



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT
BİYOPSİSİNDE KAUDAL BLOK İLE İNTRAREKTAL LOKAL
ANESTEZİYE EK PERİPROSTATİK SİNİR BLOĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI - PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA**

Dr. Şahin PAŞALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2019



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT
BİYOPSİSİNDE KAUDAL BLOK İLE İNTRAREKTAL LOKAL
ANESTEZİYE EK PERİPROSTATİK SİNİR BLOĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI - PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA**

Dr. Şahin PAŞALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cüneyt ÖZDEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2019

ÖN SÖZ

Bilgi, beceri ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimimde en iyi şekilde yetişmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ali MEMİŞ'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana destek olan Üroloji Kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Altuğ TUNCEL'e, Doç. Dr. M. Murat BAYKAM'a ve Prof. Dr. Mesut ÇETİNKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, donanımlı bir ürolog olarak yetişmem için desteklerini benden esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Cüneyt ÖZDEN olmak üzere ağabeylerim Doç. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA'ya, Doç. Dr. Binhan Kağan AKTAŞ'a, Doç. Dr. Süleyman BULUT'a, Doç. Dr. Çetin Volkan ÖZTEKİN'e, Doç. Dr. Alp Özgür AKDEMİR'e, Doç. Dr. Yılmaz ASLAN'a, Doç. Dr. Melih BALCI'ya ve Doç. Dr. Özer GÜZEL'e,

Asistanlık süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım ağabeylerim ve asistan arkadaşlarım Op. Dr. Remzi SALAR'a, Op. Dr. Güven ERBAY'a, Op. Dr. Süleyman TAĞCI'ya, Op. Dr. Veli ERŞAHİN'e, Op. Dr. Harun TÜREL'e, Op. Dr. Ali BAŞALIYEV'e, Op. Dr. Ersin KÖSEOĞLU'na, Op. Dr. Anıl ERKAN'a, Op. Dr. Çağdaş ŞENEL'e, Op. Dr. Yalçın KIZILKAN'a, Dr. Samet ŞENEL'e, Dr. Doruk DEMİREL'e, Dr. Halil DEMİRÇAKAN'a, Dr. Ferhat ÇELİKKALELİ'ye, Op. Dr. Ahmet ASFUROĞLU'na, Dr. İ. Can AYKANAT'a, Dr. Şeref COŞER'e, Dr. Ali Yasin ÖZERCAN'a, Dr. Burak KÖSEOĞLU'na ve Dr. Serdar BAŞBOĞA'ya,

Mutlu ve sıcak bir ortamda çalışmamı sağlayan başta klinik sorumlu hemşirelerimiz olan Havva AYDEMİR ve Ayşegül DAŞER olmak üzere serviste ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personele,

Hayat boyu desteklerini esirgemeyen babam Halil PAŞALI'ya, annem Ayten PAŞALI'ya, ablalarım Şermin PAŞALI'ya, Neşe YILMAZ'a ve eşi Faruk YILMAZ'a ve yeğenlerim Şevval YILMAZ, Z. Hilal YILMAZ ve Utku ŞARBAY'a

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şahin PAŞALI

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR	x
RESİMLER.....	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
PROSTAT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	3
PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ	4
PROSTAT BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ	6
PROSTAT BEZİ VE ANAL BÖLGE İNNERVASYONU	10
PROSTAT KANSERİ	12
Epidemiyoloji	12
Etyoloji	12
Prostat Kanserinde Semptom ve Bulgular	15
Prostat Kanseri Patolojisi	16
Tarama	19
Tanı	20
i. PRM.	20
ii. PSA	21
1. Yaşa Özgü PSA	22
2. PSA Dansitesi - Yoğunluğu	23
3. Serbest PSA(sPSA)/ Total PSA(tPSA).	23
4. PSA Hızı (velositesi)	24

5. PSA İkilene Zamanı.....	24
6. PHI “Prostate health index”	24
7. 4K “4 Kallikrein” Testi.....	25
iii. PCA3 “Prostate cancer associated”	25
iv. Select MDX / Confirm MDX.....	25
v. Görüntüleme Yöntemleri	26
vi. Prostat biyopsisi	29
vii. Tekrar prostat biyopsileri:.....	32
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	43
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	53
EKLER.....	60
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	60
EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU	62
EK-3. ÖZGEÇMİŞ	65

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, lokal anestetik olarak uygulanan intrarektal lidokain jel, periprostatik sinir bloğu, intrarektal lidokain jel ve periprostatik sinir bloğu kombinasyonu ve kaudal blok yöntemlerinin prostat biyopsisi sırasında ve sonrasında ağrıyı azaltmadaki etkinlikleri değerlendirildi.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya kliniğimizde Ekim 2017 ile Ekim 2018 arasında prostat biyopsisi yapılan 160 hasta dahil edilmiştir. Hastalar intrarektal 10 cc %2 lidokain jel (grup 1), 10 ml %1 lidokain HCL ile yapılan periprostatik blok (grup 2), ilk iki yöntemin beraber uygulandığı (grup 3) ve 20 mg/ml %2'lik 15 ml jetokain ve 5 ml %0.9 izotonik NaCl enjekte edilerek yapılan kaudal blok (grup 4) olmak üzere dört eşit gruba ayrıldı. Hastaların ağrı skorları VAS (vizüel ağrı skalası) kullanılarak 0-10 arasında değerlendirildi. Hastaların ağrı skorları, lokal anestezi sırasında (VAS-1), TRUSG probun rektuma girişi ve içerideki hareketleri sırasında (VAS-2), prostat biyopsi iğnesinin prostat dokusuna penetrasyonu ve biyopsinin alınması sırasında (VAS-3), biyopsiden 30dk, 2 saat ve 1 gün sonra (VAS-4-5-6) olmak üzere 6 aşamada değerlendirilerek not edildi. Anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş, PSA (prostat spesifik antijen), prostat hacmi, alınan kor sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Kaudal blok uygulanırken hissedilen ağrının (VAS-1) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). VAS-2 açısından grup 4 diğer gruplardan daha düşük ağrı skorlarına sahip olmasına rağmen, sadece grup 1-4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). VAS-3 ve 4 açısından diğer grupların grup 1'e göre anlamlı derecede üstün olduğu ($p<0,001$), diğer gruplar arasında ise anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). VAS-5 açısından grup 4 diğer gruplardan daha düşük ağrı skorlarına sahip olmasına rağmen, sadece grup 1-4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). VAS-6 açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda prostat biyopsisinde hissedilen ağrıyı azaltmada intrarektal lidokain jelin, periprostatik blok ya da kaudal bloğa göre daha az etkili

