

TRUS biyopsi hazırlığı nasıl yapılmalıdır?

Dr. Ayhan Dirim, Dr. Mehmet İlteriş Tekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is the standard method for the diagnosis of prostate cancer. Significant rates of patient discomfort have been reported for this procedure. Although the procedure is widely used patient preparation and biopsy technique are not standardized among physicians. Thus, a guideline on prostate biopsy is needed. In this report, we reviewed the literature regarding this process in terms of preparation of patients using anticoagulant treatment, bowel preparation, prophylactic antibiotic selection and use, necessity for alpha-adrenergic receptor antagonists and pain-control techniques applied prior to the procedure.

ÖZET

Prostat kanseri tanısında standart yöntem trans rektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. Bu işlem için hatırı sayılır derecede hasta rahatsızlığı bildirilmiştir. Her ne kadar bu işlem yaygın olarak kullanılmakta ise de işlem öncesi hazırlık ve biyopsi tekniği konusunda doktorlar arasında bir standart birliği yoktur. Bu yüzden de prostat biyopsi kılavuzuna gereksinim vardır. Bu yazıda biz bu tekniği, antikoagülan tedavi kullanımı, profilaktik antibiyotik seçimi ve kullanımı, alfa adrenerjik reseptör gereksinimi ve işlem öncesi kullanılan ağrı kesici teknikler yönünden literatür eşliğinde tekrar gözden geçirdik.

Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi standart tanısal yöntem olarak kabul edilmektedir (1). İşlem kolay uygulanabilmesi ve çok düşük oranda mortaliteye neden olmasına karşın hastaların hissedebilecekleri rahatsızlıkların ve gelişebilecek komplikasyonların daha da azaltılmasına yönelik çabalar işlem öncesi hazırlıkların ve yeni protokollerin geliştirilmesine neden olmaktadır. Ancak merkezlere göre uygulanan protokollerin değişkenlik gösterdiği ve halen standardize edilmiş bir kılavuzun olmadığı da bilinen bir gerçektir.

TRUS eşliğinde prostat biyopsi hazırlığı yapılırken aşağıda belirtilen ve merkezlere göre uygulama farklılıkları gösterebilen faktörlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

1. Antikoagülan ilaç kullanımı
2. Barsak temizliği
3. Antibiyotik profilaksisi
4. Alfa-bloker kullanımı
5. Analjezik - anestezi kullanımı

Prostat biyopsisi güvenli bir tanısal yöntem olmakla birlikte olguların %64-78'inde enfeksiyon, rektal kanama, hematüri, üriner retansiyon, hematospermi ve vazovagal reaksiyon gibi minör, %0,3 ile %3,3 arasında değişen oranlarda sepsis, mortalite gibi majör komplikasyonlar bildirilmektedir (2-6). Bu faktörlerin değerlendirilmesi ile bahsedilen komplikasyonların en aza indirgenmesi hedeflenmektedir.

Antikoagülan ilaç kullanımı

Biyopsi işlemi sonrası kanama olası komplikasyonlardan biridir. Bu komplikasyonu minimize etmek için biyopsi öncesinde antikoagülan/antiagregan ilaç kullanımının sorgulanması gerekmektedir. Bu

“Antikoagülan ilaçların kesilmesi sırasında akılda tutulması gereken en önemli durum ilaç kesilmesine bağlı gelişebilecek tromboembolik olayların artış riskidir. İlaç kesilmesine bağlı bu riski taşıyan hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin ile işleme hazırlanması ve INR<1.5 iken işlemin gerçekleştirilmesi sağlıklı bir yaklaşım olarak görünmektedir (10).”

gün için halen bu tür ilaçların kesilmesine yönelik geliştirilmiş standart bir yaklaşım söz konusu değildir. Sıklıkla kullanılan ilaçlar şu şekilde sıralanabilir; aspirin düşük doz (100 mg/gün), aspirin yüksek doz (300mg/gün), klopidogrel, varfarin. Düşük doz aspirin kullanımının kanamayla ilgili komplikasyon oranlarında anlamlı artışa yol açmadığı bu nedenle işlem öncesi ilacı kesmenin gerekmediği belirtilmektedir (7). Ancak yüksek doz aspirin için yapılmış böyle bir çalışma söz konusu değildir. Antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile kanama riskinde bir artış olmadığı belirtilmektedir (6). Varfarin kullanan hastalarla (n=49) kullanmayanların (n=731) sorgulama anketiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada kanama açısından farklılık olmadığı söylenmektedir (8). Ancak bu çalışmada varfarin kullanan hasta sayısının az olduğunu vurgulamak gerekir. Varfarin ve aspirininin işlem den ne kadar süre önce kesildiğine yönelik yapılan bir anket çalışmasında varfarinin hem ürolog hem de radyologların çoğu tarafından

