

# TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİNDE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ: İKİ FARKLI ANTİBİYOTİK UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

## ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY: COMPARISON OF TWO DIFFERENT ANTIBIOTIC SCHEMES

Sakıp ERTURHAN, İlker SEÇKİNER, Faruk YAĞCI, Ahmet ERBAĞCI, Mehmet SOLAKHAN, Mehmet ÇELİK  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of two different prophylactic schemes for prevention to infectious complications after transrectal prostate biopsy.

**Materials and Methods:** Between September 2004 and December 2006, a total of 244 patients, who underwent prostate biopsy due to elevated PSA and/or suspicious finding in rectal examination, were included in this study. While ciprofloxacin plus ornidazole was given in the first 104 patients (Group 1); ceftriaxone plus ornidazole were given in the remaining 140 patients (Group 2) for prophylaxis.

**Results:** A total of 19 infectious complications were found (14 in group 1 and 5 in group 2). Number of infectious complications in group 1 was found higher than group 2 ( $p=0.02$ ). However, there was no statistically significant difference found between two groups in other complications ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** On the light of our findings, ceftriaxone plus ornidazole scheme is more effective in prevention of infectious complications after prostate biopsy when compared to ciprofloxacin plus ornidazole scheme.

**Key words:** Prostate biopsy, Prophylaxis, Ciprofloxacin, Ornidazole, Ceftriaxone

### ÖZET

Bu çalışmada, transrektal prostat biyopsisi sonrası enfeksiyöz istenmeyen yan etkilerin önlenmesinde kullanılan iki farklı antibiyotik uygulamasının etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Eylül 2004 Aralık 2006 tarihleri arasında, yüksek PSA ve/veya şüpheli rektal inceleme bulgusu nedeniyle prostat biyopsisi alınan toplam 240 hasta çalışmaya alındı. Profilaksi için ilk 104 hastada siprofloksasin+ornidazol verilirken, kalan 140 hastada seftriakson+ornidazol uygulandı.

Toplam 19 enfeksiyöz istenmeyen yan etki bulundu (14 grup 1, 5 grup 2). Grup 1'deki enfeksiyöz istenmeyen yan etkilerin sayısı grup 2'den yüksek olmuştur ( $p=0.02$ ). Buna karşın iki grup arasında diğer istenmeyen yan etkiler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Elde ettiğimiz bulgular ışığında, seftriakson+ornidazol rejimi siprofloksasin+ornidazol rejimi ile karşılaştırıldığında, prostat biyopsisi sonrası enfeksiyöz istenmeyen yan etkileri önlemede daha etkilidir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat biyopsisi, Profilaksi, Siprofloksasin, Ornidazol, Seftriakson

### GİRİŞ

Prostat kanseri tanısında transrektal biyopsi yöntemi, ilk kez 1937'de Astraldi<sup>1</sup> tarafından tanımlanmış olup daha sonra transrektal problemlerin geliştirilmesi ile birlikte ultrasonografi eşliğinde daha kontrollü ve zonal anatomiye uygun şekilde biyopsiler alınması mümkün olmuştur. Bugün için transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde alınan prostat biyopsileri, prostat kanser tanısını koymada standart yöntemdir<sup>2</sup>.

TRUS eşliğinde prostat biyopsi yöntemi genellikle iyi tolere edilebilir bir yöntem olarak kabul

edilebilmekle birlikte; ağrı, rektal kanama, üretro-raji, hematüri, hemospermi ve basit üriner sistem enfeksiyonundan septik enfeksiyona varan değişik spektrumda enfeksiyon gibi istenmeyen yan etkileri vardır<sup>3,4</sup>.

İşlem esnasında rektum mukozasında ince (16 veya 18 G) bir delik açıldıktan sonra prostatik dokuya ulaşıldığı için enfeksiyon riskini sıfıra indirmek mümkün değildir. Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon riskinin azaldığı gösterilmekle birlikte hangi antibiyotik rejiminin kullanılması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği sağlanmamıştır<sup>5</sup>.

Çalışmamızda TRUS ile alınan prostat biyopsilerinde profilaktik amaçla kullandığımız iki farklı antibiyotik rejiminde oluşan enfektif istenmeyen yan etkilerin karşılaştırmalı sonuçları ortaya konmuştur.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında yaş aralığı 52-77 (ortalama 64.7) yıl olan hastada yükselmiş PSA ( $>4\text{ng/dL}$ ) ve/veya anormal parmakla rektal inceleme bulgusu nedeniyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanan 244 hastaya ait sonuçlar geriye dönük olarak incelendi. İşlem öncesinde üriner sistem enfeksiyonu olan, üretral sondası mevcut hastalar, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanlar ve kullanılacak ilaçlara daha önceden duyarlılık tanımlayan hastalar çalışmaya alınmadı. Antikoagülan ilaç kullanan hastalarda en az 7 gün önce bu ilaçlar kesildi. Uygulamaların tümü Hitachi (EUB-405) ultrasonografi cihazı ve 6.5 mHz prob (Hitachi/EUP-CC331) ile 18 G Pro-Meg I 2.2 otomatik prostat biyopsi iğnesi kullanılarak standart 12 kadrant olacak şekilde yapıldı.

