



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. ÜROLOJİ KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Ali MEMİŞ

TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ
YAPILAN HASTALARDA BİLATERAL PUDENTAL SİNİR BLOKAJİ,
SUPPOZİTUAR TENOKSİKAM VE REKTAL LİDOKAİN
JEL ANESTEZİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özer GÜZEL

ANKARA - 2006

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan değerli hocam I. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Ali Memiş'e en içten şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, hekim olarak kendilerini her zaman örnek aldığım I. Üroloji Kliniği Şef Yardımcıları Doç. Dr. Oğuzhan Sarıyüce ve Op. Dr. M.Murat Baykam'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerisine hayran olduğum ve tezim için bana ışık tutan tez danışmanım sevgili abim I. Üroloji Kliniği başasistanı Op. Dr. Cüneyt Özden'e,

Her zaman destek ve ilgilerini gördüğüm sayın hocalarım II. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Mesut Çetinkaya'ya, III. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Ali Atan'a, II. Üroloji Kliniği Şef Yardımcısı Doç. Dr. Öztuğ Adsan'a, III. Üroloji Kliniği Şef Muavini Op. Dr. Müslüm Yıldız'a,

Eğitimim boyunca büyük katkıları ve destekleri olan I. Üroloji Kliniği başasistanları ve uzmanları; Op. Dr. Ö.Levent Özdal, Op. Dr. C.Serkan Gökaya, Op. Dr. Süleyman Bulut, Op. Dr. B.Kağan Aktaş'a,

Tez çalışmam sırasında özverisiyle katkıda bulunan II. Anestezi Kliniği'nden Uz.Dr.Yaşar Pala'ya,

Üroloji eğitimim süresince birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, II. ve III. Üroloji kliniği başasistan ve uzmanlarına,

Klinik, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma ve personele,

Yetişmemde büyük emeği geçen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özer GÜZEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa Nu:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL METOD	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA... ..	32
SONUÇ VE ÖZET	37
KAYNAKLAR	38

GİRİŞ

Erkek popülasyonu için, ilerleyen yaşla birlikte artan sıklıkta görülen benign ve malign prostat patolojileri önemli sağlık sorunları oluşturmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin glandüler ve stromal elemanlarının malign olmayan hiperplazisi olup daha çok 50 yaş üzerinde görülmektedir (1). BPH, yaşlı erkek hastalarda en sık karşılaşılan mesane çıkım obstrüksiyonu nedenidir (2).

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde görülen kanserler arasında 4. sırayı almaktadır. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (3). Bu nedenle toplum sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir. Tüm kanser hastalıklarında olduğu gibi erken tanı ve küratif tedavi verebilmek önemlidir. Maliyet ve verimlilik üzerinde oldukça fazla tartışmalar yapılmakla birlikte prostat kanseri için tarama yapılması önerilmektedir. Prostat kanserinin erken tanısında kanser riskini ortaya koyması açısından en etkili metod parmakla rektal muayene (DRM) ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) ölçümü testlerinin birlikte kullanılmasıdır (4).

Prostat kanserinin tanısının konulmasında ve evrelendirilmesinde ise doku örneklemesinin yeri tartışılmazdır. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisi; histolojik açıdan prostatik dokuyu en kolay ve en kesin değerlendirme yöntemidir (5, 6). Ayrıca TRUS yüksek kanser riski taşıyan hipoekoik alanların görülmesine, kapsül bütünlüğünün incelenebilmesine imkan sağlayacağı gibi biyopsinin sistematik alınabilmesi için ideal doku görüntülenmesine de olanak sağlamaktadır.

TRUS eşliğinde uygulanan prostat biyopsisi halen prostat kanseri tanısında altın standart yöntem olmasına rağmen işlem sırasında ve sonrasında hastaların %70-85 gibi büyük çoğunluğunda hafif rahatsızlıktan ciddi şekilde ağrı duymaya kadar varan şikayetler görülmektedir (7, 9). Bu sorun bazı hastalarda yeterli doku örneği

alamadan biyopsi işleminin sonlandırılmasına bile neden olabilmektedir. Bu çalışmada prostat kanseri şüphesiyle transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda bilateral pudental sinir blokajı, suppozituar tenoksikam ve rektal lidokainli jel anestezi yöntemlerinin etkinliği karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Prostatın Embriyolojisi

Prostat, embriyolojik yaşamın 12. haftasında, f3tal testislerden androjenik hormonların salınımının artmasıyla gelişmeye başlar. Bu gelişim 5- α -redüktaz (5-AR) enziminin aktivitesi ile testosterondan (T) oluşan dihidrotestosteronun (DHT) etkisinde gerçekleşir. Bu enzimin yokluğunda prostat rudimenter halde kalır. Ürogenital sinüsün son kısmı olan üretradan tübüler yapıda epitel hücreleri, 5 ayrı grup şeklinde dışa doğru çıkıntı yaparak büyürler. Bu tübüller etrafındaki mezankimal hücreler, 16. haftadan itibaren hem aşağı, hem de yukarı, ejakulatuar kanalın ağzına komşu, müllerian tüberkül seviyesine doğru gelişmeye başlarlar. Bu çıkıntılardan dallanmalar ile glandüler yapılar oluşur; arasını fibromusküler doku sarar ve mesane, prostatik stroma ile devamlılık gösterir. Bütün bu üretral çıkıntı, musküler-glandüler organı, dış tarafta ise fibromusküler dokudan kapsülü oluşturur. Musküler stroma 22. haftanın sonuna doğru kısmen gelişmiş olur. Beş epitelyal tomurcuktan prostatın beş lobu gelişir: anterior, posterior, median ve iki lateral lob. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden ayırırlar, fakat daha sonra birbirlerini ayıran bir septa olmaksızın birleşirler. Ejakulatuar kanallar, veru montanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmının (santral zon) Wolf kanalından orijin aldığı düşünülmektedir (10).

Prostatın Histolojisi ve Anatomisi

Prostat, fibromusküler ve glandüler yapılar içeren, erkek posterior üretrasını saran, mesane tabanında yer alan bir organdır. Erişkinde prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubüloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile veru montanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Ters duran bir koni şeklindedir. Mesane boynu ile devamlılık gösteren bu bezin apeksi inferiordadır

ve ürogenital diyaframın superior fasyasının üstünde uzanır. Prostat bezi, posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılmıştır. Vas deferens ve seminal vezikül posterior yüzeye komşudur. Anterior yüzeyi dar ve konvektir, apeksten tabana doğru uzanır. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Prostatik üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer ve apeksin anterosuperiorundan çıkar (10).

Prepubertal dönemde herhangi bir değişikliğe uğramayan prostat, puberte ile birlikte morfolojik değişiklikler göstererek 25-30 yaşlarında erişkin prostat seviyesine ulaşır. Ağırlığı ortalama 18-20 gramdır. Gland, fibromusküler elemanlarıyla devam eden bir fibromusküler stromaya sahiptir. Bu da mesane boynunun düz kaslarıyla bağlantılıdır. Bu fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, fibröz dokudan oluşan diğer bir fasya ile çevrelenir. Zengin venöz pleksusların gömülü olduğu bu fibröz doku, anteriorda puboprostatik ligament ile devam eder (10).

Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik üretranın tabanına, veru montanum ile mesane boynu arasına drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır (10).

Lowsley tarafından yapılan anatomik sınıflandırmada, prostat glandı, anterior lob, posterior lob, median lob, sağ lateral lob ve sol lateral lob olmak üzere beş loba ayrılmıştır. Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra Mc Neal, 1968'de, glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (10).

Santral zon:

Glandın tabanından veru montanuma kadar bir koni şeklinde uzanan, ejakulatuar kanalların etrafını saran zondur. Proksimal üretral segmentin içinde yer alır. Glandüler komponentin %25'ini oluşturur. Büyük, irregüler yapıda asiniler içerir. Prostat kanserinin %1-5'i bu zondan gelişir (2,10).

Transizyon Zonu:

Parsiyel olarak preprostatik sfinkter ve proksimal üretra ile çevrelenmiştir. Büyük bir bölümü üretranın önünde yer alır. Glandüler prostatın %5'ini oluşturmalarına rağmen benign prostat hiperplazisinin gelişmesinde predominant bölgedir (10). Tüm prostat adenokarsinomlarının %15-20'inden sorumludur (2). Sekstant biyopsiye transizyonel zon biyopsileri eklenirse sadece transizyonel zon kanseri yakalama oranı %1.8-4.1'dir (11).

Periferik Zon:

Prostatik glandın posterior ve lateral bölgelerini kapsar. Tabandan apekse kadar uzanır. Glandüler prostatın %70'ini oluşturur. Transizyonel zondan cerrahi kapsül ile ayrılır. Prostat apeksinde kapsül oldukça zayıf olup kanserin yayılımı için zayıf bir alan teşkil etmektedir. Prostat kanserinin %75'inin periferik zondan geliştiği bilinmektedir (2,10).

Periüretral Gland Bölgesi:

Periferal zon ve transizyonel zon duktuslarının proksimaldeki uzantısıdır. Glandüler prostatın %1'ini oluşturur (10).

Anterior Fibromusküler Stroma:

Kalın bir konnektif doku kılıfıdır. Mesane boynundan başlayarak prostatın anterior yüzünü tümüyle kaplar. Detrüsör kasından orijin alır. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur ve glandüler yapılar içermez (10).

Preprostatik Sfinkter:

Prostatik üretrayı çepeçevre saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemede fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir.

Prostatı oluşturan epitelyal hücreler başlıca dört grupta incelenebilir:

- 1- Prostatik asiner ya da sekretuar hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA'nın sentez edildiği hücrelerdir. Androjen reseptörü içerirler.
- 2- Bazal hücreler: Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları sanılmaktadır. Bazal membranda bulunurlar. Androjen reseptörü içermezler.
- 3- Transizyonel epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur.
- 4- Endokrin-parakrin hücreler: Çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur. Bunlar; seratonin, kalsitonin, bombesin, somatostatin olarak sıralanabilir. Fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır (10).

Prostatın kan akımı temel olarak internal iliak arterin bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, üreter alt ucuna ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 hizalarından prostata girer. İki dala ayrılır; santral dalı üretral duvarı ve periüretral bezleri beslerken perifer dalı geri kalan prostat dokusunu besler. İnternal pudental arter ve middle rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunan diğer arterlerdir (10, 12).

Prostatın venleri, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, superiorda vezikal venöz pleksus, posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir (10, 12).

Prostatın lenfatik drenajı obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf nodlarına doğru olur. Bu bölgelerden gelen lenfatikler common iliak lenf nodları ile birleşerek preaortik lenf nodlarına drene olurlar (10, 12).

Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik pleksus vasıtasıyla olur. Parasempatik lifler pelvik splanchnic sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırlar. Prostatın musküler stromasına dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler. Böylece preprostatik üretra için üriner sfinkter fonksiyonu sağlarlar. Sempatik sinirler sekresyonda rol oynarlar (10, 12).