olduğu saptanmıştır. Periprostatik blok ve kaudal blok biyopsi sırasında ve TRUSG probunun rektuma girmesi ve probun rektum içerisindeki hareketleri sırasında oluşan ağrıyı azaltmada eşit etkinliğe sahiptir.

Anahtar kelimeler: TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi, periprostatik sinir bloğu, kaudal blok, ağrı .



ABSTRACT

Aim: In this study, the effects of intrarectal lidocaine gel, periprostatic nerve block, intrarectal lidocaine gel and periprostatic nerve block combination and caudal block methods on pain relief during and after prostate biopsy were evaluated.

Materials and Methods: In this study, 160 patients who underwent prostate biopsy between October 2017 and October 2018 were included. Patients divided into four equal groups as intrarectal 10cc 2% lidocaine gel (group 1), periprostatic block which applied with 10 ml of 1% lidocaine HCL (group 2), combination of lidocaine gel and periprostatic nerve block (group 3) and caudal block. Pain scores of patients were evaluated between 0 and 10 using VAS (visual analog scale). Pain scores of the patients were recorded during local anesthesia (VAS-1), during the introduction of TRUSG probe into the rectum and during internal movements (VAS-2), during prostate biopsy needle penetration into prostate tissue and biopsy core taking (VAS-3), 30 minutes after biopsy, 2 hours after biopsy and 1 day after biopsy (VAS-4-5-6) and evaluated in 6 stages. A significant p value of <0.05 was considered.

Results: No significant difference was found between the groups in terms of age, PSA (prostate specific antigen), prostate volume and number of cores. While the caudal block was applying (VAS-1), the pain was significantly higher than the other groups ($p<0,001$). In terms of VAS-2, although group 4 has lower pain scores than the other groups, only statistically significant difference was found between group 1-4 ($p=0,001$). In terms of VAS-3 and 4, the other groups were significantly superior to group 1 ($p < 0.001$), but there was no significant difference between the other groups ($p>0,05$). In terms of VAS-5, although group 4 has lower pain scores than the other groups, only statistically significant difference was found between group 1-4. ($p = 0.002$). There was no significant difference between the groups in terms of VAS-6.

Conclusion: In our study, it was determined that intrarectal lidocaine gel was less effective in relieving the pain felt on prostate biopsy compared to periprostatic block or caudal block. Periprostatic block and caudal block are equally effective in reducing pain during biopsy and the pain while TRUSG probe entering the rectum and probe movements in the rectum.

Key words: TRUSG-guided prostate biopsy, periprostatic nerve block, caudal block, pain



KISALTMALAR

4K	: 4 kallikrein
Ark.	:Arkadaşları
ASAP	: Atypic small aciner proliferation
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DHT	: Dihidrotestosteron
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERSPC	: The European Randomised study of Screening for Prostate Cancer
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
HG-PIN	: High-grade prostate intraepithelial neoplasia
hK	: Human Kallicrein
IPSS	: International Prostate Symptom Score
IRLA	: İntarektal lidokainli jel anestezi
ISUP	: International Society of Urological Pathology
iPSA	: İntakt PSA
KOAK	: Klinik olarak anlamlı prostat kanseri
LG-PIN	: Low-grade prostate intraepithelial neoplasia
LHRH	: Luteal Hormone Releasing Hormone
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCA3	: Prostate cancer associated 3
PHI	: Prostate health index

PIN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PIRADS	: Prostate imaging reporting and data system
PLCO	: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
pPSA	: Pro PSA
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
sPSA	: Serbest PSA
tPSA	: Total PSA
TRUSG	: Trasrektal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası
VAS-1	: Kaudal blok veya Periprostatik blok sırasında vizüel ağrı skalası
VAS-2	: TRUS probunun rektuma giriş ve rektumda hareketi sırasında vizüel ağrı skalası
VAS-3	: Prostat biyopsi iğnesinin prostat dokusuna penetrasyonu ve biyopsinin alınması sırasında vizüel ağrı skalası
VAS-4	: Biyopsiden 30 dakika sonra vizüel ağrı skalası
VAS-5	: Biyopsiden 2 saat sonra vizüel ağrı skalası
VAS-6	: Biyopsiden 1 gün sonra vizüel ağrı skalası

TABLULAR

Tablo 1. Prostat kanserinin 2016 DSÖ patolojik sınıflaması.....	17
Tablo 2. ISUP 2014 derecelendirmesi [14].....	19
Tablo 3. Yaşa göre PSA	23
Tablo 4. Gleason skoru ve tümör boyutuna göre MpMRG ile kanser saptanma oranları.....	27
Tablo 5. PIRADS skoruna göre genel prostat kanseri ve KOAK (klinik olarak anlamlı prostat kanseri) saptanma oranları.....	28
Tablo 6. Avrupa Üroloji Derneği 2018 kılavuzuna göre prostat biyopsisi sonrasında gözlenen komplikasyonlar.....	32
Tablo 7. Grupların yaş, PSA, IPSS, prostat hacmi ve biyopsi kor sayıları açısından ortalamaları ve aralarındaki anlamlılık açısından p değerleri	37
Tablo 8. Anal tonüs açısından grupların dağılımının değerlendirilmesi.....	38
Tablo 9. Gruplarda yer alan hastaların VAS ortalamaları.....	40
Tablo 10. Grupların VAS açısından aralarında karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri.....	40
Tablo 11. Biyopsi sonrasında tüm hastalarda gözlenen komplikasyonların oranları (%).....	42