Biyopsi alınan hastalardan ilk 104'üne profilaktik olarak siprofloksasin 500 mg tablet 2x1 ve ornidazol 250mg tablet 2x2, biyopsiden 24 saat önce başlayıp biyopsi sonrası 6 gün devam edecek şekilde verildi (Grup 1). Biyopsi alınan son 140 hastada ise seftriakson 1 gr flakon 1x1 intramusküler biyopsi sonrası tek doz ve ornidazol 250 mg tablet 2x2, biyopsiden 24 saat önce başlayıp biyopsi sonrası 6 gün devam edecek şekilde verildi (Grup 2). Tüm hastalarda işlemden 3 saat önce 100 ml sodyum fosfat ile rektal lavman da uygulandı.

Hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra olası istenmeyen yan etkiler konusunda uyarıcı bilgi formu verildi. İlk 48 saat içinde hastalardan 8 saatte bir kendi vücut ısılarını ölçmeleri ve ateş yükselmesi durumunda derhal kliniğimize veya hastanemiz acil servisine başvurmaları istendi. Hastalar işlem sonrası 48. saatte ve 7. günde kontrole çağrılarak; dizüri, yüksek ateş, hematüri, hemospermi, rektal kanama ve üretoraji sorgulandı. İzlem süresince üşüme titreme ve yüksek ateş ile birlikte septik tablo ile acil servise başvuranlar ayrıca not edildi. Bu hasta grubu hastaneye yatırılarak seftriakson 1 gr 2x1 intravenöz + netilmisin sülfat 400 mg 1x1 intramusküler ampirik olarak başlandıktan sonra kültür-antibiyograma gö-

re tedavileri düzenlendi.  $38^{\circ}\text{C}$ 'den düşük ateşi olan ve bakteriyemiye düşürmüyemeyen hastalara ise seftriakson 1gr 2x1 başlandı ve ayakta kontrol önerildi. İzlem süresi içerisinde ateş yükselmesi olan hasta grubundan idrar ve kan kültürleri için örnek alındı. Kültürlerde  $>10^5/\text{mL}$  bakteri saptanması anlamlı pozitiflik olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak Paired-t testi ile yapıldı.

### BULGULAR

Her iki grupta hastaların yaş, PSA değerleri ve TRUS ile ölçülen prostat hacimleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 1). Buna karşın Grup 2'de prostat kanseri saptanan hasta sayısı grup 1'dekinden anlamlı oranda yüksek olarak saptandı ( $p=0.001$ ). Grup 1'de 14, grup 2'de ise 5 hastada biyopsi sonrası ateş yükselmesi saptandı. Bu hastalardan grup 1'de 11'i, grup 2'de 4'ü yüksek ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) ile birlikte bakteriyemiye düşüren üşüme titreme ile acil servisimize başvuran hastalardı. Her iki grupta geri kalan 4 hasta  $<38^{\circ}\text{C}$  ateş ile kliniğimize başvuran hastalardı. Her iki grupta yüksek ateş ile başvuran hastalardan alınan idrar ve kan kültürlerine ait sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre 13 pozitif idrar kültürünün 9'unda E. coli, 3'ünde Enterococcus faecalis, 1'inde Klebsiella üredi.

Hematüri ve dizüri her iki grupta da en sık saptanan istenmeyen yan etki olup grup 2'de anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu hasta grubundan grup 1'de 1, grup 2'de 2 hasta üriner retansiyon nedeni ile hastaneye yatırıldı ve ortalama 24-48 saat içinde non spesifik tedavi ile normale dönüp evlerine gönderildiler. Hematüri ve dizüri saptanan diğer hastalarda bu belirtiler 24 saatte daha kısa süreli olup ek tedaviye ihtiyaç duymadan düzeldiler. Diğer istenmeyen yan etkiler grup 1 ve 2'de benzer oranda gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmaya katılan hastalardan her iki grupta sadece 13 hasta işlem sonrası ejakülasyon olduğundan anlamlı hemospermi değerlendirilmesi istatistiksel olarak yapılamamış ve çalışmadan çıkarılmıştır.

*TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİNDE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ*  
(Antibiotic Prophylaxis in Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy)

**Tablo 1.** Çalışma gruplarında hastalara ait demografik ve klinik bulgular ile istenmeyen yan etki oranlarının karşılaştırması

|                                                | Grup 1     | Grup 2    | p    |
|------------------------------------------------|------------|-----------|------|
| Yaş (ortalama±SD)yıl                           | 67.5±10.2  | 69.6±4.3  | 0.94 |
| PSA (ortalama±SD) ng/dL                        | 12.24±10.4 | 10.6±7.7  | 0.25 |
| Prostat Hacmi (cm <sup>3</sup> ) (ortalama±SD) | 46.09±9.4  | 47.9±9.3  | 0.18 |
| Prostat Ca (+) n(%)                            | 43 (41.3)  | 53 (37.8) | 0.12 |
| Yüksek Ateş , n(%)                             | 14 (13.4)  | 5 (3.5)   | 0.02 |
| İdrar Kültür (+)                               | 10         | 3         |      |
| Kan Kültür (+)                                 | 3          | 1         |      |
| Dizüri, n(%)                                   | 39 (37.5)  | 41 (29.2) | 0.15 |
| Hematüri n(%)                                  | 49 (47.1)  | 47 (33.5) | 0.15 |
| Üretroraji n(%)                                | 3 (2.8)    | 3 (2.1)   | 0.9  |
| Rektal Kanama n(%)                             | 11 (10.5)  | 9 (6.4)   | 0.15 |
| Üriner retansiyon n(%)                         | 1 (0.9)    | 2 (1.4)   | 0.32 |
| Vazovagal senkop n(%)                          | 2 (1.9)    | 1 (0.7)   | 0.32 |

### TARTIŞMA

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi prostat kanser tanısında günümüzde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. İşlem invaziv bir yöntem olup önceki çalışmalarda biyopsiden hemen sonra yaklaşık %70 hastada geçici bakteriyemi ve %21-53 oranında bakteriüri gösterilmiştir<sup>6,7</sup>. Benzer çalışmalarda yüksek enfektif istenmeyen yan etki oranlarının gösterilmesi nedeniyle prostat biyopsisinde antibiyotik profilaksisi verilmesi konusunda üroloji uzmanları hemfikirdir. Bununla birlikte hangi antibiyotikğin hangi dozda ve ne kadar süre ile verileceği veya kombine tedavi mi verilmesi gerektiği konusunda henüz ortak bir görüş birliği yoktur.

Antibiyotik profilaksisi konusunda en çok çalışılan grup kinolonlar olmuştur. Puig ve ark., siprofloksasin ile profilaksi uygulanan grup ile antibiyotik profilaksisi verilmeyen grubu karşılaştırdığı çalışmalarında siprofloksasin verilen grupta enfeksiyöz istenmeyen yan etkiler %3.7 oranında görülürken diğer grupta %10.3 oranında saptamışlardır (p=0.0001)<sup>8</sup>. Larsson ve arkadaşları ise siprofloksasin ile birlikte metranidazol kombinasyonu ile profilaksi almayan grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında profilaksi uygulanan grupta hastaların sadece %1.7'sinde üriner sistem enfeksiyonu geliştiği ve bunun da ek istenmeyen yan etki oluşturmada düzeldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada antibiyotik profilaksisi uygulanan gruptaki ilaç masrafının istenmeyen yan etki gelişmesi durumunda uygulanan tedavi, hastanede kalış süresi ve iş kaybı açısından karşılaştırıldığında profilaksi uygulama-

manın maliyet açısından daha üstün olduğu vurgulanmıştır<sup>9</sup>. Cormio ve arkadaşları ise siprofloksasin profilaksisi ile piperasilin/tazobaktam profilaksisini karşılaştırdıkları çalışmalarında; maliyetinin yüksek ve parenteral uygulanmasına karşın piperasilin/tazobaktam'ın siprofloksasine göre enfektif istenmeyen yan etkilerin önlenmesinde daha üstün olduğunu bildirmişlerdir<sup>10</sup>.

Brewster ve arkadaşları da profilaksi amaçlı piperasilin/tazobaktam ile sefuroksim'i karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki ilaçta da benzer oranda enfektif istenmeyen yan etkilerin oluştuğunu bildirmişlerdir<sup>11</sup>.

Çalışmamızda siprofloksasin+ornidazol uyguladığımız grupta %13.4 oranında enfektif ateş yükselmesi saptanmış olup bu hastalardan 11'i bakteriyemiyi düşündüren üşüme-titre ve >38°C ateş ile başvuran hastalar olmuştur. Buna karşın tek doz seftriakson+ornidazol uygulanan hasta grubunda 5 hastada ateş yükselmesi ve 4'ünde bakteriyemi bulgusu saptanmıştır.

