda tedavi öncesi daha yüksek olarak saptanan PSAD, tPSA, CRP, BKS ve kreatinin değerleri hangi hasta grubunun antibiyotik tedavisinden fayda göreceğine yönelik belirleyici olabilir. Cho ve ark. yaptığı başka bir çalışmada antibiyotik tedavisi sonrası PSA ve PSAD'de gerileme sağlanması ile TRUS biyopsi yapılacak hastaların daha dikkatli seçileceğini ve bunun da gereksiz biyopsileri önleyeceğini belirtmektedir (16). Bizim çalışmamızda ise antibiyotik tedavisi öncesi PSA düşüşünü öngören biyo-belirteçlerin eşik değerleri; tPSA için 9,66 ng/mL, PSAD için 0,10 bulunmuştur. Ayrıca bu belirteçlere ek olarak CRP için 2,53 mg/dL, kreatinin için 0,94 mg/dL ve BKS için 7,60 10^3 /uL, PSA düşüşünü öngörücü belirteçlerin eşik değerleri olarak belirlenmiştir.

Zarrabi ve ark. yaptığı çalışmada TRUS biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirilmede prostatit tes-

pit edilen hasta grubunda kreatinin düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (17). Biz de çalışmamızda anlamlı PSA düşüşü sağlanan grupta kreatinin düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca akut faz reaktanı olan CRP ve BKS yüksekliğinin saptanması altta yer alan bir inflamatuvar durumu öngörerek antibiyotik tedavisi tercih edilecek hasta grubu seçiminde kullanılabilir.

Atalay ve ark. ampirik antibiyotik tedavisinin PSA düşürücü etkisini gösterdikleri çalışmalarında, antibiyotik tedavisinin PK saptama oranını azaltmadığını belirtmişlerdir (18). Ancak prostatit tabanlı PSA yükselmelerini önceden öngörüp buna uygun tedavi verilmesi gereksiz antibiyotik tedavileri için bir algoritma oluşturabilir.

PSA yüksekliğinde ampirik antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası enfeksiyon ve antibiyotik direnci gibi potansiyel yan etkilere neden olmaktadır. Özellikle bu

amaç için florokinolonların kullanımı siprofloksasine dirençli Esherichia coli enfeksiyonlarına yol açmaktadır (19). Feliciano ve ark. yaptığı çalışmada 3 haftalık siprofloksasin kullanımı sonrası biyopsi yapılan hasta grubunda daha yüksek oranda sepsisin geliştiği tespit edilmiş (20). Çalışmamızda saptadığımız antibiyotik tedavisinin PSA düşürücü etkisini öngörücü parametreler, ampirik antibiyoterapi uygulanacak hasta grubunu belirleme konusunda bize yardımcı olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, antibiyotik tedavisi sonrası kontrole gelen hastaların verilerinde çeşitli kayıpların olması, plasebo verilen bir kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya dahil edilen hastaların takiplerindeki prostat biyopsisi verilerinin eksik olması nedeniyle onkolojik değerlendirmenin sağlanamaması, çalışmanın temel kısıtlayıcı faktörleridir.

SONUÇ

PSA yüksekliği tespit edilen asemptomatik hastalarda ofloksasin tedavisi ile anlamlı tPSA, sPSA ve PSAD düşüşü sağlanmaktadır. Bu çalışmada belirlenen PSA düşüşünü öngören belirteçlerin ve eşik değerlerinin kullanımı sayesinde PSA yüksekliği ile başvuran hasta gruplarında antibiyotik tedavisi kullanımı konusunda daha seçici olunabilir. Ancak gelecekte yapılabilecek olan daha fazla hasta sayısına sahip randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar ile bulgularımızı doğrular nitelikte daha net sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of prostate cancer morbidity and mortality: primary prevention and early detection. *Med Clin North Am* 2017;101:787-806.
2. Baltacı S, Süer E, Haliloğlu AH, Gokce M, Elhan AH, Bedük Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 2009;181:128-32.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen T. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Web site 2015.
4. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011;5:306.
5. Kaygısız O, Uğurlu Ö, Koşan M, Inal G, Öztürk B, Cetinkaya M. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml. *Prostate Cancer*

6. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;164:1550-3.
7. Buddingh KT, Maatje MG, Putter H, Kropman RF, Pelger RC. Do antibiotics decrease prostate-specific antigen levels and reduce the need for prostate biopsy in type IV prostatitis? A systematic literature review. *Can Urol Assoc J* 2018;12:E25.
8. Carver BS, Bozeman CB, Williams B, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003;169:589-91.
9. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Goldenstein PT, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology* 2004;64:1098-101.
10. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723-6.
11. Stopiglia R, Ferreira U, Silva Jr M, Matheus W, Denardi E, Reis L. Prostate specific antigen decrease and prostate cancer diagnosis: antibiotic versus placebo prospective randomized clinical trial. *J Urol* 2010;183:940-5.
12. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-Specific Antigen (PSA) Value Change after Antibacterial Therapy of Prostate Inflammation, as a Diagnostic Method for Prostate Cancer Screening in Cases of PSA Value within 4–10 ng/ml and Nonsuspicious Results of Digital Rectal Examination. *Eur Urol* 2001;39:538-43.
13. Kehinde E, Sheikh M, Mojimoniyi O, Francis I, Anim J, Nkansa-Dwamena D, et al. High serum prostate-specific antigen levels in the absence of prostate cancer in Middle-Eastern men: the clinician's dilemma. *BJU Int* 2003;91:618-22.
14. Danacıoğlu YO, Bülent E, Çaşkurlu T. Auxiliary tests in the diagnosis of prostate cancer *Med Med J* 2018;33:47-53.
15. Yang L, Zhu Y, Tang Z, Chen Y, Gao L, Liu L, et al., editors. Antibiotics may not decrease prostate-specific antigen levels or prevent unnecessary prostate biopsy in patients with moderately increased prostate-specific antigen levels: A meta-analysis. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations*; 2015: Elsevier.
16. Cho IR, Chang YS, Roh JS, Jeon JS, Park SS. Change of PSA and PSAD after antibiotic treatment in patients with prostatitis. *Korean J Androl* 2002;20:100-5.
17. Edlin RS, Heyns CF, van Vuuren SP, Zarrabi AD. Prevalence of histological prostatitis in men with benign prostatic

- hyperplasia or adenocarcinoma of the prostate presenting without urinary retention. *S Afr J Surg* 2012;50:127-30.
18. Atalay HA, Canat L, Alkan I, Çakir SS, Altunrende F. Prostate-specific antigen reduction after empiric antibiotic treatment does not rule out biopsy in patients with lower urinary tract symptoms: Prospective, controlled, single-center study. *Prostate Int* 2017;5:59-64.
 19. Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urol* 2011;78:250-5.
 20. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy—are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol* 2008;179:952-5.