RESİMLER

Resim 1. Prostatın anterior, lateral ve posterior komşuları ve nörovasküler demet ...	7
Resim 2. Prostatın zonal anatomisi	9
Resim 3. Prostatın arteriyel beslenmesi	10
Resim 4. Prostat inferolateralinde seyreden nörovasküler demet	11



GİRİŞ

Ülkemizde yapılan demografik çalışmalar, diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi nüfusumuzun yaşlanma yönündeki değişimini ortaya koymaktadır [1, 2]. Bu da ilerleyen yaş ile birlikte sıklığı arttığı bilinen ve erkek popülasyonu için önemli bir sağlık sorunu olan benign ve malign prostat patolojilerini daha önemli kılmaktadır. BPH (benign prostat hiperplazisi), prostat bezinin malign olmayan büyümesi olup, prostatın transizyonel zonundaki stromal ve glandüler yapılarında oluşan hiperplazik değişimine verilen isimdir. BPH histolojik olarak 50-59 yaşları aralığında %59 oranında gözlenirken, 80 yaşın üzerinde bu oran %88'e çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları göstermektedir ki prostat kanseri 30 yaşın altında %5 oranında gözlenirken, 79 yaşın üzerinde bu oran %59'a kadar çıkmaktadır [3, 4].

Prostat kanseri DSÖ'nün (Dünya Sağlık Örgütü) 2012 verilerine göre dünyada erkeklerde en sık tanı konulan 2. ve erkek kanser ölümlerinin en sık 5. nedenidir. Türkiye'de de tüm dünyaya benzer şekilde erkeklerde en sık görülen 2. kanserdir [5, 6]. Tüm kanser hastalıklarında olduğu gibi erken tanı ve tedavi prostat kanserinde mortaliteyi azaltmaktadır [7]. Prostat kanseri için toplumsal taramanın yarar ve zararları halen tartışılmakta olup fikir birliği oluşturulamamıştır. Prostat kanseri riskini belirlemede ve prostat biyopsisi kararı almada PRM (parmakla rektal muayene) ve PSA (prostat spesifik antijen) bazal tetkikler olarak yerini korumaktadır [8, 9].

Günümüzde prostat kanseri tanısı koymada TRUSG (transrektal ultrasonografi) eşliğinde prostat biyopsisi altın standart olarak kabul edilmektedir [10]. TRUSG'un lezyonları tanımada yetersiz kalması nedeni ile lezyon bazlı biyopsiden ziyade TRUSG eşliğinde sistemik 12 kor prostat biyopsisi alınması önerilmektedir [11, 12].

Prostat biyopsisi sırasında hastaların %65-90'ı rahatsızlık belirtmektedir. Yapılan çalışmalar hastaların %19'unun anestezi kullanılmayan bir yöntem ile tekrar biyopsi yaptırmak istemediğini ortaya koymaktadır [11]. İlk yapılan prostat biyopsisinde klinik önemli kanserlerin yaklaşık %21 - %28'ine tanı

konulamamaktadır [12]. Bu nedenle klinik şüphe halinde tekrar biyopsi alınması gerekliliği doğmaktadır. Aktif izlem hastalarında da tekrar biyopsiler gerekmede ve ağrının minimize edilmesinin aktif izlem hastasının uyumunu arttırdığı düşünülmektedir [13]. Bu nedenle işlemin mümkün olduğu kadar ağrısız yapılması daha da önemli hale gelmektedir. Hastalara en uygun anestezi şekli halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hastalar prostat biyopsisi sırasında ağrıyı iki aşamada hissetmektedirler. Birincisi TRUSG probunun rektuma girişi ve hareketleri sırasında, ikincisi ise biyopsi iğnesinin prostat kapsülünü ve stromasını penetrasyonu sırasındadır [14]. Günümüzde uluslararası kılavuzlar tarafından da önerilen lokal anestezi yöntemi olan periprostatik bloğun TRUSG probunun girişi ve hareketleri sırasındaki ağrıya etkisi olmadığı gösterilmiştir [15, 16].

Bu çalışmada prostat kanseri şüphesi ile TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi alınan hastalarda IRLA (intrarektal lidokainli jel anestezi), periprostatik blok, periprostatik bloğa ek IRLA ve kaudal bloğun biyopsiye bağlı ağrıyı azaltmadaki etkinlikleri karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Prostat bezi ön bağırsağın (hindgut) terminal ucunda gelişen bir şişlik olan kloakadan gelişir. Kloaka gebeliğin 28. gününde ürorektal septum tarafından idrar ve sindirim çıkışlarını oluşturmak üzere bölünür. Ventral üriner bölgesi intrauterin 44. günde primitif ürogenital sinüs adını alır. Mezonefrik kanalın distal bölgesi ürogenital sinüse dönüşür. Mesaneye komşu ürogenital sinüs prostatik üretranın alt bölümü ve membranöz üretraya farklılaşır.

Prostat bezinin büyümesi ve gelişmesi, fetal testislerden gebeliğin 8. haftasında başlayan androjen üretimine bağlı olarak, gebeliğin 10-12. haftasında gerçekleşir. Ürogenital sinüsün farklılaşmasında 5 alfa redüktaz enzimi aktivitesi ile testosterondan oluşan DHT (dihidrotestosteron) önemli rol oynar. 5 alfa redüktaz eksikliğinde prostat gelişimi olmasına rağmen toplam büyüme ve gelişme oldukça düşük gözlenmektedir.