işlemden yaklaşık 4-5 gün önce kesildiği rapor edilmiştir. Aspirin için kesilme süresi radyologların yarısı (%52) tarafından yine yaklaşık 5 gün iken, ürologlar tarafından (%37'si) bu süre biraz daha uzun (8 gün) tutulmuştur (9). Genel yaklaşım ilaçların işlemden 4-5 gün önce kesilmesi yönündedir. Antikoagülan ilaçların kesilmesi sırasında akılda tutulması gereken en önemli durum ilaç kesilmesine bağlı gelişebilecek tromboembolik olayların artış riskidir. İlaç kesilmesine bağlı bu riski taşıyan hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin ile işleme hazırlanması ve INR<1.5 iken işlemin gerçekleştirilmesi sağlıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir (10).

Barsak temizliği

Biyopsi öncesi hazırlık amacıyla sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Bilindiği üzere biyopsi sırasında barsak floradaki bakteriler doğrudan idrara geçerek ya da biyopsi iğnesi yardımıyla rektumdan kan dolaşımına ulaşarak bakteriyemiye neden olmaktadır. Barsak temizliği kolonoskopi hazırlığında olduğu gibi rektal temizlik sağlayarak iyi bir görüntü elde etmek yanında, biyopsiye sekonder gelişebilecek enfektif komplikasyonların azaltılması amacıyla uygulanmaktadır.

Barsak temizliği için farklı protokoller tanımlanmış olsa bile konsensus sağlanmış bir kılavuz söz konusu değildir (2, 3, 11, 12, 13). Bu handikap yanında halen prostat biyopsisi öncesinde barsak temizliğinin gerekli olup olmadığı konusu tartışılmaktadır. Carey ve Korman biyopsi öncesinde yapılan barsak temizliğinin maliyet yanında hasta rahatsızlığını artırmaktan başka klinik olarak anlamlı bir katkı sağlamadığını belirtmişlerdir (14). Oysa Lindert ve arkadaşları biyopsi öncesi kullanılan fosfat enemanın kullanılan profilaktik antibiyotikten bağımsız olarak bakteriyemiye anlamlı şekilde azalttığını belirtmişlerdir (15). Yine Huang YC ve arkadaşları fosfat enemaya ek olarak perirektal bölgenin povidon iyotla temizlenmesinin enfeksiyon riskini belirgin olarak azalttığını ileri sürmüşlerdir (16).

“Antibiyotik profilaksisi yapılmadan biyopsi yapılan olgularda %5 semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, %2 hospitalizasyon gereksinimi, %19 bakteriüri rapor edilmiştir (26, 27).”

Genel bir bakış açısıyla dünya üzerinde barsak temizliğine yaklaşıma baktığımızda burada da farklı sonuçlarla karşılaşmaktayız. Anket bazında yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde barsak temizliği yapılma oranı %79-81 iken, bu oran Japonya'da %49, İngiltere'de %18 düzeyinde belirtilmiştir (11, 17, 18, 19). Ülkemizde ise Üroonkoloji Derneği tarafından 2007 yılında yayımlanan 32 Ürolog ve 24 merkezin katıldığı çok merkezli çalışmada barsak temizliği yapılma oranı %46 olarak bildirilmiştir (20).

Antibiyotik profilaksisi

PSA testi sayesinde ürologlar tarafından sıklıkla uygulanan işlemlerden biri haline gelen TRUS eşliğinde prostat biyopsisi nadiren fatal olabilecek enfeksiyonlara neden olabilmektedir (21, 22). Biyopsi sonrası gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlar asemptomatik bakteriüri, üriner enfeksiyon, bakteriyemi, ateş, prostatit, epididimit, sepsis olarak sıralanabilir. Ayrıca Fournier gangreni, periprostatik apse ve osteomyelit gelişebilmektedir (22-24). Bu nedenle önceleri tartışılmalı olan antibiyotik profilaksisi bugün için standart uygulamalar arasında girmiştir (25). Antibiyotik profilaksisi yapılmadan biyopsi yapılan olgularda %5 semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, %2 hospitalizasyon gereksinimi, %19 bakteriüri rapor edilmiştir (26, 27). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir anket çalışmasında çalışmaya katılan yaklaşık 600 üroloji uzmanının %99'u işlem öncesi profilaksi uyguladıklarını belirtmişlerdir (11). Ülkemizde ise bu oran Üroonkoloji Derneği anket çalışmasında %100 olarak bildirilmektedir (20).