Prostatın fertilité üzerine etkisi büyüktür. Seminal plazma; prostat, seminal veziküller, Cowper ve periüretral submukozal Littre bezlerinin sekresyonundan meydana gelir. Seminal plazma volümü ortalama 2-5 ml'dir. Bunun büyük kısmı seminal vezikül sekresyonudur. Prostatın katkısı yaklaşık 0.5 ml kadardır ve asidik bir sıvıdır. Semen kendine has bir kokusu vardır. Bu koku, prostattan salgılanan spermin adı verilen bir proteine bağlı oksidasyondan kaynaklanır. Prostattan salgılanan PSA, bir seminal protein olan semenogelinin proteolizine yol açarak seminal sıvının likefaksiyonunu sağlar. Yine prostatik sekresyonlarda bulunan çinko, ürogenital sistem enfeksiyonları için koruyucudur. Çinko ayrıca nükleer kromatin stabilitesinde de önemlidir. Bunların dışında, mevcut bulunan sitrik asit ise semenin osmotik dengesini sağlamakla görevlidir (13).

Prostat Kanseri

Epidemiyoloji

Prostat kanseri ilerleyen yaşla birlikte giderek artan oranlarda görülerek, gerek morbiditesi gerek mortalitesi ile erkek nüfusu için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünya genelinde prostat kanseri erkeklerde dördüncü sıklıkta görülen kanser olmakla birlikte, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci sırasında yer almaktadır (3, 15).

Epidemiyolojik çalışmalar, PSA taraması sayesinde prostat kanserine bağlı mortalitenin azaldığını göstermektedir (16, 17). Lokalize prostat kanseri tanısı 1973'te %56.7 iken 1993'te %74 olarak saptanmıştır (15, 18). SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results) verilerinin analizine göre A.B.D.'de 1990'dan sonra prostat kanseri ölümlerinde yıllık %1.6'lık bir azalma olmuştur. Bunun nedeni PSA'nın tarama testi olarak yaygınlaşması, hastaların erken evrede teşhis edilmesi ve lokalize hastalıkta kesin tedavi yöntemlerinin yaygın olarak uygulanmasıdır (19).

A.B.D.'de yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riski %16.7'dir ve 2003 yılında 28.900 erkek prostat kanseri nedeniyle ölmüştür (15). Dünya genelinde prostat kanseri insidans hızı en fazla A.B.D.'de yaşayan siyahlardadır. Bu grupta 1987-1992 yılları arasında prostat kanseri insidans hızı yüz binde 137 iken; bu oran beyazlarda yüz binde 101 olarak bulunmuştur (3, 20).

Prostat kanseri siyahlarda beyazlara göre, beyazlarda ise sarı ırka göre daha yüksek oranlarda insidans ve mortalite ile izlenir, bu da ırkın etyolojik bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Siyahlarda prostat kanseri tanısı daha erken yaşta ve daha ileri evrede konur ve bütün yaşlarda prostat kanseri insidansı daha yüksektir. Prostat kanserinin tüm evreleri için 5 yıllık sağ kalım oranı, siyahlarda %62 iken, beyazlarda bu oran %72'dir (3,20).

Kanada ve Batı Avrupa ülkelerinde prostat kanserinin yıllık insidans hızı yüz bin erkekte 30-50 arasındadır. Doğu Avrupa'da bu hız yüz binde 10-30 arasında iken Japonya, Hindistan ve öteki Asya ülkelerinde (Filipinler dışında) 10'dan daha

düşüktür ve Şangay’da (Çin) 2’ye kadar düşmektedir (3). İnsidans, batı toplumlarında diğer dünya ülkelerine göre daha yüksektir, Avrupa’nın beş büyük ülkesinde (Fransa, İngiltere, Almanya, İtalya, İspanya) her yıl 89.000 yeni prostat kanseri olgusu tespit edilmektedir (3).

Coğrafi farklılıklar da ırka bağlı faktörler gibi mortalite oranlarını etkilemektedir. Prostat kanserine bağlı mortalite bölgesel olarak en fazla İskandinav ülkelerinde izlenir (3).

Türkiye’de prostat kanseri ile ilgili gerçek bir istatistiki bilgi yoktur ancak 1995-1996 yılları arasında İzmir ilinde yapılan ürogenital kanserlerin insidans hızlarının tespitine yönelik bir çalışmada, erkeklerde görülen ürogenital kanserler arasında prostat kanseri, mesane kanserinden sonra ikinci sırada izlenmiştir. Genel kanser sıralamasında ise altıncı sırada yer almaktadır (21). Fırat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prostat kanseri, insidans açısından altıncı sırada ve kansere bağlı mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada bulunmuştur (22). Sağlık Bakanlığı’na ait 1999 verilerinde de erkeklerde en sık görülen altıncı kanser olarak izlenmiş ve insidans hızı yüz binde 2.52 olarak bulunmuştur (23).

Prostat kanseri sıklığı yaşla birlikte artar. İzmir’de prostat kanserinin yaş gruplarına göre spesifik insidans hızlarına bakıldığında, 35-39 yaş grubunda yüz binde 0.4 ile başlayan hızın yaşla birlikte artış göstererek 75 yaş ve üzeri yaş grubunda yüz binde 118.8’e yükseldiği görülmektedir. A.B.D.’de saptanan insidans hızları İzmir’dekinden çok daha yüksektir. Toplam insidans hızına bakıldığında A.B.D.’deki hız Türkiye’dekinin 16 katıdır. Ancak yaş grupları karşılaştırıldığında bu oranın sabit olmadığı, orta yaşlarda 20’nin üzerindeyken ileri yaşlarda 10’un altına düştüğü görülmektedir. İleri yaş gruplarında A.B.D.’de görülen fark prostat kanseri tarama programının yoğunluğundaki farka bağlı olabilir ancak orta yaşlardaki azlık, Türkiye’de bunun dışında koruyucu faktörler olabileceğini göstermektedir. İncelenmesinde yararlı olabilecek koruyucu faktörler arasında beslenme alışkanlıkları, coğrafi özellikler ve genetik akla gelmektedir (21).

Etyoloji

Prostat kanserinin etyolojisinin tam olarak açıklanamamakla birlikte multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. En önemli etyolojik faktör yaştır. Bunun dışında androjen varlığı, ırk veya etnik grup, diyet, genetik ve çevresel faktörler etyolojide önemli rol oynar (20).

Prostat kanseri etyolojisinde en önemli risk faktörü ilerleyen yaştır. Prostat kanseri gelişme riski 39 yaşın altındaki erkeklerde 10.000’de 1, 40-59 yaşları arasındaki erkeklerde 13’de 1, 60-79 yaşları arasındaki erkeklerde 8’de 1’dir (24). İnsidansa paralel olarak mortalite de 50 yaşından sonra artar. Son yıllarda yapılmış araştırmalarda prostat kanseri insidansının 50-59 yaş grubundaki hastalarda artış gösterdiği bildirilmesine karşın, bu hastalık genellikle 65 yaş sonrasında daha yüksek oranlarda ortaya çıkar (3, 24).

Birinci dereceden akrabalarında prostat kanseri olan erkeklerde prostat kanserine yakalanma riski genel nüfusa oranla 2.1-2.8 kat fazladır. Akrabalarında prostat kanseri olan erkeklerde insidansın yüksek olması genetik faktörlerin de etkisini düşündürmektedir. Prostat kanserli akraba sayısı arttıkça bu risk artar. Prostat kanseri vakalarının %9’unda görülen, otozomal dominant geçişli, genellikle 55 yaşından genç erkekleri etkileyen herediter form, ilk defa Carter ve arkadaşları tarafından 1992’de tanımlanmıştır (25). Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde yapılan çalışmalar sonucunda, kalıtsal prostat kanserinden sorumlu genin 1. kromozomun kısa kolunda 1q24-25 lokalizasyonunda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prostat kanseri yatkınlık ve kalıtsal prostat kanser genlerinin prostat kanseri etyolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir (25, 26).

Androjen reseptörü geninde nokta mutasyonlar ve mikrosatellit değişiklikler ile özellikle ileri evre prostat kanserinde karşılaşılmaktadır. Çalışmalarda, prostat kanserinde daha birçok kromozom üzerinde de delesyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ras-p21 onkoproteininin, bcl-2 geni tarafından kodlanan antiapoptotik proteinin ekspresyonunun, telomeraz aktivitesinin, transmembran adhezyon kompleksinin, büyüme faktörlerinin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü vardır (27).

Yaş, aile öyküsü ve ırk kesin risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Olası risk faktörleri ise yağlı, düşük antioksidan (selenyum, vitamin E, lycopene) ve fiber içeren diyet, hormonlar, vazektomi, mesleki çevresel faktörler (kadmiyum) ve virüslerdir (3). Hormonal faktörlerin prostat kanseri gelişimindeki patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, etkili olduklarına dair güçlü deliller vardır. Puberte öncesi kastre edilenlerde prostat kanseri görülmez. Sirozlu hastalarda hiperöstrojenizm nedeniyle prostat kanseri sıklığı düşüktür. İnsülin like growth factor-1 ile prostat kanseri riski arasında da güçlü bir ilişki mevcuttur (20, 28).

Prostat Kanserinin Doğal Seyri

Prostat kanserinin doğal seyri oldukça değişkendir. Yavaş büyüyen bir kanser olarak kabul edilir. Seksen yaşındaki erkeklerin %50'sinin prostatında kanser odaklarının olduğu ve bunların bir kısmının klinik kanser olduğu belirlenmiştir (27). Transrektal ultrasonografi (TRUS), PSA gibi tanısal araçların geliştirilmesi, halkın bilinçlenmesi ve prostat kanserine yönelik tarama protokollerinin uygulanması sonucu prostat kanseri erken evrede teşhis edilmeye başlanmıştır. Ancak özellikle PSA'nın tarama amaçlı kullanıma girmesinden sonra klinik olarak önemli prostat kanserlerinin tanı şansının artmasının yanında, latent, önemsiz kanserler de daha çok tanı ve tedavi almaya başlamıştır. PSA taramasının lead-time bias ve length-time bias'a neden olduğu ileri sürülmüştür. Lead-time bias'ta hastalık doğal seyrinden önce yakalandığı için hasta daha uzun bir süre prostat kanseri olduğunu bilerek yaşayacak ve yaşam süresinde değişme olmadığı halde sanki daha uzun süre yaşıyormuş gibi hissedecektir. Length-time bias'ta ise yavaş büyüyen, zararsız, önemsiz prostat kanseri tarama ile belirlenecek ve uygulanan agresiv tedavilerle daha uzun yaşam elde edildiği düşünülecektir. Ancak agresiv seyirli tümörlerin yakalanma şansının artması taramanın lehine bir durumdur.

Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserinin büyüme hızı, tümörün saldırganlığına göre değişiklik gösterir. Prostat kanseri çok yavaş büyüyen ve multifokal olmaya eğilimli bir kanser olarak bilinir. Prostat kanserinin en sık görülen tipi adenokarsinomdur, %98 oranında izlenir. Geriye kalan yaklaşık %1-2'lik kısım değişici epitel hücreli kanser, %0.5-1 skuamöz hücreli kanserdir (3).