10. haftada, prostatik kanal ağı oluşumu epitelyal tomurcukların onu çevreleyen mezenkime doğru büyümesi ile oluşmaya başlar. 11. haftanın sonunda oluşan 5 ayrı grup basit tübüler oluşum hızla uzayıp, dallanır ve prostatik kanal ağlarını oluşturur. Bu mezenkimal hücreler periferde daha da yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluştururlar. 5 ayrı grup epitelyum tomurcuğundan ise anterior, posterior, median ve iki lateral loplardan oluşur. Her bir lobun tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar.

Anterior lobun tübülleri diğer loblar ile aynı anda gelişmeye başlamasına rağmen sonrasında yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olarak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görünürler. Posterior lob daha az sayıda olmasına karşın daha yaygın ve geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna doğru yayılarak prostatın rektal hissedilebilen posterior yüzeyini oluştururlar [17-19].

PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ

Prostat bezi ters konik bir bez olarak glandüler ve fibromuskuler bir yapı olarak erkek üretrasını sarmaktadır. Prostat bezinin yaklaşık %30'u glandüler epitelyumdan, geri kalan kısmı ise musküler dokudan oluşmaktadır. Glandüler bölümün asinilerini ve duktuslarını kolumnar epitelyum döşemektedir. Glandüler yapılar esas olarak posterior ve lateral bölümlerde yoğunlaşmaktadır. Anterior bölüm ise fibromusküler doku yapısındadır [20].

İnsan prostatı iki önemli hücresel bölümden oluşmaktadır. Bunlar epitel hücreleri ve stromal hücrelerdir. Epitel bölüm bazal epitel hücreleri, luminal salgı epitelyum hücreleri, nöroendokrin hücreler ve ara hücrelerden oluşmaktadır. Stromal bölge ise yapısal destek sağlamaktadır. Baskın olarak bağ dokusu, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır.

1. Epitelyal Hücreler

1. **Luminal Epitel Hücreleri:** Epitelyal bariyerin bütünlüğünden ve prostat sekresyonlarının üretiminden sorumludur. Prostat epitelinin büyük çoğunluğu bu hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Salgı hücreleri asit fosfataz, PSA, lösin aminopeptidaz, ve 15-lipoksigenaz-2 üretmektedir.
2. **Nöroendokrin Hücreler:** Nöral uyarılara yanıt olarak hormon salınımı yapan hücrelerdir. Hormonal polipeptidler veya serotonin gibi biyojen aminlerin salgılanması yoluyla düzenleyici aktivitelerini yerine getirirler.
3. **Bazal Hücreler:** Bu hücreler toplam epitel hücrelerinin %10'undan azını oluşturmaktadır. Bazal membran üzerine bağlıdırlar ve bitişik ve uzun kolumnar epitelyum hücrelerinin tabanları arasına sıkışmış bir şekilde bulunmaktadırlar. Mitotik indeksleri düşüktür ve PSA ve prostat asit fosfataz gibi sekretuar ürünlerden neredeyse yoksundurlar.

4. **Prostat Epitelyal Kök Hücreleri:** Bu hücrelerin prostat kanallarının proksimal bölümlerindeki bazal kompartmanda lokalize olduğuna inanılmaktadır. Bazal hücrelerin kök hücreler olabileceği de düşünülmektedir.
5. **Ara Hücreler:** Bazal ve luminal hücreler arasındaki ara fenotipik özelliklere sahiplerdir. Bazal hücre keratinleri 5 ve 14 ve luminal hücre keratinleri 8 ve 18'i üretmektedirler.

2. Stromal Hücreler

Prostatın hücresel olmayan stroması ve bağ dokusu, zemin maddesi ve ekstrasellüler matriksi oluşturur. Epitelyum hücreleri bazal lamina veya membran üzerine bağlı şekilde bulunur. Bazal hücreler ile onlara yapısal destek sağlayan stromal kompartman arasında bazal lamina bulunur. Ekstrasellüler matriks, zemin maddesinde ve birçok stromal hücre çeşidinden (kılcal ve lenfatik endotel hücreleri, düz kas hücreleri, nörendokrin hücreler, fibroblastlar ve aksonlar) oluşmaktadır [21].

PROSTAT BEZİ FİZYOLOJİSİ

Semen içeriğinin yaklaşık %20'si prostat salgıları tarafından oluşturulmaktadır. Bu salgının içerisinde spermin, vajinal florada antibiyotik benzeri etkinlik gösteren seminal plazmin, prostoglandinler, kalsiyum, sitrat, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fibrinojen, asit fosfataz gibi birçok farklı komponent bulunmaktadır. Bu salgı bazik yapıda olup, intravajinal ortamın asidik pH'sını 6-6,5 düzeylerine yükselterek sperme hareket etme olanağı sağlamaktadır.

Seminal veziküller tarafından salgılanan semenogelin, ejakülatın pıhtı benzeri jel-matriks yapısını oluşturarak intravajinal bölgede semenin tutunmasını sağlamaktadır. Prostat tarafından salgılanan PSA ve diğer serin proteazlar bu jel yapıyı ejakülasyondan bir süre sonra likefiye ederek semenin daha akışkan olmasına ve sperm hücrelerinin semen içinde hareket edebilmesine olanak sağlamaktadır.