Normalde rektum florasında kolonize olan E.Coli biyopsi sonrası gelişen semptomlardan sorumlu esas mikrobiyal ajandır. Bu ajan dışında Proteus spp., Bacteriodes spp., ve Enterococcus spp. gibi anaerobik mikroorganizmalar da sorumlu tutulmaktadır (28).

Teorik olarak uygun bir profilaksi hem idrar yolları hem de intestinal floraya etkin, prostat içinde yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşabilen antimikrobiyal bir ajanı içermelidir. Bu özellikler yanında geniş spektrumlu, ekonomik ve yan etki profilinin düşük olması istenmektedir. Florokinolonlar özellikle de siprofloksasin bu özellikleri içermesi ve de oral olarak da kullanılabilmesi bakımından en çok tercih edilen ajanlardandır (11, 17, 29, 30). Ancak yine de bu ajanların ne kadar süreyle kullanılacakları konusunda farklı görüşler söz konudur. Aron ve arkadaşları prospektif bir çalışmada 3 günlük oral siprofloksasin uygulamasının tek doz siprofloksasin uygulamasına üstün olmadığını belirtmişlerdir (27). Yine Schaeffer ve arkadaş-

ları (31) ile Sabbagh ve arkadaşlarının (32) çalışmaları bu sonucu destekler niteliktedir. Aus ve arkadaşlarının 1 haftalık norfloksasin profilaksisini tek doz uygulama ile karşılaştırdıkları prospektif randomize bir çalışmada enfeksiyon oranları risk gruplarına göre ele alınmıştır (2). Diyabet, üretral kateter, üriner enfeksiyon gibi enfeksiyöz komplikasyonlar açısından risk oluşturan hastalarda tek doz ile 1 haftalık norfloksasin profilaksi sonuçları karşılaştırılmış ve uzun süreli profilaksi grubunda enfeksiyöz komplikasyonlar anlamlı olarak daha düşük oranda saptanmıştır. Herhangi bir risk faktörü olmayan grupta ise bu iki protokol arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Buradan hareketle özellikle risk faktörü taşıyan olgularda 1 haftalık, taşımayan olgularda ise tek doz norfloksasin profilaksisi önerilmiştir.

Yoğun kinolon kullanımı ilaca karşı direnç gelişimini de beraberinde getirmiştir. Özellikle İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda kaynaklı çalışmalarda 1993 yılı itibarıyla E.Coli'nin siprofloksasin direnci %1 düzeyinde belirtilirken, bu oran 2001'de %6'ya, 2007'de %15'e yükselmiştir (33). Son zamanlarda prostat biyopsisi sonrası kinolon rezistan patojenlerle gelişen septik şok ve sepsis vakaları bildirilmiştir (34, 35). Özellikle kinolon rezistan E.Coli enfeksiyonu olasılığı yüksek olan olgularda ampirik olarak seftriakson, seftazidim veya amikasin seçenekleri üzerinde durulmaktadır (36). Transrektal prostat iğne biyopsisinden önce rektal sü-rüntüden kültür yapılarak antibiyogram duyarlılığının değerlendirildiği bir çalışmada %10,6 siprofloksasin, %0,2 ise amikasin direnciyle karşılaşılmıştır. Bu çalışmada biyopsiyle ilişkili enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisinde uygun antibiyotik seçiminin yapılabilmesi açısından biyopsi öncesi rektal sü-rüntü kültürünün yapılması önerilmektedir (37).

Anaerob bakteriler kolon florasını oluşturan majör ajanlardandır ve nadiren fatal komplikasyonlara yol açabilmektedir (22). Bu nedenle profilaksi rejiminde anaeroblara etkili ve oral kullanımında siprofloksasinler gibi prostatik dokuya iyi geçiş gösteren metronidazol'un eklenmesi de tercih edilen yöntemlerdendir (21).