Prostat kanserinde histopatolojik derecelendirme (grade) önemli bir prognostik faktördür. Prostat kanserinin histopatolojik derecelendirilmesinde birçok sistem kullanılmakla birlikte, en yaygın olarak kullanılanı Gleason sistemidir (3). Gleason gradelemesi glandüler farklılaşma derecesinin ve tümör büyüme paterninin stromaya göre ilişkisinin mikroskop altında düşük büyütmede incelenmesine dayanır. Yapısal farklılaşma bir şema ile beş dereceye ayrılmıştır, farklılaşma dereceleri 1-5 arasında değer alır. Hemen her olguda, bir tümör içerisinde, heterojenite nedeniyle birden fazla patern görüldüğü için en sık görülen iki derecenin birlikte alınması öngörülür. Gleason skoru, bu iki derecenin toplamını yansıtır. Bu durumda skor 2-10 arasında değer alır. Subjektif kriterlerin azlığı, şematize edilmiş olması, heterojenite sorununu ortadan kaldırmış olması nedeniyle diğer değerlendirme sistemlerine göre daha başarılı bir sistemdir (29). Toplam skora göre prostat kanseri iyi, orta ve kötü diferansiye olarak üç alt gruba ayrılır. Buna göre; skor 2-4 (düşük grade) iyi diferansiye, 5-7 (orta grade) orta diferansiye, 8-10 (yüksek grade) kötü diferansiye tümörleri ifade eder (3).

Prostat adenokarsinomu için iki tip prekanseröz lezyon olduğu gösterilmiştir; transizyonel zon tümörleri için küçük hücreli atipik adenomatöz hiperplazi ve periferik zon tümörleri için yüksek dereceli periprostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) (30). Küçük hücreli atipik adenomatöz hiperplazinin %31'i tümörlerle birlikte, %15'i ise benign durumlarla birlikte (48). PIN'de bazal tabaka intakt olmakla beraber, hücre proliferasyonu, nükleus ve nükleolus hacminde artma gibi sitolojik değişiklikler vardır. Önceleri üç grade'e ayrılan PIN'de artık grade 2 ve 3 yüksek grade kabul edilmektedir. PIN'lerin %70'i periferik zondan kaynaklanır. PIN, prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde saptanabilir, ayrıca tüm biyopsi spesmenlerinde

%16.5 oranında yüksek grade'li PIN izlenebilir. PIN de prostat kanseri gibi multisentriktir ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar (31). Tek başına PSA seviyesi üzerine etkili değildir (32). Prostat iğne biyopsisinde yüksek grade'li PIN saptanmışsa, re-biyopside prostat kanseri olasılığı %40-50'dir (33). Bu nedenle biyopside yüksek grade'li PIN tespit edilmiş PSA'sı yüksek hastalarda, 3 ayda bir olmak üzere en az 3 kez biyopsi tekrarı önerilir.

Prostat Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde uyumu sağlamak için kriterler belirlenmiştir. Amerikan Kanser Birliği prognostik faktörlerin anlamlı, bağımsız ve tedaviyi yönlendirebilir olması gerektiğini belirtmiştir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü bu kriterlere tekrarlanabilir, ucuz, klinik uyumu sağlanmış ve klinik uygulanabilir olmayı ilave etmiştir (34, 35).

Histolojik derece, klinik evre ve serum PSA düzeyi prostat kanserinde en önemli prognostik faktörlerdir. Gleason skoru, bağımsız bir prognostik faktördür. 15 yıllık kanser spesifik mortalite oranlarına bakıldığında; Gleason skorları 2-4, 5, 6, 7, 8-10 olan hastaların prostat kanserinden ölme olasılığı sırayla %4-7, %6-11, %18-30, %42-70 ve %60-87'dir (36).

Tümör volümü, tümörün yayılımı ile korelasyon gösterir. Tümör volümü arttıkça PSA da artmaktadır. Organa sınırlı hastalıkta tümör volümü ortalama 1.25 ml iken, ekstraprostatik hastalıkta 2.94 ml bulunmuştur (37). Volümü 0.5 ml'den az olan tümörlerde kapsüler penetrasyon nadiren görülür. 4 ml'den büyük periferik zon tümörlerinde kapsül penetrasyonu ve seminal vezikül tutulumu olasılığı yüksektir (38). Tümör volümü hesaplanmasında altın standart whole-mount kesitlerine dayalı oluşturulan üç boyutlu rekonstrükte edilmiş modeller üzerinden yapılan dijital hesaplamalardır (39).

Tümör hücrelerinin DNA içeriği (DNA ploidi) araştırılmakta olan yöntemlerden biridir. Normal insan somatik hücreleri 46 kromozom (diploid) içerir.

Delesyonlar ve duplikasyonlar sonucu bu sayıdaki değişim anoploidi olarak adlandırılır. DNA ploidisini belirlemek için flow sitometri ve image analizi kullanılır. Anoploidi kötü prognoz göstergesidir ve özellikle T3 ve T4 tümörlerde daha etkindir, T1 ve T2 tümörlerde prediktif etkisi zayıftır (40).

Son yıllarda prostat kanserinin moleküler belirleyicileri konusundaki çalışmalar, daha çok karsinogeneze rolü olduğu düşünülen genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu genlerin proteinleri ölçülmekte ve diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılmaktadır. Üzerinde en çok çalışılan moleküller; p53 tümör supresör geni, bcl-2 onkogeni, Ki-67 proliferatif antijeni ve diğer anjiyogenez moleküler belirleyicileridir (41, 42). Bunlardan henüz klinik kullanımda olan bir belirleyici mevcut değildir.

Klinik Bulgular

Prostat kanserinin klinik bulguları değişkenlik gösterir. Alt üriner sistem semptomları (disüri, idrar akımında azalma, pollaküri, noktüri, urgency)'na neden olabilir ancak bunlar prostat kanseri için spesifik değildir. Prostat kanserinin %70'i periferik zondan ve multifokal olarak geliştiği için ilk dönemlerde benign prostat hiperplazisinde olduğu kadar işeme disfonksiyonu görülmez. Transizyonel zondan gelişen tümörler ise düşük evrelidir, T1a ve T1b tümörlerin büyük çoğunluğu bu gruptandır, kapsül tutulumu ve lenf nodu, seminal vezikül metastazları nadir gelişir (29). Buradan köken alan tümörler, yayılım göstermeden alt üriner sistem yakınmalarıyla kendini gösterebilir. Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu hastaların %15'inden azında hematüri görülür. Ejekulatuar kanala invazyon sonucunda hemospermi ya da azalmış ejakulat volumü görülebilir. Prostat ile rektum arasındaki Denonvillier fasyası rektuma invazyona engeldir. Ancak lokal ilerlemiş hastalıkta rektuma invazyon sonucu konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama veya intermitan diyare gelişebilir. Korpus kavernozumlarına invazyon sonucunda priapizm, penil endürasyon, şişlik ve ödem meydana gelebilir. Ayrıca tümörün trigona invazyonu sonucunda üreteral obstrüksiyon gelişerek renal yetmezlik, üremi, anüri veya oligüri oluşabilir (29, 43).

Bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastaz, ileri evre prostat kanserinde görülen sistemik bulgulardır. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı olabileceği gibi, bilinen vertebra metastazı olmasına rağmen hastaların üçte biri asemptomatik olabilir. Kemik sintigrafisine göre en sık metastaz izlenen bölgeler; lumbal ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir (44). Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda alt ekstremitelerde lenfatik ve venöz dönüşü engelleyerek ödeme neden olabilir. Nörolojik semptomlar prostat kanserli hastalarda %20 oranında görülür, bu oran T3-T4 hastalarda %37'ye kadar çıkar (45). Epidural metastaz sonucu gelişen akut spinal kord kompresyonu ürolojik bir acildir. Cauda equinanın başladığı L2'nin üzerindeki lezyonlar çok ciddi seyreder. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle semptomların ortaya çıkması kötü prognoz göstergesidir (29).

Prostat Kanserinde Tanı

Prostatın iyi huylu hastalıkları ve prostat kanseri, yaşlı erkekleri etkileyen hastalıklardır ve benzer klinik tabloya sahiptirler. Bu nedenle sadece hastanın şikayetlerinden yola çıkılarak ayırım yapmak mümkün değildir. Yaşlı erkek popülasyonunu etkileyen bu iki büyük grup patolojinin ayırımında kullanılan en temel tanı yöntemleri; parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve serum PSA değerlerinin ölçülmesidir. Ancak bütün bunlarla yalnızca şüphe sahibi olunmakta, kesin tanı histopatoloji ile konulmaktadır.

Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanserinin tanısında en temel inceleme PRM'dir. Nodül, endürasyon, asimetri, yüzey-sınır düzensizliği, fiksasyon, prostat kanseri şüphesi doğurur. Ayrıca muayene bulgularına göre mevcut bir tümörün organa sınırlı olup olmadığı yönünde de önemli ipuçlarına ulaşılır. Anormal PRM bulgusu saptanan hastalarda ayırıcı tanıda benign prostat hiperplazisi, prostatit, prostat taşları, infarktüs, tüberküloz, cerrahi veya biyopsi sonrası değişiklikler düşünülmelidir. Değişik çalışmalarda PRM'nin pozitif öngörü değeri (muayene bulgusu saptandığında kanser saptanma olasılığı) %21-53 arasında bulunmuştur (4,46). Yaklaşık 4900 hastayı içeren onbeş serinin meta-analizi sonucu, PRM'nin pozitif öngörü değeri %39 olarak bulunmuştur (47). Ellis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PRM'si normal olup PSA'sı yüksek olan hastalarda %17.5, PRM'de asimetrisi olanlarda %13, endürasyonu olanlarda %24.6, belirgin nodülü olanlarda %52 oranında kanser saptanmıştır (48).

Prostat Spesifik Antijen

PSA, prostat kanseri için tarama, tanı ve tedavi takibinde şu an için bilinen en iyi tümör belirleyicisidir.

PSA, geni 19. kromozomun 19q13 loküsü üzerinde bulunan, 33 kDalton ağırlığında, %93'ü aminoasit, %7'si karbonhidrattan oluşan tek zincirli bir glikoproteindir. Kallikrein gen ailesinin bir üyesi olmakla beraber, kallikrein ailesinde hK-3 olarak anılmaktadır. Kallikrein ailesinin diğer üyeleri olan hK-1 (pankreatik, renal kallikrein) ile %63, hK-2 (glandüler kallikrein) ile %80 benzerlik gösterir. Kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi vardır ve prostat asinüslerini döşeyen epitel hücrelerinde üretilerek prostat kanal sistemine salgılanmaktadır (29). Esas üretim yeri prostatik epitelyal hücreler olmakla birlikte periüretral glandlardan, perianal glandlardan, endometriumdan, apokrin ter bezlerinden, normal meme dokusundan, adrenal neoplazilerinden -özellikle nöroblastoma-, renal hücreli tümörlerden ve meme kanser dokusundan da salgılanabilir. Anne sütünde ve kadın serumunda da tespit edilebilmektedir. PSA,

ejakulattan sonra en yoğun olarak meme ucundan yapılan aspirasyon sıvısında ve anne sütünde bulunur (29). Epitelyal bazal membran ve stroma yoluyla kapiller ve lenfatiklere geçer ve seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Seminal veziküllerdeki esas görevi, ejakulasyon ile ortaya çıkan seminal koagulumun likefaksiyonudur (29).

Ejekulat içinde yaklaşık 0.5-2 mg/l konsantrasyonda saptanmaktadır. Bu konsantrasyon serumdaki miktarının (0.1-4 ng/ml) yaklaşık bir milyon katıdır (49).

PSA, serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır.