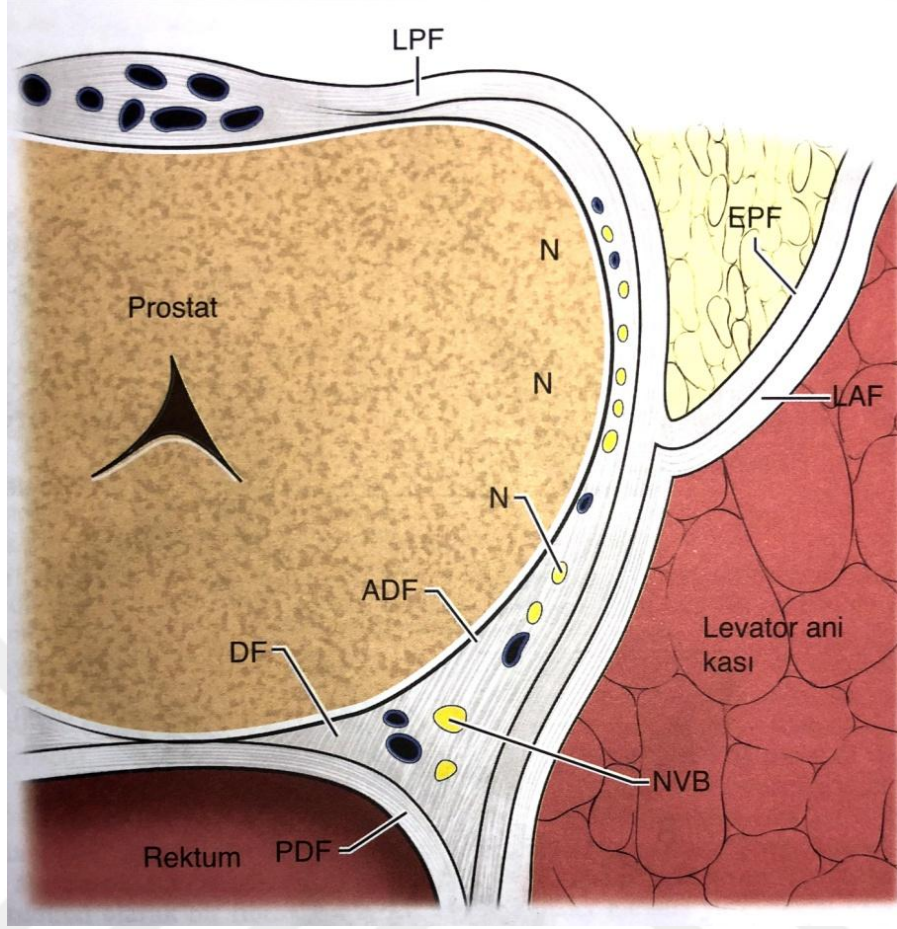
Prostat dokusu bulundurduğu 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteronun daha aktif olan formu olan DHT'a çevrilmesini sağlar. DHT embriyolojik hayatta erkek genital fenotipinin oluşturulmasında önemli bir yere sahip olmakla birlikte androjenik alopesi, akne ve benign prostat hiperplazisinin patofizyolojisinde majör rol oynamaktadır.

Prostatın sempatik innervasyonuna alfa adrenerjik reseptörler aracılık eder. Bu reseptörlerin prostat haricinde korpus kavernozum, üretra ve mesane gibi üriner sistemin diğer bölümlerinde de etkinlik gösterdiği ve düz kas tonusunun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir [22].

PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ

Normal prostat 18 gr ağırlığında 3x4x2cm boyutlarında olup prostatik üretranın çevresini sarmaktadır. Prostatın anterior, posterior ve lateral yüzleri vardır ve alt kısmında daralmış bir apekse ve üstte mesane tabanı ile bitişik geniş bir tabana sahiptir. Elastin, kollajen ve yoğun düz kas dokusundan oluşan, posterior ve lateral yüzlerde 0.5mm kalınlığa sahip bir kapsül ile çevrilidir.

Prostatın posterior yüzeyi yassılaştırmıştır ve önünde uzandığı rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvilliers fasyası ile ayrılmıştır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasyanın visseral uzantısı ile karışır. Puboprostatik ligamanlar apekse doğru uzanarak prostatı pubik kemiğe asar. Dorsal venin süperfisyal dalı retropubik yağ dokusu içerisinde, bu fasyanın dışında seyrederek ve bu fasyayı delerek dorsal ven kompleksinin içine drene olur. Prostat lateralde levator ani ile komşudur ve levator ani üzerinde bulunan endopelvik fasya ile bağlantılıdır. Kavernözal sinirler, paryetal pelvik fasyanın içinde, prostatın posterolateralinde seyrederek. Prostat apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder.



Resim 1. Prostatın anterior, lateral ve posterior komşuları ve nörovasküler demet

Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşan sekretuar bir organdır. Fibromusküler stromanın içerisinde 30-50 adet tubuloalveolar gland içerir. Bu glandları drene eden 16-32 adet kanal verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılırlar. Ejekülatuar kanallar da verumontanumun üzerinde bulunan utriküler orifisin her iki yanına açılırlar [20, 23].

Zonal Anatomi

Anterior fibromusküler stroma: Prostat dokusunun yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Glandüler yapı içermez. Elastin, kolajen, düz ve çizgili kastan oluşur. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır, ancak