Biyopsi kor sayısının enfeksiyöz komplikasyonları artırıp artırmadığı konusu tartışmalıdır. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda artırmadığı yönündedir. Sistemik 6 parça biyopsinin 10, 12 ve 15 parça biyopsi ile karşılaştırıldığı gerek retrospektif gerekse prospektif çalışmalarda enfeksiyöz komplikasyonlar açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir (38-43). Sadece Jeon ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif bir çalışma-

da, biyopsiye alınan parça sayısı arttıkça artan enfeksiyöz komplikasyonlardan bahsedilmiştir (44).

Kalıcı üretral kateterin enfeksiyöz komplikasyonlar açısından bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüş ise de (2, 6, 45, 46) bunun aksini söyleyen çalışmalar da söz konusudur. Enlund ve arkadaşlarının çalışmasında profilaktik antibiyotik verilmeden biyopsi yapılan kalıcı üretral kateterli hiçbir hastada işlem sonrası enfeksiyöz komplikasyon gözlenmemiştir (25). Yine Sieber ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik profilaksisi sonrası biyopsi yapılan 39 üretral kateterli olgunun hiçbirinde enfeksiyon rapor edilmemiştir (12).

Alfa Bloker ilaç kullanımı

Biyopsi sonrasında prostatta ödem ve kanamanın oluşturduğu pıhtılara bağlı miksiyon sıkıntısıyla karşılaşmaktadır ve bu durum %0,8-40 oranında rapor edilmektedir (39, 47, 48). Üriner retansiyon oranları ise %0,4-1,2 arasında belirtilmiştir (48, 49). İşeme güçlüğünün biyopsi öncesi semptom skoruyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (6). Özellikle uluslararası prostat semptom skorunun 20'nin üzerinde olduğu olgularda biyopsiyi takiben erken dönemde semptom skorundaki bozulmanın diğer hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (50). Alınan parça sayısına göre miksiyon yakınmalarının benzer oranlarda olduğu belirtilmektedir (39, 40). Bozlu ve arkadaşları işeme güçlüğüne yönelik olarak alfa blokör kullanımının etkisini araştırmışlardır (51). Bu amaca yönelik olarak 66 hastayı kapsayan prospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki 33 hastaya işlemden 1 gün önce başlayıp 30 gün devam edilecek şekilde Tamsulosin 0,4 mg verilirken kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. İki gruptan da 12 kor biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonrası 7. günde tedavi grubunda işeme güçlüğü anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%9,1'e karşın %42,4). Biyopsi sonrası 30. günde tedavi grubunda hiçbir hastada işeme güçlüğü kalmamış iken, bu oran kontrol grubunda %24,2 olarak belirtilmiştir. Retansiyon oranları da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedavi grubunda daha düşük saptanmıştır (%3'e karşın %9,1). Biyopsi sonrası gelişebilecek işeme güçlüğüne yönelik olarak alfa blokör tedavi uygulanması mantıklı bir yaklaşım gibi durmaktadır.

Analjezi ve Anestezi

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan olguların dörtte biri işleme bağlı orta düzeyde ya da şiddetli ağrı hissedebilmektedir (6,

“Ancak 2007 yılında yayınlanan bir meta-analizde (5 çalışma, 466 hasta) intrarektal lokal anestezinin kontrol grubuna kıyasla ağrıyı azalttığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirtilmektedir (63).”

52, 53). Yine olguların üçte biri bu ağrı nedeniyle ikinci bir biyopsiyi kabul etmemektedir (53,54). Biyopsi sırasında ağrı iki nedene bağlı olarak gelişmektedir. Ultrason probunun anüsten geçmesi, rektuma ilerletilmesi ve rektum içinde maniple edilmesi sebeplerden biridir. Diğer neden ise biyopsi iğnesinin prostat kapsülünden geçerek prostatik stroma içinde ilerlemesidir. Ağrı hissedilmesi noktasında dentat hat önemli bir belirleyici role sahip gibi görünmektedir. Özellikle bu hattın proksimalinden işlemin gerçekleştirilmesi daha az ağrıya yol açmaktadır (55). Aynı yöntem, aynı cihazlarla ve hatta aynı ağrı azaltıcı protokollerle işlem gerçekleştirilmesine karşın her hasta için ağrı eşik düzeyinin değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Biyopsiyeye bağlı ağrıyı azaltmak için oral veya rektal analjezikler, sedatif ajanlar, perianal veya intrarektal topikal anestezik ajanlar, periprostatik sinir blokajı, bölgesel ve inhalasyon anestezisi uygulanan yöntemler olarak sıralanabilir. Özellikle ayaktan uygulamalar için yan etki profili düşük, hastayı riske atmayan bir yöntem seçilmelidir.