- 1- Serbest olarak 33 kDalton molekül ağırlığında,
- 2- Alfa-2-makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA),
- 3- Alfa-1-antikimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA).

A2M-PSA ve ACT-PSA enzimatik olarak inaktiftir. Bunlar dışında, ihmal edilebilir düzeylerde Protein C inhibitörüne, alfa-1-antitripsin ve interalfa-tripsin inhibitörüne bağlı olarak da bulunabilmektedir.

A2M ve ACT, karaciğer tarafından sentezlenen ekstrasellüler proteaz inhibitörleridir. Serbest PSA (f PSA) ve ACT-PSA kompleksi günümüz laboratuvar testleri ile saptanabilir ve bu iki ölçümün toplamı total PSA'yı oluşturur. A2M-PSA konvansiyonel PSA immunassaylerle saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immunoblotting ile belirlenebilir (50).

ACT-PSA, serumda immünoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen total PSA'nın %50-90'ı (tipik olarak %70-85'i) ACT-PSA'dan oluşur. f PSA immünoreaktif PSA'nın %5-30'luk kısmını oluşturur (51). Ticari PSA testleri, antikor bağlamadaki farklılıkları nedeniyle total PSA, ACT-PSA ve f PSA düzeylerini ölçebilmektedir (50, 51).

PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülse de ileri dönem karaciğer hastalıklarında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (52). Total PSA'nın ortalama yarılanma ömrü 2.6 (2-3.1 gün arası)

gündür. Bazı invaziv girişimlerden sonra PSA'nın bazal serum düzeylerine inmesi 2-3 hafta sürebilir. f PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir. f PSA'nın ortalama yarılanma ömrü ise 1.5 saattir (52).

Serum PSA ölçümlerinde monoklonal (Tandem-R Hybritech, Tandem-E, IMx assay) ve poliklonal (Yang Pros-Check) yöntemler kullanılabilir. Yang metodunda normal değer aralığı 0-2.5 ng/ml arasında değişirken, diğerlerinde 0-4 ng/ml arasındadır (53). Normal prostat dokusunun mikroskopik yapılanması bozulduğunda PSA sistemik dolaşıma geçer ve serum PSA seviyesinde artış görülür. PSA, prostat kanserine özgü değil, organa özgü bir tümör belirleyicisidir. Bu nedenle prostatı etkileyen pek çok faktör PSA yükselmesine neden olmaktadır.

Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın yaygın kullanımı, prostatta lokalize kanser olgularının görülme sıklığında belirgin artış sağlarken, ilk tanı anında lokal ileri evre ve metastatik kanser olgularının sayısında sürekli bir düşüşe neden olmaktadır. PSA klinik kullanıma girmeden önce yeni tanı alan hastaların %20-30'u organa sınırlı iken, bu oran PSA sonrasında %70-80'e kadar çıkmıştır (29).

Prostat kanserinin doğal seyrinde en önemli prognostik faktörler tümörün grade'i ve evresidir. Serum PSA düzeylerinin ölçümü ile prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme gelmiştir. Son on yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümörlerdeki artıştan sonra radikal prostatektomilerde organ sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da, bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (54).

Şu an için onkolojide bilinen en iyi tümör belirleyicisi PSA'dır. Prostat kanseri tanısında serum PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene birlikte kullanılmaktadır. PSA ve parmakla rektal muayenenin tek başlarına pozitif prediktif

değerleri sırayla %42.1 ve %31.4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (29).

PSA testinin kolay yapılabilir ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin yapılmasını önermektedir (55,56). Ayrıca ailesinde prostat kanseri öyküsü olanlarda ve zencilerde yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması akılcıdır.

PSA, prostat kanseri için oldukça sensitiftir ancak, spesifitesi düşüktür. PSA'nın majör dezavantajı spesifitedir. Prostat kanseri tanı ve ayırıcı tanısında PSA testinin %100 güvenilirliğe ulaşamaması nedeniyle son 10 yıl içerisinde testin güvenilirliğini arttırmak ve daha spesifik hale getirmek amacıyla farklı yöntemler araştırılmıştır. Bunlar, statik ve dinamik yöntemler olarak ayrılabilir. Yaşa veya ırka özgü PSA, PSA yoğunluğu (PSA dansitesi: PSAD), serbest/total PSA oranı statik yöntemlerdir. Dinamik yöntemler ise yıllık PSA artışı (PSA hızı-PSA velositesi) ve PSA ikilenme zamanı (PSA doubling time: PSADT)'dır. Bunların dışında kompleks PSA (cPSA) ve proenzim PSA (pPSA) gibi yeni ölçümler de gündeme getirilmiştir.

Yaşa Özgü PSA:

Yaşlanma ile birlikte PSA'yı duktal sistem içinde tutan fizyolojik bariyerlerin geçirgenliği artar, kapiller ve lenfatikler yoluyla daha fazla PSA dolaşıma geçer (57). Oesterling'e göre yaşa özgü PSA referans aralıkları; 50 yaş altında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşlar arası 0-3.5 ng/ml, 60-69 yaşlar için 0-4.5 ng/ml ve 70-79 yaşlar için 0-6.5 ng/ml'dir (58).

Catalona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 70-79 yaş grubunda yaşa özgü PSA aralığı kullanıldığında biyopsi sayısında %44 azalma olduğu ancak organa sınırlı kanserlerin 47'sinin atlandığı görülmüştür (59). Benzer şekilde 60-69 yaş grubunda PSA üst değeri 4 ng/ml'den 4.5 ng/ml'ye yükseltildiğinde biyopsi sayısında %15'lik bir azalma olacağı ancak %8 hastada organa sınırlı hastalığın tanı

alamayacağı saptanmıştır. Bu sonuçlar yaşa özgü PSA'nın tarama ve tanı için şu anda güvenilir olmadığını göstermektedir.

PSA Dansitesi-PSA Yoğunluğu (PSAD):

PSA dansitesi, total PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan ve parmakla rektal muayenede normal prostat dokusu palpe edilen erkeklerde prostat kanseri ve BPH'ın ayırımında yardımcıdır.

Total prostat volumü PSA dansitesi (PSAD-TV), serum total PSA değerinin (ng/ml), TRUS ile ölçülen prostat hacmine (ml) bölünmesiyle hesaplanırken, transizyonel zon PSA dansitesi (PSAD-TZ) de total PSA değerinin TRUS ile ölçülen transizyonel zon volümüne bölünmesiyle hesaplanır. İlk kez Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Genel kabul gören yaklaşım PSAD-TV için saptanan değerin 0.15 düzeyinin üzerinde olmasının prostat kanseri, 0.15 düzeyinin altında olmasının ise benign hastalıklar lehine olduğu şeklindedir (60). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, yaşa bağlı olarak PSAD'nin farklılıklar göstermesi, BPH dokusundaki epitel-stroma oranının hastadan hastaya değişiklikler göstermesine bağlı olarak PSA değerlerinin etkilenmesi gibi faktörler nedeniyle PSAD'nin yararlılığı tartışmalıdır (61, 62).

Hiperplazinin histolojik lokalizasyonu nedeniyle PSA'nın büyük çoğunluğunun transizyonel bölgede üretilmesi, periferik ve santral alanlarda PSA üretiminin sabit ya da daha az anlamlı olması mantığını esas alan bir yaklaşımdır. Toplam serum PSA değerinin 10 ng/ml'nin altında olduğu olgularda, PSAD-TZ 0.35 olarak alındığında prostat kanseri saptamada en yüksek pozitif değerliliğin (%74) elde edildiği bildirilmektedir (63).

Serbest (f) PSA ve Serbest/Total (f/t) PSA oranları:

BPH ve kanser ayırımı için gri zon adı verilen, PSA değerinin 4-10 ng/ml arasında olduğu grup en önemli gruptur. f PSA'nın t PSA'ya oranının prostat kanserli hastalarda, BPH'lı hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. (64).

Eşik değeri %20 olarak alındığında, biyopsi sayısı %38 azalırken, kanser kaçırma oranı %10 olarak bulunmuştur. Eşik değer %25 olarak kabul edildiğinde, toplam PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan olgularda gereksiz biyopsi insidansının %20 oranında azaldığı ve %95 kanser saptama oranının elde edildiği belirtilmiştir (65).

Yaş ve prostat hacmi, serbest/total PSA oranını bağımsız olarak etkileyebilir. Serbest PSA'nın yaşla arttığı gösterilmiştir (66). Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkilemektedir (64).

Serbest PSA oranının özellikle total PSA 4-10 ng/ml arasında ise yararlı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir ancak klinik kullanım halen araştırılmaktadır. f PSA oranı için eşik değeri ne kadar yükseltirse kanser kaçırma oranı o kadar azalır, fakat gereksiz biyopsi oranı artar. Eşik değer düşürülecek olursa gereksiz biyopsi oranı azalırken, kanser kaçırma riski artacaktır. Bazı araştırmacılar, prostat kanserinin saptanmasında f PSA'nın sınırlı katkı sağladığını ileri sürseler de genel düşünce f PSA'nın özellikle normal parmakla rektal muayene bulguları olan ve total PSA değerinin 4-10 ng/ml olduğu gri zonda biyopsi kararı vermede etkin olabileceği yönündedir.

PSA Hızı-Velositesi (PSA-V):

PSA'nın zaman içindeki artışının ifadesidir. PSA velositesinin amacı da PSA'nın prostat kanseri tanısındaki özgüllüğünü arttırmaktır. PSA, klinik olarak önemi olan prostat kanserlerinde, benign hiperplaziden daha hızlı artmaktadır. Buradan hareketle PSA hızı tanımlanmıştır. PSA hızından maksimum yararlanmak için 12-18 ay arasında en az üç ölçüm yapılması gerekmektedir (67). Elde edilen sonuçlarla PSA'nın bir yıldaki artışı hesaplanır. İlk defa Carter ve arkadaşları

tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada prostat kanserli hastaların %79'unda, BPH'lı hastaların ise %10'unda PSA hızı 0.75 ng/ml/yıl'ın üzerinde bulunmuştur (68). PSA hızı, hesaplanmasının zor olması, PSA'nın zaman ve farklı yöntemlerle değişiklik göstermesi gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılmamaktadır ancak serum total PSA düzeyinin normal olduğu ve artış gösterdiği izlenen olgularda prostat biyopsisi kararı almada yardımcı olabilir.

PSA İkilenme Zamanı (PSA doubling time-PSADT):

PSA velositesi, serum PSA düzeylerindeki yıllık mutlak artışları tanımlarken PSADT, serum PSA düzeylerindeki artışların zaman içindeki göreceli değişikliklerini gösterir (69, 70). PSA ikilenme zamanı hesaplanmasında kullanılan formül;

$$PSADT = \log 2 \times t / \log (\text{son PSA}) - \log (\text{önceki PSA})$$

t : İki PSA ölçümü arasındaki zaman aralığı

PSA-V ile karşılaştırıldığında PSADT'nın iki büyük avantajı vardır. Birincisi, ilk PSA değerinden bağımsızdır; ikincisi, PSA ölçüm yönteminden etkilenmez. (70).