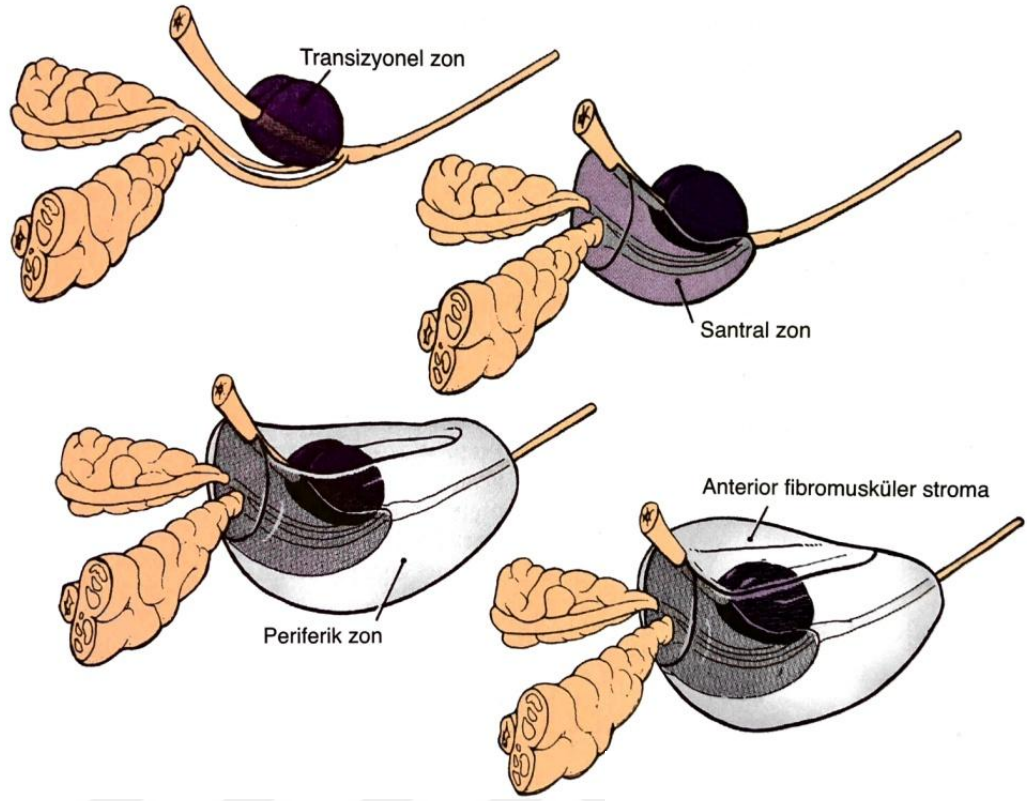
glandüler doku prostatın adenomatöz büyümesinde anterior fibromusküler stromanın büyük bir kısmının yerini alır. Nadiren karsinom tarafından invaze edilir [23].

Preprostatik Sfinkter: Prostatik üretrayı tamamen saran düz kastan oluşan sfinkterdir. Glandüler elemanlar içermeyen diğer kısımdır [20].

Santral Zon: Prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur. ejakülatuar kanallardan başlayarak mesane tabanına kadar uzanır. Bu zona ait glandüler, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandülerinden farklıdır. Santral zona ait glandülerin kaynağının Wolf kanalları olduğu düşünülmektedir. Adenokarsinomların %1-5'i bu zondan kaynaklanmaktadır [23].

Transizyonel Zon: Prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Fibromusküler bir bant dokusu transizyonel zonu geri kalan glandüler kompartmanlardan ayırır. Transizyonel zon benign prostatik hipertrofisine neden olan zondur. Enükleasyon sırasında görünen cerrahi kapsülü oluşturmak için bu fibromusküler banda baskı yapar. Prostat adenokarsinomunun %20'si bu zondan köken alır [23].

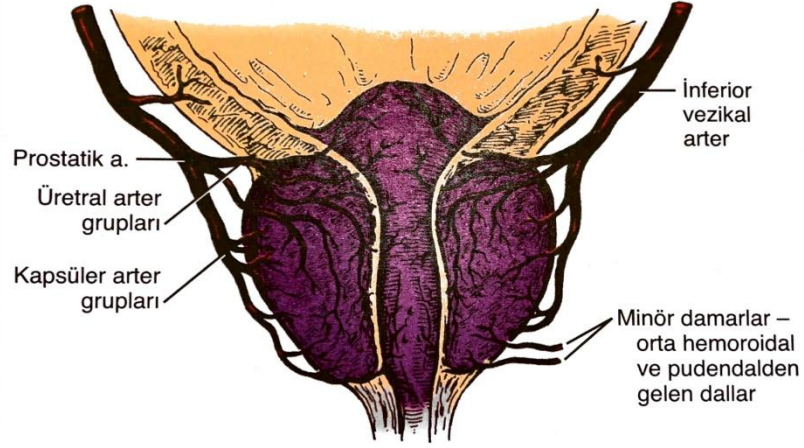
Periferik Zon: Prostatın glandüler dokusunun %70'ini oluşturur. Bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Periferik zon kronik prostatitin en sık etkilediği zondur [23].



Resim 2. Prostatın zonal anatomisi

Prostatın Vasküler Yapısı

Arterleri: Prostatın arteriyel dolaşımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler ilk daldır ve posterolateralden prostatovezikal bileşkeyi penetre ederler. Sonrasında üretraya dik olarak içe doğru seyrederek Mesane boynuna saat 1-5 ve 7-11 pozisyonunda yaklaşırlar. Üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. İkinci ana dal ise kapsüler arterdir. Prostatik kapsülün üzerinde dallanan bu arterin büyük bir kısmı kavenözal sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek Glandüler yapıları besler [23].



Resim 3. Prostatın arteriyel beslenmesi

Venleri: Prostatın venleri çok sayıdadır ve prostatik kapsülün hemen üzerinde birleşerek zengin bir pleksus oluştururlar. Bu venöz pleksus, hem presakral, prevertebral venöz pleksus ile hem de inferior hipogastrik pleksus ile bağlantılara sahiptir. Derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere drene olurlar [20].