Intrarektal lidokain uygulamasının ağrı üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Lidokain uygulanarak altı, sekiz ve 12 parça biyopsi alınan olgularda lidokain uygulanan hastalarla uygulanmayanlar arasında vizüel ağrı skorlarında (VAS) anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (56-59). Bunun yanında lidokain jel uygulaması ile ağrı ve anal rahatsızlığın azaldığını belirten çalışmalar da söz konusudur (60-62). Ancak 2007 yılında yayınlanan bir meta-analizde (5 çalışma, 466 hasta) intrarektal lokal anestezinin kontrol grubuna kıyasla ağrıyı azalttığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirtilmektedir (63).

Günümüzde etkinliği kanıtlanmış ve en sık uygulanan yöntem periprostatik sinir blokajıdır (64). On altı plasebo kontrollü randomi-

ze çalışmayı kapsayan bir meta-analizde periprostatik lidokain enjeksiyonunun VAS skorlarını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı belirtilmektedir (65). Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da söz konusudur (66, 67), hatta Ingber ve arkadaşları prostat biyopsisine bağlı ağrının anestezisi gerektirmeden tolere edilebileceğini belirtmektedirler (67). Periprostatik sinir blokajının ultrason probu yerleştirilirken ve maniple edilirken oluşan ağrıyı azaltma etkisi yoktur. Bu işlemler sırasında oluşan ağrıyı azaltmak için değişik ajanlar ve kombinasyonlar kullanılmaktadır. Bingqian ve arkadaşları tarafından periprostatik sinir blokajı ve intrarektal lokal anestezisi kombinasyonunun tek başına periprostatik sinir blokajına kıyasla ağrıda daha anlamlı azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (68). Benzer iki çalışma da bu sonucu doğrular niteliktedir (69, 70). Intrarektal enjeksiyon ile ultrason probu yerleştirilirken gelişen ağrı, periprostatik enjeksiyon ile biyopsi sırasındaki ağrının giderilmesi hedeflenmektedir (71). Periprostatik sinir blokajı ile intrarektal lidokain enjeksiyonunun kombinasyonu dışında bu iki yöntemin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmaların çoğunda sinir blokajı ağrıyı azaltma konusunda daha üstün bulunmuştur (72-75). Altı adet (872 hasta) plasebo kontrollü randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analizde de periprostatik sinir blokajı yine daha etkin bulunmuştur (63). Sadece Mallick ve arkadaşlarının çalışmasında anestezisi sırasında, biyopsi sırasında ve de biyopsiden 30 dakika sonra periprostatik sinir blokajı grubunda VAS skorları intrarektal enjeksiyon grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (76).

Yaygın olarak kullanılan bu iki yöntem dışında değişik ajanlar ağrıyı gidermek amacıyla kullanılmaktadır. Gliseril trinitrat anal tonusu azaltarak anal fissür tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bu kremin biyopsi öncesi kullanımı ile plaseboya kıyasla anlamlı VAS skoru düşüşü rapor edilmiştir (77). Dimetilsülfoksit (DMSO) lidokainin penetrasyonunu artırmaktadır. Yine nikotinik asetilkolin reseptörlerini etkileyerek anestezik maddelerin etkisinde artışa neden olmaktadır (59). Demir ve arkadaşları lidokain ile DMSO'yu birlikte uyguladıkları hastalarda sadece lidokain verilen gruba kıyasla probun girişi sırasında ağrıda daha belirgin azalma belirtmekte ve anorektal patolojisi olan olgularda kullanımını önermektedirler. Ancak biyopsi sırasındaki ağrı skoru iki grup için farklılık göstermemiştir (78). Yine tramadol, kaudal anestezisi, intravenöz sedoanaljezikler ve nitroz oksit inhalasyonu ile VAS skorunda anlamlı azalma bildiren çalışmalar söz konusudur (79-85).