Kompleks PSA (cPSA):

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halinde bulunmaktadır. Prostat kanserli hastalarda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (71). ACT-PSA, doğrudan total PSA değeriyle de ilişkilidir. Başlangıçta, ACT-PSA değerinin saptanmasının, total PSA ve serbest PSA'nın yerini alabileceği düşünülmekteydi. İmmunoreaktivitenin kaybı, katepsin-G'ye bağlanmaya yüksek affinitesinin olması gibi teknik problemler nedeniyle klinik pratikte kullanılamayan ACT-PSA, son dönemlerde ACT-PSA'ya spesifik monoklonal antikorların kullanımı, katepsin-G-ACT kompleksine düşük çapraz

reaktivite gösteren yeni formların oluşturulmasıyla tekrar gündeme gelmiştir (71). Kompleks PSA'nın, total PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir spesifite gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (72).

Proenzim PSA (pPSA):

Proenzim PSA, PSA'nın prekürsör formudur ve öncü bir peptit olarak rol alır. Prostat kanserli olgularda serumda serbest PSA'nın rölatif olarak artan kısmını oluşturur (73, 74). Çeşitli çalışmalarda, total PSA düzeyi 2.5-4 ng/ml arasında olan erkeklerde de total PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan erkeklere benzer insidanda kanser saptandığı gösterilmiştir (75, 76). Bu önemli aralıkta total PSA düzeyi düştükçe % free PSA'nın prostat kanseri tespitindeki değeri de düşmektedir. Yine kompleks PSA'nın faydalı olduğu bilinmesine rağmen bu aralıkta yeni tümör belirleyicilerine olan ihtiyaç proenzim PSA (pPSA)'yı gündeme getirmiştir. pPSA, total PSA'nın yaklaşık %4.6'sını, serbest PSA'nın yaklaşık %39.3'ünü oluşturmaktadır. Sokoll ve arkadaşları, 2.5-4 ng/ml PSA aralığında 119 hastayı içeren ön çalışmada, %pPSA değerlerini kanserli grupta kansersiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olarak tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, pPSA kullanılarak gereksiz biyopsi %59 önlenecek kanserlerin %75'i saptanırken, serbest PSA ile gereksiz biyopsi %33 oranında önlenmiştir. Aynı çalışmada, pPSA'nın serbest ve total PSA'ya oranının prostat kanseri özgüllüğünü arttırdığı ve bunun 2-4 ng/ml arasındaki PSA değerlerinde en belirgin olduğu gösterilmiştir (77). pPSA formlarının, total PSA'ya göre prostat kanseri ile daha ilişkili olduğu gösterilmiş ve ayrıca hastalığın saldırgan formları ile daha da güçlü ilişki içinde olduğu rapor edilmiştir (78).

Human Kallikrein 2 (hK2):

PSA ile aynı aminoasit sayısına ve %80 benzer yapısal sıraya sahip bir moleküldür. Fakat aralarındaki immün çapraz reaksiyon önemsiz derecededir. PSA

gibi daha çok prostat epitelinde salgılanır. Hem serumda hem de seminal sıvıda bulunur. Üretimi androjen etkisindedir ve serumda serin proteaz inhibitörleriyle kompleks yapar. hK2, inaktif pro-PSA'yı aktif PSA haline katalizleyerek PSA'nın salınımında fizyolojik regülatör etkisi gösterir. hK2 üretimi, PSA'dan bağımsızdır. PSA BPH'ta daha çok üretilirken, hK2 prostat kanserinde daha çok üretilir ve PSA'dan daha çok tümör spesifiktir (79).

Özellikle PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi kararı PSA türevlerinin yardımı ile verilmelidir. Bu grupta prostat kanseri riski %25'tir. 2.5-4 ng/ml aralığında bu oran %10-20, 10 ng/ml üzerindeki değerlerde ise %50-60'tır (70, 80).

Parmakla rektal muayene ile tespit edilen prostat kanseri genellikle büyük (ortalama 3 ml) ve ilerlemiş (2/3'si ekstrakapsüler) olma eğilimindedir. PSA yüksekliği nedeniyle tanı konulan prostat kanseri olguları ise sıklıkla düşük volümlü (ortalama 1 ml) ve organa sınırlı (%70)'dir (3, 29).

Serum PSA değerinin direkt olarak klinik ve patolojik evre ile orantılı olduğu gösterilmişse de hasta bazında PSA tek başına evreleme amaçlı yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Radikal prostatektomi serilerinde patolojik evre ve serum PSA ilişkisine bakıldığında, organa sınırlı hastalık olma olasılığı PSA'sı 4 ng/ml'den düşük olan hastalarda %70-80, PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda %50, PSA'sı 10 ng/ml'den yüksek olan hastalarda ise %30 olarak bulunmuştur (81).

Transrektal Ultrasonografi

TRUS, prostat anatomisinin değerlendirilmesinde, prostatın benign ve malign hastalıklarının tanısında, prostat biyopsilerinde ve prostat kanserinin tedavisinde tedavi başarısının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tetkiktir. TRUS eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsi işlemi prostat kanseri tanısında kullanılan en yaygın ve en güvenilir yöntemdir ve bugün için TRUS'un en önemli endikasyonu budur. A.B.D.'de yılda yaklaşık 500.000 prostat biyopsisi yapılmaktadır ve Batı

Avrupa’da da sayı buna benzerdir (70). Ancak kanser varlığı saptamada TRUS’un %49 yalancı negatifliği vardır (82). TRUS’da prostat kanserlerinin %65-70’i hipoekoik, %25-30’u izoekoik, %1-3’ü hiperekoik izlenir. PRM’de palpe edilen nodüllerin yaklaşık %70’i hipoekoik, %25’i ise izoekoiktir (83). Palpe edilmeyen kanserlerin ise yaklaşık %50’si TRUS’da hipoekoiktir (84). Sadece hipoekoik lezyonlardan biyopsi alınacak olursa malignite tanısı %7-57’dir. 1989’da Hodge ve arkadaşları, sadece hipoekoik alanlardan biyopsi alındığında random, sistematik biyopsi ile tanı konulan kanser vakalarının %9’unun kaçırılabilceğini tespit etmişlerdir (70). Prostat kanseri eğer periferik zonda ise TRUS %70 oranında tanı koydurur. Tümör volümü TRUS ile yanlış ölçülebilir. Çapı 1 cm’ye kadar olan tümörlerde %50 oranında yanlış ölçüm bildirilmiştir (85). Prostat kanserinin tanısında TRUS’un yeri tartışmalıdır. Pontes ve arkadaşları, ameliyat öncesinde prostatik kapsül ve seminal vezikül tutulumunun değerlendirilmesi açısından TRUS’un duyarlılığını sırasıyla %89 ve %100 olarak bildirmişlerdir. Ancak özgüllük oranları sırasıyla %50 ve %28 olarak bildirilmektedir (86). Shinohara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lokal evreleme açısından PRM ile TRUS arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (87).

İlk olarak 1989 yılında Hodge ve arkadaşları sekstant sistematik biyopsi tekniğini bildirmesiyle altın standart olarak ürolojik uygulamaya girmiştir (5). Bu yöntemde parasagittal planda prostatın her tarafından apeks, orta, bazalden biyopsi alınır. PSA 4 – 10 ng/ml olanlarda sekstant biyopsi tekniği ile %20-30 prostat kanseri saptanır (88). Sekstant biyopside anterior transizyonel zondan, midline periferik zondan, ön boynuzun inferior kesiminden biyopsi alınmaması ve tekrar biyopsilerde %20-30 prostat kanseri saptanması yeni arayışlara neden olmuştur (11, 89). Rebiyopsi gerekliliğini azaltmak için farklı lokalizasyonlarda artan sayıda biyopsiler önerilmiştir. 10 kor ile 6 kor arasında komplikasyon açısından fark gözlenmemesi araştırmacıları daha fazla kor sayısında biyopsi alınması yönünde cesaretlendirmiştir (90). Transizyonel zon biyopsileri ilk biyopside, sekstantta ek olarak %2 kanser saptar (91). Bu nedenle ikinci biyopsilerde transizyonel zon biyopsisi alınması önerilir.

Son dönemde eğilim daha lateralden biyopsi alınması yönündedir. Stamey lateral sekstant biyopsiyle kanser yakalama oranının arttığını bildirmiştir (92). Mazal ve arkadaşları ilk biyopside kaçan birçok tümörün apeksin yakınında bulunduğunu tespit ettiler (93).

Son dönemde araştırmacılar tarafından 8 kadrandan saturasyona kadar değişen sayıda biyopsi yöntemi tariflenmiştir. Hemen bütün yöntemlerde büyük prostatlarda (>50g) ek biyopsi kuru önerilir (68). 10 kor biyopside sekstanta ek olarak %25 hastada kanser saptanır (94). Bugün 10 kor biyopsi alınması en uygun yöntem olarak gözükmektedir.

Profilaktik kinolon grubu antibiyotik kullanımı etkin enfeksiyon kontrolü sağlar. Siprofloksasin 4 gün kullanıldığında enfeksiyon riski %0,3'ün altındadır (95).

Ultrasonografideki tanı başarısını arttırmak amacıyla Renkli Doppler USG ve Power Doppler USG kullanılmıştır. Takahashi ve arkadaşları, Doppler USG'deki hipoekoik, hipervasküler lezyonların %91'inin kanserli doku olduğunu, hipoekoik nonvasküler lezyonlara yapılan biyopsi örneklemelerinde ise sadece %6 oranında kanser saptandığını belirtmişlerdir. Bunlara ek olarak, hipoekoik olmayan hipervasküler lezyonlara yapılan biyopsilerde de kanser saptanma oranını %56 olarak bildirmişlerdir (96). Renkli Doppler USG'de artmış kan akımı izlenen kanserli dokulardaki ortalama Gleason skorunun daha yüksek olduğunu, buna bağlı olarak kötü prognozlu prostat kanserlerinin önceden tahmin edilerek uygun tedavinin verilebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (97).

Sonuç olarak, prostat kanseri tanısı histopatolojik bir tanıdır ve prostat biyopsisi ile saptanır. Biyopsi işlemi için geçmişte kullanılan sekstant biyopsi tekniğinde toplam altı kordan biyopsi alınmış, daha sonraları ise biyopsi alınan örnek sayısını arttırarak daha çok prostat kanseri yakalanabileceği fikrinden yola çıkılarak, yeni biyopsi teknikleri önerilmiştir. Şu an için bu konuda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, sekiz ve on kor biyopsilerin ideale yakın olduğu düşünülmektedir (98, 99).

Dünya çapında yılda yaklaşık 500.000 transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi alınmaktadır.(100, 101). Biyopsi işlemi sırasında duyulan ağrının palyasyonu ürologlar arasında oldukça ilgi görmüş değişik yöntemler tanımlanmıştır. Bu amaçla; tek başına veya kombine lokal anesteziklerle yapılan periprostatik sinir blokajı, pudental sinir blokajı, intrarektal lidokainli jeller, suppozituar nonsteroid antiinflamatuvarlar, oral nonsteroid antiinflamatuvarlar, genel anestezik veya opioidlerin kullanımı gibi oldukça geniş yelpazede uygulamalar yapılmıştır.(102)

MATERYAL METOD

Ocak 2004 ile Aralık 2005 tarihleri arasında PSA yüksekliği (4ng/ml ve üstü) ve/veya anormal parmakla rektal muayene bulguları olup prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat biopsisi yapılan toplam 136 hasta çalışmaya dâhil edildi. Rektum ve/veya anüste hemoroid, anal fissür, prostatit gibi ağırlı şikâyetleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aspirin veya antikoagölan kullanan hastaların ilaçları bir hafta önceden kesildi. Biyopsiden bir gün önce başlamak üzere 5 gün boyunca 2x500 mg siprofloksasin profilaksisi verildi. Tüm hastalar biyopsi öncesi bilgilendirildi ve hastaların işlem için onayları alındı.