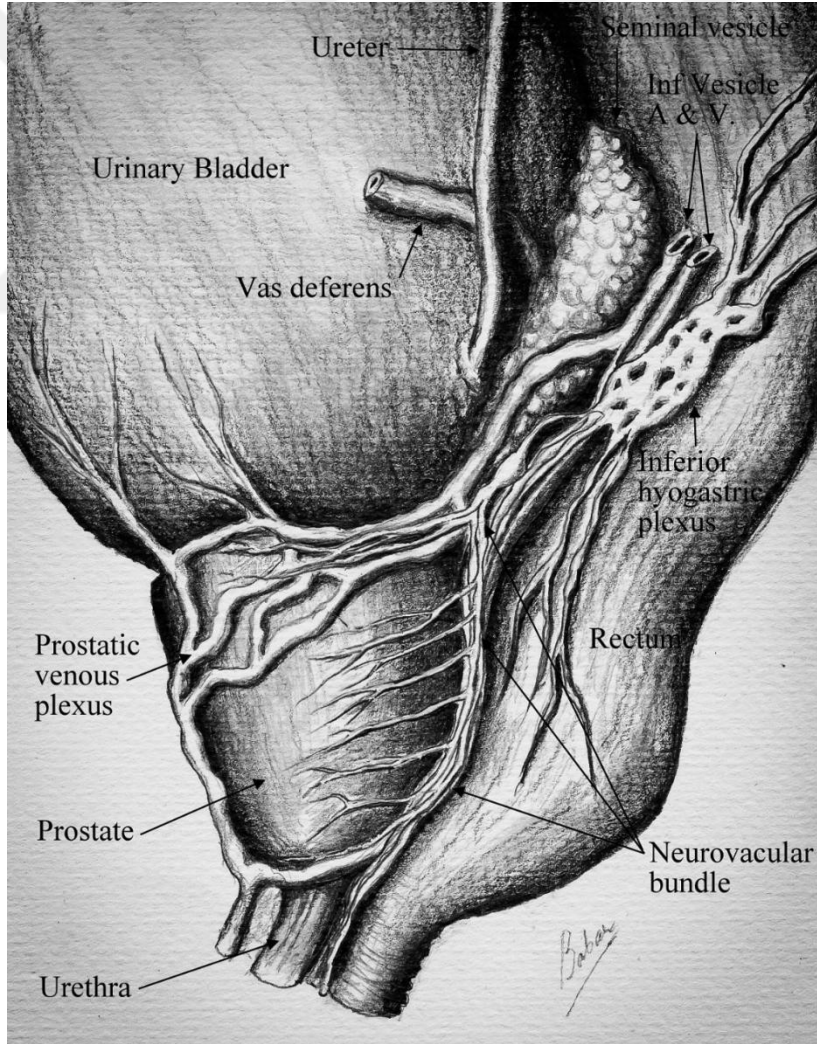
Lenfatik Drenaj: Temel drenaj obturator ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Drenajın küçük bir kısmı ise direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olabilir[23].

PROSTAT BEZİ VE ANAL BÖLGE İNNERVASYONU

Sempatik ve parasempatik innervasyon pelvik pleksustan gelerek, kavernöz sinirler aracılığıyla prostata ulaşır. Sinirler kapsüler arterlerin dallarını takip eder. Prostatın glandüler ve stromal alanlarını innerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanarak uyarıldıklarında sekresyonu başlatırlar. Sempatik liflerin uyarılması ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontrakte olmasına neden

olurlar. Prostattan çıkan afferent nöronlar, pelvik ve torakolomber spinal merkezlere pelvik pleksus aracılığı ile ulaşırlar. Pelvik pleksuslar prostatın ana ağrı sensör kaynakları olup, içine lokal anestezi instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir [14, 23].

Rektum splanknik duyu ve somatik sinirler tarafından zengin bir innervasyona sahiptir. Bu iki tip sinir arasındaki sınır dentat hatta uymaktadır. Dentat hattın üzerindeki alan ağrıya nispeten duysuz splanknik sinirler tarafından innerve edilmektedir. Prostatik apeksin de uzandığı dentat hattın altı ise baskın olarak ağrıya aşırı duyarlı inferior rektal sinirden kaynaklanan somatik innervasyona sahiptir [14].



Resim 4. Prostat inferolateralinde seyreden nörovasküler demet

PROSTAT KANSERİ

Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde önemli bir sağlık sorunudur. DSÖ'nün 2012 verilerine göre dünyada erkeklerde en sık tanı konulan ikinci ve erkek kanser ölümlerinin en sık beşinci nedenidir. Türkiye'de de tüm dünyaya benzer şekilde erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir [5, 6]. Amerika'da ise en sık tanı konulan erkek kanseridir ve 2013 yılında 238,590 yeni tanı konulduğu bildirilmektedir [24, 25]. DSÖ'nün dünya kanser raporuna göre ise 2012 yılında 1.1 milyon yeni hastaya prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu sayı tüm erkek kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. 2012 yılında 300.000 kişinin prostat kanseri nedeni ile hayatını kaybettiği bilinmektedir [6] .

Dünya genelinde prostat kanseri insidansı coğrafi alanlar arasında değişiklik göstermektedir. En yüksek insidans Avustralya/Yeni Zelanda'da izlenmekte olup 100.000'de 111,6'dır ve bunu 97,2 ile Kuzey Amerika takip etmektedir. Batı ve Kuzey Avrupa'da insidans 100.000'de 94,9 ve 85'tir. En düşük insidans Doğu ve Güney Asya'da gözlenmekte olup 100.000'de 10,5 ve 4,5'tir [15]. Türkiye'de ise 2008-2009 yılları arasında yapılan prostatTÜRK çalışmasında insidans 100.000'de 35 olarak saptanmıştır [26].

Etyoloji

Prostat kanseri etyolojisi henüz tam olarak netleşmemiş olmasına rağmen genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktörler olduğu bilinmektedir [27]. Aile hikayesi, yaş, ırk ve bunlara çevre ve yaşam tarzının eklenmesinin prostat kanseri gelişimindeki en önemli risk faktörleri olduğu düşünülmektedir [28].

1. Aile hikayesi ve genetik faktörler: Prostat kanseri araştırma amacıyla sporadik, ailesel ve kalıtsal olarak 3 farklı fenotipe ayrılmaktadır.

Ailesel ve/veya kalıtsal kanserler prostat kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Kalıtsal kanserlerin ise prostat kanserlerinin %5-10'unu oluşturduğu düşünülmektedir [29].