Profilaksi amaçlı kullanılan ilaçların kullanım dozu ve süresi değişik çalışmalarda farklı bildirilmiştir. Puig ve arkadaşlarının çalışmasında siprofloksasin 500 mg tablet, biyopsiden 12 saat önce başlanıp 5 gün, günde iki doz olacak şekilde verilmiştir. Larsson ve arkadaşlarının çalışmasında ise siprofloksasin 750 mg ve metranidazol 400 mg, işlemden 6 saat önce ve sonra 2 doz şeklinde uygulanmıştır. Yurtdışındaki çalışmalarda kısa süreli veya tek doz antibiyotik uygulamaları önerilmektedir. Ancak ülkemizde uygunsuz ve endikasyonsuz

antibiyotik kullanımına bağlı ciddi bir mikrobial direnç gelişim riski olduğundan çalışmamızda kullandığımız oral preparatlara (siprofloksasin ve ornidazol) biyopsi işleminden 24 saat önce başlanıp işlem sonrası istenmeyen yan etki gelişmemişse 6 gün devam edildi. Öge ve arkadaşlarının 34 hastalık serilerinde de prostat biyopsisinden 1 gün önce başlanıp 1 haftaya tamamlanacak şekilde norfloksasin profilaksisi uygulamışlar ve %3 oranında febril enfeksiyon ve %3 oranında üriner enfeksiyon saptamışlardır<sup>14</sup>.

Çalışmada kullanılan antibiyotikler maliyet analizi açısından değerlendirildiğinde, Nisan-2007 itibarıyla ülkemizdeki fiyatları; siprofloksasin 6 YTL, ornidazol 8.5 YTL ve seftriakson 7.8 YTL olup Grup 1'de toplam maliyet 14.5 YTL, Grup 2'de 16.3 YTL olmuştur. Bu değerler göz önüne alındığında her iki grupta kullanılan antibiyotiklerin maliyeti açısından büyük farklılık göstermediği görülmüştür.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında, transrektal prostat biyopsisinde yüksek enfeksiyon riski nedeniyle antibiyotik profilaksisi uygulanması şarttır. Çalışmamızda profilaktik amaçla seftriakson+ornidazol verilen hasta grubunda, siprofloksasin+ornidazol grubu ile karşılaştırıldığında infeksiyöz istenmeyen yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az saptanmıştır. Bu da ülkemizde siprofloksasin direncinin son yıllarda arttığını düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak geniş serili randomize çift kör çalışmalarla siprofloksasin direnç oranlarının net olarak ortaya konması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Astraldi A:** Diagnosis of cancer of the prostate; biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev*, 41: 421-427, 1937.

- 2- **Sadeghi-Nejad H, Simmons M, Dakwar G, et al:** Controversies in transrectal ultrasonography and prostate biopsy. *Ultrasound Q*, 22: 169-75, 2006.
- 3- **Aus G, Hermanson CG, Hugosson J, et al:** Transrectal ultrasound examination of the prostate: Complications and acceptance by patients. *Br J Urol*, 71: 457-459, 1993.
- 4- **Gustafsson O, Norming U, Nyman CR, et al:** Complications following transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 24: 794-796, 1990.
- 5- **Puig J, Darnell A, Bermudez P, et al:** Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol*, 16: 939-43, 2006.
- 6- **Ruebush TK, McConville JH, Calia FM:** A double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 122: 492-494, 1979.
- 7- **Melekos MD:** Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol*, 22: 257-262, 1990.
- 8- **Puig J, Darnell A, Bermudez P, et al:** Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol*, 16: 939-43, 2006.
- 9- **Larsson P, Norming U, Tornblom M, et al:** Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy: Benefits and costs. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2: 88-90, 1990.
- 10- **Cormio L, Berardi B, Callea A, et al:** Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int*, 90: 700-2, 2002.
- 11- **Brewster SF, MacGowan AP, Gingell JC:** Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized trial of cefuroxime versus piperacillin/tazobactam. *Br J Urol*, 76: 351-4, 1995.
- 12- **Aron M, Rajeev TP, Gupta NP:** Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. *BJU Int*, 85: 682-5, 2000.
- 13- **Argyropoulos AN, Doumas K, Farmakis A, et al:** Time of administration of a single dose of oral levofloxacin and its effect in infectious complications from transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* (in press).
- 14- **Öge Ö, Gemalmaz H, Koçak İ ve ark:** Transrektal prostat biyopsisi uygulanan hastalarda norfloksasin ile profilaksi etkinliği. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1: 5-7, 2000.