Prospektif kontrollü çalışmamızda hastalar 4 gruba randomize edildi. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi alınan hastalardan herhangi bir anestezi verilmeyenler Grup 1 (n=42)'i, %2' lik 12,5 gr rektal lidokain jel uygulananlar Grup 2 (n=30)'yi, suppozituar tenoksikam uygulananlar Grup 3 (n=31)'ü ve bilateral pudental sinir blokajı yapılanlar Grup 4 (n=34)'ü oluşturdu.

Tüm hastalara biyopsi işlemi 6.5-MHz biplane rektal problu Hitachi EUB-420 ultrason makinesi (Hitachi, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Görüntüleme ve biyopsi işlemleri için hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırıldı. Prob yerleştirildikten sonra transvers ve sagittal planlarda prostat boyutları ölçülerek ve sonrasında elipsioid formül ($\pi \div 6 \times \text{Transvers boyut} \times \text{Anteroposterior boyut} \times \text{Longitudinal boyut}$) kullanılarak prostatik volümler hesaplandı.

Grup 1'deki hastalara herhangi bir anestezi uygulanmadı. Grup 2'deki hastalara işlemden 10 dakika önce 12,5 gr %2'lik rektal lidokainli jel uygulandı. Grup 3'teki hastalara işlemden 30 dakika önce 20 mg suppozituar tenoksikam uygulandı. Grup 4'teki hastalara ise aynı anestezi uzmanı tarafından bilateral pudental sinir blokajı uygulandı. Bu işlem için hasta ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi herhangi bir yardımcı radyolojik rehber kullanılmaksızın modifiye

perineal yaklaşım ile sol lateral dekübit pozisyonunda, aseptik arıtım ve örtüm sonrasında iskiyal tüberkül palpe edildi, 27-gauge hipodermik iğne ile cilt yüzeyine dik olarak, iskiyal tüberküle temas edilene kadar ilerletildi. Temas sonrasında iğne 1 cm geri çekilerek 20° laterale ve 45° distale açılarak 6–7 cm ilerletildi ve iskiyoanal fossaya ulaşıldı. Aspirasyon sonrasında 5 ml %1 Lidokain bu boşluğa enjekte edildi. İşlem bilateral uygulandı ve 10 dakika sonra biyopsi işlemine başlandı.

Tüm hastalardan 18-gauge biyopsi iğneleri kullanılarak otomatik spring-loaded biyopsi tabancasıyla 8 kor biyopsiler alındı. Hastalara biyopsi işlemi sonrası visüel analog skala (VAS) kullanılarak hissettikleri ağrılar probun girişi ve biyopsi sırasında olmak üzere ayrı ayrı soruldu ve kaydedildi. Bu skalada sıfır değeri ağrı olmadığını belirtirken, 10 değeri ise dayanılmaz ağrıyı belirtmekte idi.

Gruplar arasında biyopsi sırasında hissedilen ağrı karşılaştırılmasında istatistiksel analiz olarak Oneway ANOVA ve Tukey testleri kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı grup 1’de 69.1, grup 2’de 70.5, grup 3’te 64.7, grup 4’te 67.1 yıl idi. Ortalama PSA değerleri grup 1’de 21.2, grup 2’de 66.7, grup 3’te 20.0, grup 4’te 17.1 ng/ml idi. Ortalama prostat volümleri grup 1’de 59.4, grup 2’de 63.6, grup 3’te 58.0, grup 4’te 46.1 ml idi. Tüm gruplar için ortalama yaş, PSA ve prostat volümleri sırasıyla 68.1 ± 7.9 yıl, 30.5 ± 93.6 ng/ml ve $56.6 \pm 30,2$ ml idi. Gruplar arasında ortalama yaş, PSA ve prostat volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplarda yer alan hastaların ortalama yaş, PSA ve prostat volümleri.

	Yaş (yıl)	PSA (ng/ml)	Prostat volümü (ml)
Grup 1 (n=42)	69,1	21,2	59,4
Grup 2 (n=30)	70,5	66,7	63,6
Grup 3 (n=31)	64,7	20,0	58,0
Grup 4 (n=34)	67,1	17,1	46,1
p değeri	0,06	0,11	0,10

Biyopsi işlemi sırasında probun ilk girişi sırasında duyulan ortalama ağrı skorları; grup 1’de 3.5, grup 2’de 2.6, grup 3’te 2.6, grup 4’te 2.0 idi. Bu ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.024$, Tablo 2). Bu gruplar arasında Tukey testi ile çoklu karşılaştırma yapıldığında sadece grup 1 (analjezi verilmeden TRUSG eşliğinde biyopsi yapılan) ve grup 4 (bilateral pudental blok sonrası TRUSG eşliğinde biyopsi yapılan) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptandı ($p=0.015$).

Biyopsi esnasında duyulan ortalama ağrı skorları; grup 1’de 4.0, grup 2’de 2.4, grup 3’te 3.5, grup 4’te 2.3 idi. Bu ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.012$, Tablo 2). Bu gruplar arasında Tukey testi ile

çoklu karşılaştırma yapıldığında sadece grup 1 (analjezi verilmeden TRUSG eşliğinde biyopsi yapılan) ve grup 4 (bilateral pudental blok sonrası TRUSG eşliğinde biyopsi yapılan) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptandı ($p=0.022$).

Tablo 2. Gruplarda yer alan hastaların ortalama VAS skorları.

	Prob girişı sırasında duyulan ağrı skorları (VAS)	Biyopsi esnasında duyulan ağrı skorları (VAS)
Grup 1 (n=42)	3,5	4,0
Grup 2 (n=30)	2,6	2,4
Grup 3 (n=31)	2,6	3,5
Grup 4 (n=34)	2,0	2,3
p değeri	0,024	0,012

TARTIŞMA

Prostat kanseri tanısında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem üroloji pratiğinde sık kullanılan, hızlı sonuç veren güvenli bir yöntemdir (70). Bu işlemde minimal morbiditeyle en iyi sonuçların elde edilmesi amacıyla alınacak optimum biyopsi sayısını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (5,103). İlk olarak 1989 yılında Hodge ve arkadaşlarının sekstant sistematik biyopsi tekniğini bildirmesiyle bu işlem altın standart olarak ürolojik uygulamaya girmiştir (5). Rebiyopsi gerekliliğini azaltmak için farklı lokalizasyonlarda artan sayıda biyopsiler önerilmiştir. 10 kor ile 6 kor arasında komplikasyon açısından fark gözlenmemesi araştırmacıları daha fazla kor içeren biyopsi alınması yönünde cesaretlendirmiştir (90). Son dönemde değişik araştırmacılar tarafından 8 kadrandan saturasyon biyopsiye kadar değişen sayıda biyopsi yöntemi tariflenmiştir. Çalışmalarda özellikle büyük prostatlarda (>50g) ek biyopsi kuru önerilir (68). Biz çalışmamızda tüm hastalardan 8 kadranda biyopsi aldık.

Transrektal prostat biyopsisinden önce üriner enfeksiyon ve bakteriyemi riskini azaltmak ve yok etmek amacıyla profilaktik antibiyotik kullanımı rutin olarak benimsenen bir prosedürdür. Kinolonlar, gentamisin, trimetoprim-sulfametaksazol ve metranidazol gibi antibiyotikler tek başlarına kullanıldıkları gibi değişik kombinasyonlar halinde de kullanılabilmektedirler. Bu grup içinde kinolonlar, prostatik dokuya olan daha üstün penetrasyonları nedeni ile prostat biyopsisinde tercih edilirler (104). Transrektal prostat biyopsisinden önce profilaktik antibiyotik kullanılmadığında hastaların %50'sinden fazlasında pozitif idrar kültürleri izlenmektedir. Klinik anlamda enfeksiyon oranı ise %3-6'dır ve tek doz oral ofloksasin veya trimetoprim-sulfametaksazon kullanımı ile üriner enfeksiyon oranlarını %0,7 ile %4 arasında sınırlı tutulabilir. Günde iki kez 500 mg oral siprofloksasin tabletin dört gün boyunca kullanımı ise üriner enfeksiyon riskini %0,3'ün altında tutacaktır (105). Biz çalışmamızda yer alan hastalara transrektal

biyopsi işleminden bir gün önce 12 saat arayla 500 mg siprofloksasin tablet profilaksisine başladık ve tedaviyi 5 güne tamamladık.

Transrektal prostat biyopsisi uygulanan hastaların %90'ında ağrılı bir işlem olarak tarif edilmektedir (104). İşlemin ağrılı olması nedeniyle son yıllarda lokal veya genel anestezi eşliğinde yapılması gündeme gelmiştir. İrani ve arkadaşları prostat biyopsisi işleminin hastalar tarafından toleransını araştırdıkları çalışmalarında hastaların ortalama ağrı skorlarını $3 \pm 0,24$ (VAS 0-10) olarak saptamışlardır. Ayrıca hastaların yalnızca %16'sında ağrı skorunun 5'in üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu prosedürün hastaların %6'sında genel anestezi altında yapılması gerektiği, %19 hastada ise biyopsi tekrar edilecekse herhangi bir anestezi formunun kullanılması gerektiği vurgulamışlardır (106). Biyopsi işlemi sırasında duyulan ağrının palyasyonu için değişik yöntemler tanımlanmıştır. Bu amaçla tek başına veya kombine lokal anesteziklerle yapılan periprostatik sinir blokajı, pudental sinir blokajı, intrarektal lidokainli jeller, suppozituar nonsteroid antiinflamatuvarlar, oral nonsteroid antiinflamatuvarlar, genel anestezi veya opioidlerin kullanımı gibi oldukça geniş yelpazede uygulamalar yapılmıştır (102). Bu yöntemlerden biri olan periprostatik sinir blokajı oldukça fazla ilgi uyandırmıştır. Mallick ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir grup hastaya %2 lidokain içeren 15 cc jel işlemden 10 dakika önce intrarektal uygulanmış diğer gruba ise transrektal ultrason kılavuzluğunda her iki periprostatik alana 5'er cc olacak şekilde toplam 10cc %1'lik lidokain biyopsiden 5 dakika önce uygulanmış. Probun ilk girişi, biyopsi sırasında ve işlemden 30 dakika sonra VAS skalası kullanılarak tespit edilen ağrılar arasında iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (108).

Öbek ve arkadaşları tarafından 300 hastayı içeren bir çalışmada hastalar 4 gruba randomize edilmiş. Grup 1 anestezi verilmeyen, grup 2 periprostatik sinir blokajı yapılan, grup 3 perianal/intrarektal lidokain jel ile birlikte periprostatik sinir blokajı yapılan, grup 4 ise tramodolle anestezi uygulanan grubu oluşturmuş. Gruplarda yer alan hastaların ortalama ağrı skorları sırasıyla; 4.63, 2.57, 2.03 ve 3.11 (VAS 0-10) olarak saptanmış. Sonuçta anestezi formlarının placeboya göre anlamlı derecede etkili olmasına rağmen birbirlerine karşı üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir. Ancak ağrı ve huzursuzluk anestezi uygulanan gruplar arasında en az

perianal/intrarektal lidokain jel ile birlikte periprostatik sinir blokajı yapılan grupta saptanmıştır. Bu nedenle bu kombinasyonun en iyi yöntem olduğu ve altın standart olabileceği vurgulanmıştır (109).