Sonuç

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanması kolay bir yöntemdir ancak tüm önlemlere ve biyopsi hazırlık protokollerine rağmen morbiditesi yüksektir. Biyopsi öncesi olası komplikasyonlar için risk faktörlerinin gözden geçirilmesi kanama, üriner retansiyon, ve enfeksiyon oranlarını azaltabilecektir. Genel yaklaşım profilaktik antibiyotik ve-

rilmesi yönündedir. Hasta enfeksiyon için yüksek risk grubunda ise sürenin uzun tutulması yararlı olacaktır. Profilaksi verilirken olası ilaç direnç durumunun dikkate alınması gerekmektedir. Barsak temizliği konusunda ülkeden ülkeye, klinikten kliniğe farklı yaklaşımlar söz konusudur. Biyopsi öncesi semptom skoru belirgin olarak yüksek olan olgularda olası üriner retansiyon ve miksiyon yakınmalarını azaltabilmek için alfa blo-

ker tedavi başlanması mantıklı bir yaklaşımdır. Biyopsiye bağlı rahatsızlık ve ağrıyı azaltmak için çok farklı protokoller uygulanmaktadır. Her hastanın ağrı eşiği ve işleme olan toleransının farklı olabileceği düşüncesinden hareketle gerekli olgulara en etkin yöntem gibi görünen intrarektal lidokain enjeksiyonu ile periprostatik sinir blokajı kombinasyonunun uygulanması doğru bir seçim gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Hodge KK, McNeal JE, Terris KM, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142: 71-4.
- Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol.* 1996; 77: 851-5.
- Desmond PM, Clark J, Thompson IM, Zeidman EJ, Mueller EJ. Morbidity with contemporary prostate biopsy. *J Urol.* 1993; 150: 1425-6.
- Rietbergen JB, Kruger AE, Kransse R, Schroder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology.* 1997; 49: 875-80.
- Norberg M, Holmberg L, Haggman M, Magnusson A. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol.* 1996; 6: 457-61.
- Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol.* 1998; 160: 2115-20.
- Maan Z, Cutting CW, Patel U, Kerry S, Pietrzak P, Perry MJ, Kirby RS. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BJU Int.* 2003 Jun; 91(9): 798-800.
- Ihezue CU, Smart J, Dewbury KC, Mehta R, Burgess L. Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. *Clin Radiol.* 2005 Apr; 60(4): 459-63; discussion 457-8.
- Connor SE, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: a survey of current practice amongst radiologists and urologists. *Clin Radiol.* 1999 Sep; 54(9): 598-603.
- Meyer JP, Gillat DA, Lush R, Persad R. Managing the warfarinized urological patient. *BJU Int.* 2003 Sep; 92(4): 351-4.
- Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology.* 1998; 52: 644-6.
- Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Harpster LE. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Urol.* 1997; 157: 2199-200.
- Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, Brisset JM, Andre-Bougaran J. Systemic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol.* 1991; 146: 1308-12.
- Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol.* 2001; 166: 82-5.
- Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000; 164: 76-80.
- Huang YC, Ho DR, Wu CF, Shee JJ, Lin WY, Chen CS. Modified bowel preparation to reduce infection after prostate biopsy. *Chang Gung Med J.* 2006 Jul-Aug; 29(4): 395-400.
- Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol.* 2002; 167: 566-70.
- Noguchi M, Matsuoka K, Koga H, Kanetake H, Nakagawa M, Naito S. A questionnaire survey of patient preparation and techniques for prostate biopsy among urologists in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2006 Oct; 11(5): 390-5.
- Lee G, Attar K, Laniado M, Karim O. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: nationwide diversity in practice and training in the United Kingdom. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39(1): 185-8.
- Bozlu M, Akduman B, Mungan U, Özen H, Baltacı S, Türkeri L, Kırkacı Z, Akdaş A, Üroonkoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinde hasta hazırlığı ve teknik anketi: Üroonkoloji Derneği çok merkezli çalışması. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33(2): 145-150.
- Brewster SF, Rooney N, Kabala J, Feneley RCL. A fatal anaerobic sepsis following transrectal biopsy of a rare prostatic tumour. *Br J Urol.* 1993; 77: 977-8.
- Borer A, Gilad J, Sikuler E, Riesenber K, Schlaeffer F, Buskila D. Fatal Clostridium sordellii ischio-rectal abscess with septicaemia complicating ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *J Infect.* 1999; 38: 128-9.
- Adam C, Graser A, Koch W, Trottmann M, Rohrmann K, Zaak D, Stief C. Symphysis following transrectal biopsy of the prostate. *Int J Urol.* 2006 Jun; 13(6): 832-3.
- Puig J, Darnell A, Bermúdez P, Malet A, Serrate G, Baré M, Prats J. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol.* 2006 Apr; 16(4): 939-43.
- Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without antibiotic prophylaxis. A prospective study in 415 cases. *BJU Int.* 1997; 79: 777-80.
- Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology.* 1998; 52: 552-8.
- Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000; 85: 682-5.
- Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound. *Curr Opin Urol.* 2000 Mar; 10(2): 111-6. Review.
- Taylor HM, Bingham JB. The use of prophylactic antibiotics in ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Clin Radiol.* 1997 Oct; 52(10): 787-90. Review.
- Aagaard J, Madsen PO. Bacterial prostatitis: new methods of treatment. *Urology.* 1991; 37: 4-8.
- Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, Perroncel R, Song J, Haverstock DC, Perte PE. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2007 Jul; 100(1): 51-7.
- Sabbagh R, McCormack M, Pélouquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol.* 2004 Apr; 11(2): 2216-9.
- Health Protection Agency. Escherichia coli bacteraemia in England, Wales and Northern Ireland, 2003-2007. Available at: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1207035546738
- Binsaleh S, Al-Assiri M, Aronson S, Steinberg A. Septic shock after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Is ciprofloxacin prophylaxis always protecting? *Can J Urol.* 2004 Aug; 11(4): 2352-3.
- Hoshi A, Nitta M, Hongoh S, Hanai K, Nishikawa Z, Kobayashi Y, Shima M, Hanai T, Hyochi N, Usui Y, Miyakita H, Terachi T. Sepsis following transrectal prostate biopsy: a report of 2 cases and reviewed similar cases in Japan. *Hinyokika Kyo.* 2006 Aug; 52(8): 645-9.
- Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, Colon I. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008 Mar; 179(3): 952-5; discussion 955.
- Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. *BJU Int.* 2010 Mar 16. [Epub ahead of print]
- Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Günay M, Ekici S, Ozen H. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004 Apr; 45(4): 444-8; discussion 448-9.

39. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol.* 2000 Jan; 163(1): 168-71.
40. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frouscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, Bartsch G, Horninger W. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol.* 2004 Apr; 171(4): 1478-80; discussion 1480-1.
41. Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol.* 2002 Jan; 167(1): 218-21.
42. Paul R, Schöler S, van Randenborgh H, Kübler H, Alschibaja M, Busch R, Hartung R. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? *Eur Urol.* 2004 Apr; 45(4): 450-5; discussion 456.
43. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int.* 2004 Aug; 94(3): 307-10.
44. Jeon SS, Woo SH, Hyun JH, Choi HY, Chai SE. Bisacodyl rectal preparation can decrease infectious complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology.* 2003 Sep; 62(3): 461-6.
45. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2006 Feb; 61(2): 142-53. Review.
46. Roberts RO, Bergstralh EJ, Besse JA, Lieber MM, Jacobsen SJ. Trends and risk factors for prostate biopsy complications in the pre-PSA and PSA eras, 1980 to 1997. *Urology.* 2002 Jan; 59(1): 79-84.
47. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002 May; 41(5): 508-14; discussion 514.
48. Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008 Apr; 15(4): 319-21.
49. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 2002 Nov; 60(5): 826-30.
50. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. *J Urol.* 2001 Dec; 166(6): 2242-6.
51. Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, Cayan S, Canpolat B, Schellhammer PF, Akbay E. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology.* 2003 Dec; 62(6): 1050-3.
52. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol.* 2003 Jan; 169(1): 12-9. Review.
53. Chappell B, McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: part I. *BJU Int.* 2005 Jun; 95(8): 1135-40.
54. Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Doré B, Aubert J. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol.* 1997 Apr; 79(4): 608-10.
55. Jones JS, Zippe CD. Rectal sensation test helps avoid pain of apical prostate biopsy. *J Urol.* 2003 Dec; 170(6 Pt 1): 2316-8.
56. Chang SS, Alberts G, Wells N, Smith JA Jr, Cookson MS. Intraarectal lidocaine during transrectal prostate biopsy: results of a prospective double-blind randomized trial. *J Urol.* 2001 Dec; 166(6): 2178-80.
57. Desgrandchamps F, Meria P, Irani J, Desgrippes A, Teillac P, Le Duc A. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study. *BJU Int.* 1999 Jun; 83(9): 1007-9.
58. Díaz Pérez GA, Meza Montoya L, Morante Deza C, Pow-Sang Godoy M, Destefano Urrutia V. Pain during transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate: comparison of the use or not of lidocaine gel. *Actas Urol Esp.* 2009 Feb; 33(2): 134-7.
59. Cevik I, Ozveri H, Dillioglugil O, Akdaş A. Lack of effect of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: a randomized prospective study. *Eur Urol.* 2002 Sep; 42(3): 217-20.
60. Skriapas K, Konstandinidis C, Samarinas M, Kartsaklis P, Gekas A. Pain level and anal discomfort during transrectal ultrasound for guided prostate biopsy. Does intrarectal administration of local anesthetic before periprostatic anesthesia makes any difference? *Minerva Urol Nefrol.* 2009 Jun; 61(2): 137-42.
61. Montoliu García A, Juan Escudero J, Ramos de Campos M, Fabuel Deltoro M, Serrano de la Cruz Torrijos F, Alvarez Barrera A, Marques Vidal E. Prospective randomized study on the use of lidocaine local anesthesia in prostate biopsy. *Arch Esp Urol.* 2009 Jun; 62(5): 339-47. 62. Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, Miller LE, Marshall FF. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J Urol.* 2000 Aug; 164(2): 397-9.
63. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(2): 127-36.
64. Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000 Jan; 163(1): 172-3.
65. Richman JM, Carter HB, Hanna MN, Murphy JD, Rowlingson AJ, Andrews RA, Wu CL. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology.* 2006 Jun; 67(6): 1224-8.
66. Ingber MS, Ibrahim I, Turzewski C, Hollander JB, Diokno AC. Does periprostatic block reduce pain during transrectal prostate biopsy? A randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Int Urol Nephrol.* 2010 Mar; 42(1): 23-7.
67. Wu CL, Carter HB, Naqibuddin M, Fleisher LA. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal prostate biopsy. *Urology.* 2001 May; 57(5): 925-9.
68. Bingqian L, Peihuan L, Yudong W, Jinxing W, Zhiyong W. Intraprostatic local anesthesia with periprostatic nerve block for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2009 Aug; 182(2): 479-83; discussion 483-4.
69. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Effect of intraprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 3 methods in a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007 Aug; 178(2): 469-72; discussion 472.
70. Cam K, Sener M, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *J Urol.* 2008 Jul; 180(1): 141-4; discussion 144-5.
71. Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ. Pain perception during transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: an objective analysis of local anesthesia use. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5(3): 209-11.
72. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol.* 2004 Oct; 22(4): 281-4.
73. Matlaga BR, Lovato JF, Hall MC. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology.* 2003 May; 61(5): 972-6.
74. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol.* 2001 Oct; 166(4): 1343-5.
75. Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int.* 2002 Sep; 90(4): 424-6.
76. Mallick S, Humbert M, Braud F, Fofana M, Blanchet P. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2004 Feb; 171(2 Pt 1): 730-3.
77. Rochester MA, LE Monnier K, Brewster SF. A double-blind, randomized, controlled trial of topical glyceryl trinitrate for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2005 Feb; 173(2): 418-20.
78. Demir E, Kilicer M, Bedir S, Kilicer G, Erten K, Ozgok Y. Pain scores and local anesthesia for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with anorectal pathologies. *J Endourol.* 2007 Nov; 21(11): 1367-9.
79. Hirsh I, Kaploun A, Faris G, Appel B, Shneider I, Stein A, Pizov R. Tramadol improves patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology.* 2007 Mar; 69(3): 491-4.
80. Olmez G, Kaya S, Aflay U, Sahin H. Comparison of lornoxicam versus tramadol analgesia for transrectal prostate biopsy: a randomized prospective study. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(2): 341-4.
81. Cesur M, Yapanoglu T, Erdem AF, Ozbey I, Alici HA, Aksoy Y. Caudal analgesia for prostate biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 May; 54(5): 557-61.
82. Tobias-Machado M, Verotti MJ, Aragao AJ, Rodrigues AO, Borrelli M, Wroclawski ER. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Int Braz J Urol.* 2006 Mar-Apr; 32(2): 172-9; discussion 179-80.
83. McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML. Entonox analgesia for prostatic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003; 6(3): 235-8.
84. Spie R, Watfa J, Dubrulle T, Michel F. Value of nitrous oxide-oxygen mixture (Entonox) in transrectal prostate biopsies. *Prog Urol.* 2008 Jun; 18(6): 358-63.
85. Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SC, O'Reilly PH, Collins GN. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2003 Nov; 170(5): 1881-3; discussion 1883.