Lynn ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise bir grup hastaya 10ml %1 lik lignokain ile bilateral periprostatik sinir blokajı uygulanmış diğer gruba ise %2 lik lignokain içeren 11 ml jel rektal uygulanarak kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. VAS skalası kullanılarak ölçülen en düşük ortalama ağrı skorları 10ml %1 lik lignokain ile bilateral periprostatik sinir blokajı uygulanan hastalarda elde edilmiştir. İntrarektal 11 ml %2 lik lignokain jelin kontrol grubuna üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir (110). Başar ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada hastalar 4 gruba randomize edilmiş. Grup 1'deki hastalara anestezi verilmemiş, grup 2'deki hastalara biyopsiden 15 dakika önce rektal Emla krem, grup 3'deki hastalara periprostatik %1'lik prilokain, grup 4'deki hastalara ise %1'lik lidokain uygulanmış. Sonuç olarak, ortalama ağrılar sırasıyla 5.5, 2.9, 2.4 ve 2.2 (VAS 0-10) olarak saptanmış. Plasebo ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup, anestezi uygulanan üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçta, intrarektal Emla kremin periprostatik sinir bloğu kadar etkili olduğu vurgulanmıştır (111).

İnal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hastalar iki gruba ayrılmış. İlk gruba periprostatik %1'lik lidokain uygulanırken ikinci gruba herhangi bir anestezi verilmemiş. Biyopsi sırasındaki ortalama ağrı skorları sırasıyla 3.00 ve 6.16 (VAS 0-10) olarak bulunmuş. Periprostatik sinir blokajının plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu belirtilmiştir. Yine İnal ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada hastalar 3 gruba randomize edilmiş. Grup 1 anestezi, grup 2 periprostatik salin enjeksiyonu, grup 3 periprostatik %1'lik lidokain uygulanan hastalardan oluşturulmuştur. Sonuçta, ilk iki grup arasında fark saptanmamış ancak grup 3'de ağrıda belirgin bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak, periprostatik sinir blokajının hasta konforunu arttırmada güvenli ve kolay bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (112, 113). Diğer bir çalışmada ise periprostatik sinir blokajının uzun etkili bir anestezi madde ile yapılmasının etkisi araştırılmış. Bu amaçla bir gruba sadece lidokain, diğer gruba da lidokain ile

birlikte bupivakain uygulanmış. Biyopsi sonrası ağrı sırayla 2.24 ve 2.61 (VAS 0-10) olarak saptanmıştır. Fakat işlemden 1 saat sonra sorulduğunda rebound ağrıda ilk grupta 0.9 puan ikinci grupta 0.09 puanlık artış saptanmıştır. Bu nedenle, kombinasyon grubunun sadece biyopsi sırasındaki ağrının değil aynı zamanda sonradan ortaya çıkan rebound ağrının azaltılmasında da etkili olduğu vurgulanmıştır (114).

Periprostatik sinir blokajına ve/veya opioidlerle (meperidine veya tramadol) sedasyon uygulanmasının plasebo ile karşılaştırılmasının yapıldığı başka bir çalışmada gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı; üstelik prostat biyopsisi işleminin tolere edilebilir bir yöntem olduğu ve herhangi bir analjeziye ihtiyaç olmadığı da belirtilmiştir (115). Bu çalışmanın sonuçlarının tersine genel anestezi yöntemlerinden entonox (nitrous oxide) inhalasyonunun biyopsi işleminin toleransına etkisinin araştırıldığı Masood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağrının plaseboya göre anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada entonoxun güvenli, hızlı ve etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir (116). Benzer olarak entonox ile periprostatik sinir blokajının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ağrının giderilmesinde iki yöntemin sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir (117).

Prostat biyopsisi sırasında ağrı palyasyonu için denenen bir başka yöntem ise NSAİ ilaçların kullanılmasıdır. Biyopsi öncesi oral 50mg refecoxib verilen hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı Moinzadeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada refecoxib'in ağrı veya morbiditeyi azaltıcı etkisinin olmadığı saptanmıştır (101).

Biz çalışmamızda hastalarımıza buraya kadar bahsedilen yöntemlerden 3'ünü uyguladık. İlk gruba herhangi bir anestezi uygulanmadı, ikinci gruba işlemden 10 dakika önce 12,5 gr %2 'lik rektal lidokainli jel, üçüncü gruba işlemden 30 dakika önce 20 mg suppozituar tenoksikam, dördüncü gruba ise işlemden 10 dakika önce 5cc %1'lik lidokain ile bilateral pudental sinir blokajı uygulandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan biri rektal lidokain jel uygulamasının plaseboya ve suppozituar tenoksikam uygulamasına üstünlüğünün olmadığı idi. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki kullanım kolaylığı nedeniyle özellikle ilgi gören rektal lidokain jel

uygulamasının sonuçları değişkendir. İssa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir grup hastaya %2'lik 10cc lidokainli rektal jel işlemden 10 dakika önce uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir anestezi verilmemiş. VAS skalası ile değerlendirilen ortalama ağrı skorları, rektal jel uygulanan grupta 2 iken kontrol grubunda 5 olarak saptanmıştır. Sonuçta lidokainli rektal jelin güvenli, kolay ve etkili olduğu belirtilmiştir (107). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak lidokainli rektal jel uygulamasının plaseboya üstünlüğünün olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (110).

Ağrı palyasyonunda araştırılan başka bir yöntem de suppozituar NSAİ ilaç uygulamasıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre biyopsi işleminden 30 dakika önce suppozituar tenoksikam uygulamasının plaseboya ve rektal 12.5 mg %2'lik lidokain jel uygulamasına üstünlüğünün olmadığını saptadık. Elde ettiğimiz sonuçların tersine Haq ve arkadaşları biyopsiden 1 saat önce suppozituar diklofenak uygulaması ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, plasebo grubundaki hastaların ortalama ağrı skorları ile suppozituar diklofenak uygulanan gruptaki hastaların ortalama ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Sonuçta suppozituar diklofenak uygulamasının basit ve oldukça etkili bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (118).

Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuç ise biyopsi işleminden 10 dakika önce 5cc %1'lik lidokain ile bilateral pudental sinir blokajı uygulamasının plaseboya ve diğer anestezi gruplarına göre, prob girişi ve biyopsi işlemi sırasında hastaların hissettiği ağrının palyasyonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün olması idi. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak Adsan ve arkadaşları da TRUS eşliğinde prostat biyopsisi esnasında ağrı palyasyonunda pudental sinir blokajının etkili bir anestezi yöntemi olduğunu tespit etmişlerdir (119).

SONUÇ VE ÖZET

- 1- TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi ağırlı bir işlemdir. Bu nedenle biyopsi işlemi öncesi anestezi uygulamasının hasta konforu açısından yapılması gerekliliği belirtilmektedir.
- 2- Ağrı palyasyonu için pek çok anestezi yöntemi denenmiştir. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanlar; intrarektal lidokainli jel, suppozituar NSAİ ilaç, peroral NSAİ ilaç, periprostatik sinir blokajı, pudental sinir blokajı, intravenöz veya inhalasyon yoluyla verilen genel anestezi gibi uygulamalar veya bunların kombinasyonları şeklindedir.
- 3- Biz çalışmamızda TRUS eşliğinde prostat biyopsi öncesi anestezi yöntemlerinden suppozituar NSAİ (tenoksikam), intrarektal lidokainli jel ve bilateral pudental sinir blokajı uyguladığımız hastaların prob girişi ve biyopsi işlemi sırasında hissettikleri ağrı skorlarını plasebo ile karşılaştırdık.
- 4- Elde ettiğimiz sonuçlara göre suppozituar tenoksikam, intrarektal lidokainli jel uygulamasının ağrı palyasyonunda plaseboya üstünlüğünün olmadığını saptadık.
- 5- Bilateral pudental sinir blokajının plasebo, suppozituar NSAİ (tenoksikam), intrarektal lidokainli jel ile yapılan diğer anestezi yöntemlere göre prob girişi ve biyopsi işlemi esnasında ağrı palyasyonu ve hasta konforu açısından etkili, güvenilir bir yöntem olduğunu tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 132: 474-479, 1984.
2. Tanagho EA, McAninch JW, Joseph C, Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. Smith's General Urology. Edited by Tanagho EA, McAninch JW 16. Baskı: 367-385, 2004.
3. Reiter RE, deKernion JB: Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eighth Edition W.B. Saunders Company Vol. 4: 3003-3038, Philadelphia, 2002.
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen in the early detection of prostate cancer. Results of a multicenter trial of 6630 men. J Urol 151: 1283-1290, 1994.
5. Hodge KK., McNeal JE., Terris MK. et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 142:71, 1989
6. Levine MA., Ittman M., Melamed J. et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol 159:471, 1998
7. Crundwell MC., Cooke RW., Wallace DM. Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies: an audit of 104 cases. BJU Int 83 : 792-795 ,1999.

8. Desgrandchamps F., Meria P., Irani J. et al. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 83: 1007-1009, 1999.
9. Clement R., Aideyan AU., Griffiths GJ . et al.. Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clin Radiol* 47: 125-126. 1993.
10. James D, Brooks MD: *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology.* Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eighth Edition W.B. Saunders Company, Vol. 1: 41-81, Philadelphia, 2002.
11. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 158: 1886-90, 1997.
12. Hinman F, Jr: *Atlas of Urosurgical Anatomy, Second Edition.* W. B. Saunders: 411-481, Philadelphia, 1998.
13. Sigman M, Jarow JP: *Male Infertility. Campbell's Urology.* Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eighth Edition W.B. Saunders Company, Vol. 2: 1475-1481, Philadelphia, 2002.
14. Guess HA. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin North Am* 22: 230-247, 1995.
15. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E and Thun MJ. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 53: 5, 2003.
16. McConell J. Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Campbell's Urology.* Edited by Walsh PC, Retik A, Vaughan ED, Wein AJ, Philadelphia. Saunders Company, Vol. 1: 1429-1450, 1998.

17. Hongoh Y, Sakanaka M, Kitagawa Y, Magari S, Miyazaki S. Morphologic changes in detrusor muscles of patients with chronic obstruction of lower urinary tract. Electronmicroscopic and immunohistochemical findings. *Urology* 37(6): 584-589, 1991.
18. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol* 157: 2212-2218, 1997.
19. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of PSA screening. *J Urol* 163: 503-10, 2000.
20. Maarten CB: The role of steroid Hormones in Prostate Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 27: 39-66, 2000.
21. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). *Üroonkoloji Bülteni* 1: 1-9, 2004.
22. Fırat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the world (1990-1992). 1st ed. Ankara, 1995.
23. Türkiye’de kanser istatistikleri; Erkeklerde en çok görülen on kanser türü. TC Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1999.
24. Wingo PA, Tang T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. *Cancer J Clin* 45: 8-31, 1995.
25. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer. Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 797-802, 1993.
26. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 20: 175-179, 1998.
27. Sakr WA, Haas GP, Cassm BF. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of prostate in young male patient: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 379-385, 1993.

28. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 50: 840-848, 1997.
29. Carter HB: Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eighth Edition W.B. Saunders Company Vol. 4: 3055-3080, Philadelphia, 2002.
30. Montorini R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett ATK, et al. Workgroup 1. origins of prostate cancer. *Cancer* 78: 362-365, 1996.
31. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 154: 1791-4, 1995.
32. Ronnette BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI. Does prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum PSA levels? *J Urol* 150: 386-389, 1993.
33. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 154: 1295-9, 1995.
34. Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced system. *Cancer* 72: 3131-3135, 1993.
35. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 265: 391-395, 1991.
36. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 975-980, 1998.
37. Babain BJ, Troncoso P, Steelhammer LC et al. Tumor volume and prostate specific antigen: implications for early detection and defining a window of curability. *J Urol* 154: 1808-1812, 1995.

38. McNeal JE, Haillot O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *Prostate* 49: 48-57, 2001.
39. Miller GJ, Cygan JM: Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 152: 1709-1713, 1994.
40. Solomon E, Borrow J, Goddard AD: Chromosome aberrations and cancer. *Science* 22: 1153-1160, 1991.
41. Oxley JD, Winkler MH, Parry K, Brewster S, et al. p53 and bcl-2 immunohistochemistry in preoperative biopsies as predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 89: 27-32, 2002.
42. Stapleton AM, Zbell P, Kattan MW, Yang G, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Assessment of the biologic markers p53, Ki-67 and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer* 82: 168-175, 1998
43. Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol* 130: 980-985, 1983.
44. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 68: 74-78, 1991.
45. Campbell JR, Godsall JW, Bloch S. Neurologic complications in prostatic carcinoma. *Prostate* 2: 417-423, 1981.
46. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 143: 1146-1154, 1990.
47. Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 71: 899-905, 1993.
48. Ellis WJ, Chetner M, Preston S, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum PSA, DRE and TRUS. *J Urol* 152: 1520-1525, 1994.

49. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by human prostate gland. *Prostate* 12: 29-438, 1988.
50. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, et al. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha 2 macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* 56: 267-272, 2000.
51. Stephan C, Jung K, Diamandis EP et al. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 59: 2-8, 2002.
52. Williams PB, Eastham JE, Culkin DJ et al. Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol* 158: 1867-1869, 1997.
53. Ploch NR, Brawer MK. How to use prostate antigen. *Urology (suppl)* 43: 27-35, 1994.
54. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 277: 1445-1451, 1997.
55. Lein M, Koenig F, Jung K, Mcgovern FJ, et al. The percentage of free prostate specific antigen is an age-independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men. *Br J Urol* 82: 231-236, 1998.
56. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer update. *Cancer* 80: 1805-1807, 1997.
57. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ. Influence of patient age on the serum prostate specific antigen concentration. *Urol Clin North Am.* 20: 671-80, 1993.

58. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community- based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. JAMA 270: 860-864, 1993.
59. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate-specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer : Receiver operating characteristic curves. J Urol 152: 2037-42, 1994.
60. Benson MC, Whang IS, Oslo CA. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 147: 817-821, 1992.
61. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. J Urol 152: 2031-6, 1994.
62. Beduschi M, Oesterling JE: Prostate specific antigen density. Urol Clin North Am 24: 323-32, 1997.
63. Djavan B, Marberge M, Ztotta A, Schulman CC. PSA, f/t-PSA, PSAD, PSA-TZ, and PSA-velocity for prostate cancer prediction: a multivariate analysis. J Urol-part 2 159: 235, A 898, 1998.
64. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert R, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 274: 1214-1220, 1995.
65. Catalona WJ, Partin AW Slawin K, et al. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. J Urol-part 2 157: 111, A 434, 1997.
66. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology 48 (6A suppl): 55-61, 1996.

67. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, et al. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 277: 1456-1460, 1997.
68. Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA* 267: 2215-2220, 1992.
69. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated diseases as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71: 2031-40, 1993.
70. Scattoni V, Zlotta AR. Transrectal ultrasound prostatic biopsy in the PSA era. *Eur Urol Suppl*; volume 1, No 6: 1-98, September 2002.
71. Vessella RL, Lange PH. Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays, An update. *Urol Clin North Am* 24: 261-8, 1997.
72. Sokol LJ, Bruzek DJ, Cox J, et al. Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol* (part 2) 159: 234, abstract 895, 1998.
73. Mikolajczyk, SD, Millar LS, Wang TJ, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res* 60: 756-759, 2000.
74. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, et al. Identification of precursor forms of prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 61: 957-962, 2001.
75. Labrie F, Candas B, Dupont A et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1998 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 38: 83-91, 1999.

76. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG et al. Prostate-specific antigen cutoff 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 60: 469-73, 2002.
77. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse H.G, et al. Proenzym PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology* 61: 274-276, 2003.
78. Mikolajczyk SD. Marker KM. Millar LS. Kumar A. et al. A truncated precursor form of prostate specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 61: 6958-6963, 2001.
79. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 53: 939-44, 1999.
80. Barry MJ. Prostate specific antigen testing for early diagnosis prostate cancer. *N Engl J Med* 344: 1373-7, 2001.
81. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al. The use of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 110-4, 1993.
82. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, et al. Correlation of transrectal ultrasonograph and core biopsies with pathology results in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 3: 459-461, 1996.
83. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, et al. Transrectal ultrasonography guided prostate prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *BJU* 76: 184-186, 1995.
84. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al. Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 142: 1008-1010, 1989.

85. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Estimation of prostate cancer volume by transrectal ultrasound imaging. *J Urol* 147: 855-857, 1992.
86. Pontes EJ, Eisenkraft S, Wantanabe H, et al. Preoperative evaluation of localized prostatic carcinoma by transrectal ultrasonography. *J Urol* 134: 289-291, 1985.
87. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am* 16: 675-691, 1989.
88. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. *J Urol*; 157:1- 4, 1994
89. Chen ME, Johnston DA, Tang K, et al: Detailed mapping of prostate carcinoma foci. Biopsy strategy implications. *Cancer* 2000; 89: 1800- 9
90. Manseck A, Guhr K, Hugosson J, et al: Morbidity and discomfort of ten core biopsy of prostate evaluated by questionnaire *Urol Int* 2001; 66:197- 200
91. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*, 43(1): 11- 21, 1994.
92. Stamey TA. Making most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45: 2-12, 1995
93. Mazal PR, Haitel A, Windischberger C, et al: Spatial distribution of prostate cancers undetected on initial needle biopsies. *Eur Urol*; 39: 662- 8, 2001
94. Eskiçorapçı SY, Baydar DE, Akbal C, et al: An extended 10- 13 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 45: 444-9, 2004
95. Silber PR, Rommel FM, Agusta VE, et al: Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Urol*, 157 (6): 2199-200, 1997

96. Takahashi S, Yamada Y, Homma Y, et al. Power doppler ultrasonography-directed prostate biopsy in men with elevated serum PSA levels: An evaluation of the clinical utility and limitations. *Urology* 60: 248-252, 2002.
97. Louvar E, Littrup PJ, Goldstein A, et al. Correlation of color doppler flow in the prostate with tissue microvascularity. *Cancer* 83: 135-140, 1998.
98. Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, Roscigno M, Montorsi F, Rigatti P. Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion-guided biopsies. *Eur Urol Suppl* 1, 6: 28-34, 2002.
99. Matlaga BR, Eskew LA, McGullough DL. Prostate biopsy: Indications and technique. *J Urol* 169: 12-19, 2003.
100. Soloway MS: Do unto others-why I would want anesthesia for my prostate biopsy: *Urology* 62: 973-975, 2003
101. Moinzadeh A., Mourtziros A., Triaca V., Hamawy KJ: A randomized double-blind prospective study evaluating patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate using prebiopsy rofecoxib: *Urology* 62:1054-1057, 2003
102. Autorino R., De Sio M., Di Lorenzo G., Damiano R., Perdoni S., Cindolo L., D'Armiento M: How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy:A look at the literature: *J Urol* 174: 2091-2097, 2005.
103. Hodge KK,McNeal SE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 142: 66-70, 1989.
104. Collins GN., Lloyd SN., Hehir M. Ve ark. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies-true morbidity and patient acceptance.*Br J Urol* 71:460,1993.
105. Hendrikx A., Safarik L., Hammerer P., TRUS and biopsy: Practical aspects. *Eur Urol* 41/6: (Curric Urol 1-10), 2002.

- 106.** İrani J., Fournier F., Bon D., Gremmo E., Dore B. And Aubert J. :Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate.Br. J Urol 79:608-610 ,1997
- 107.** Muta M. Issa, 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 Universty experience. J Urol 164,397-399 ,2000
- 108.** Mallick S., Humbert M., Braud F., Fofana M., Blanchet P: Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: Comparasion of 2 methods in a prospective, randomised clinical trial. J Urol 171:730-733,2004
- 109.** Öbek C., Özkan B., Tunç B., Can G., Yalçın V., Solok V: Comparison of 3 different methods of anesthesia before trasrectal prostate biopsy: A prospectif randomized trial: J Urol 172:502-505, 2004
- 110.** Lynn NNK., Collins GN., Brown SCW., O'Reilly PH: Periprostatic nevre block gives better analgesia for prostatic biopsy: BJU İnternational 90:424-226,2002
- 111.** Başar H., Başar MM., Özcan S., Akpınar S., Başar H., Batislam E: Local anesthesia in trasrectal ultrasound-guided biopsy: EMLA cream as a new alternative technique: Scand J Urol Nephrol 39(2):130-4,2005.
- 112.** İnal G., Yazıcı S., Adsan Ö., Öztürk B., Çetinkaya M: Periprostatik nevre blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: The Ankara Numune experience: Urol Int. 71(2):165-7, 2003.
- 113.** İnal G., Yazıcı S., Adsan Ö., Öztürk B., Koşan M., Çetinkaya M: Effect of periprostatik nevre blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: A randomized placebo controlled study: Int J Urol 11(3):148-51,2004.

- 114.** Lee-Elliott CE., Dundas D., Patel U: Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy: J Urol 171: 247-250,2004.
- 115.** Bozlu M., Atıcı Ş., Ulusoy E., Canpolat B., Çayan S., Akbay E., Schellhammer PF., Oral U: Periprostatic lidocaine infiltration and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy: Urol İnt 72: 308-311,2004.
- 116.** Masood J, Snah N, Lane T, Andrews H, Simpson P, Barua JM: Nitrous oxide (Entonox) inhalationand tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A double-blind randomized controlled study: J Urol 168:116-120,2002
- 117.** Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SCW, O'Reilly PH, Collins GN: Nitrous oxide vs periprostatic nevre block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A prospective, randomized, controlled trial: J Urol 170: 1881-1883, 2003
- 118.** Haq A, Patel RH, Habib MR, Donaldson PJ, Parry JRW: Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: A double-blind, randomized controlled trial: : J Urol 171: 1489-1491,2004.
- 119.** Adsan Ö, İnal G, Özdoğan L, Kaygısız O, Uğurlu Ö, Çetinkaya M: Unilateral pudendal nevre blockade for relief of all pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study: Urology 64(3): 528-31,2004.