Birinci derece yakınında prostat kanseri olan birisinin, ailesinde prostat kanseri olmayan birine göre prostat kanserine yakalanma ihtimali 2-3 kat daha fazladır. Bu risk aile bireylerinin sayısı ve yakınlık derecesi ile doğru, tanı alan yakının yaşı ile ise ters orantılı olarak artmaktadır [30].

Prostat kanseri ile ilişkili olduğu bilinen bazı genler ve kromozomal mutasyonlar mevcuttur. BRCA 1 / 2 ve HOXB13 genlerindeki germline mutasyonlar artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur [15, 27, 30].

2. Yaş: Prostat kanseri 50 yaşın altında nadir gözlenmektedir. Tüm prostat kanseri tanısı alanların ancak %2'si 50 yaşın altındadır. Tanı sırasında ortalama yaş 68'dir. Yapılan otopsi çalışmaları 4. dekattaki erkeklerin %30'unun, 6. dekattaki erkeklerin %50'sinin, 85 yaş ve üzerindeki erkeklerin %75'inin prostat dokularında mikroskopik kanser odakların gözlendiğini göstermektedir [29].

3. Irk: Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan beyaz ırk erkekleri ile karşılaştırıldığında Afrika-Amerikalı erkeklerin prostat kanserine yakalanma ihtimalinin 1,6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. 1990'lı yılların başından beri Afrika-Amerikalı erkeklerin beyaz ırka göre mortaliteleri azalmasına rağmen halen beyaz ırka göre ölüm oranları 2,4 kat yüksektir [29]. En düşük oranlar ise İtalya ve İspanya'daki çeşitli popülasyonlarda, Kore, Çin ve Hindistan'da gözlenmektedir [27].

4. Diyet: Japon erkeklerinde batı dünyasına göre prostat kanseri daha az gözlenmektedir. Fakat Kaliforniya'ya göç eden Japon erkeklerinin prostat kanserine yakalanma risklerinde artış saptanması prostat kanseri gelişiminde çevresel ve diyet faktörlerinin rolünü gündeme getirmektedir [15].

Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yüksek protein alımı ile arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Yine uzun zincirli omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri tüketimi ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [15].

Likopenlerin etkisini değerlendiren meta-analizlerde insidanda azalmaya yol açtığı yönünde ilişki saptansa da aynı ilişki yapılan randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Fitoöstrojen alımı ile prostat kanseri riskinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir [15].

Düşük ve yüksek D vitamini düzeylerinin prostat kanseri ve özellikle yüksek dereceli hastalık riskini arttırdığı saptanmıştır. Kan ve özellikle tırnak selenyum düzeyi ile agresif prostat kanseri arasında ters bir ilişki saptanmışsa da selenyum ve E Vitamini desteği prostat kanseri insidansında azalma sağlamamaktadır [15].

Yüksek miktarda alkol alanlarda ve hiç alkol kullanmayanlarda prostat kanseri riski yüksek bulunmuştur. Bir meta-analiz aralarında doz bağımlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Sigara ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde aktif sigara kullanımının prostat kanserine bağlı mortalitede artışa neden olduğu saptanmıştır [15].

5. Diğer araştırılan etmenler: Metabolik sendromun komponenti olan hipertansiyon ve bel çevresinin (>102 cm olması) prostat kanseri riskini ayrı ayrı arttırdığı gözlenmiştir. Obezitenin yüksek dereceli prostat kanseri riskini arttırdığı bildirilmektedir [15].

5 alfa redüktaz inhibitörü kullanımının prostat kanseri gelişimini önleme ya da geciktirme etkisi olduğu gözlenmekte ise de 5 alfa redüktaz inhibitörü kullanmakta olanlarda gözlenen yüksek dereceli prostat kanseri gelişimindeki ufak artış kanserden korunmak için kullanılmasını önlemektedir [15].

Yüksek ejakülasyon sıklığının (≥ 21 / ay) prostat kanseri riskinde %20 azalma sağladığı gösterilmiştir [15].

Prostat Kanserinde Semptom ve Bulgular

Prostat kanseri yavaş gelişim göstermektedir. Prostat kanserinin ikiye katlanma zamanı Gleason derecesine bağlı olarak 6 ay ile 4 yıl arasında değişmektedir. Kanselerin %70'inin periferik zondan kaynaklanarak prostatik üretraya bası yapmaması erken dönemde prostat kanserinin asemptomatik olmasına neden olmaktadır [31]. Bazı kanser odakları ise preklinal olarak kalabilir ve bir erkeğin ömrü boyunca semptom vermeyebilir [32]. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ileri ya da metastatik hastalığı düşündürmektedir [33]. PSA'nın kullanıma girmesi ve TRUSG gibi görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımı nedeni ile artık prostat kanseri daha erken evrelerde semptomatik hale gelmeden tanınabilmektedir [34].

Prostat kanseri mesane boynuna ve üretraya lokal büyümesi ya da mesane trigonuna doğru yayılması nedeni ile hastalığa spesifik olmayan depolama ve boşaltım semptomlarına yol açabilir. Prostatik üretra ya da trigona invazyon sonucunda hastalarda hematurî gözlenebilir (%15) [31]. Hematospermi ise prostat kanserlerinin %13.9'unda gözlenmektedir [35].

Denonvilliers fasyası prostat ile rektum arasında bariyer görevi yapsa da ileri evrede prostat kanserinin rektuma invazyonu ile rektum kanserini düşündüren bulgular gözlenebilir. Konstipasyon, diyare, abdominal ağrı, rektal huzursuzluk gözlenebilir [31].

Korpus kavernoza invazyonu nedeni ile malign priapizm gelişebilir [36].

Kanserin trigon ve daha yukarı invazyonuna bağlı olarak oligüri, anüri, üremi, ödem ve sıvı retansiyonu gözlenebilir. Böbrek yetmezliğine neden olabilir [33].

Sırt ve kalçadaki devamlı kemik ağrıları kemik metastazlarını gösterebilir. Prostat kanseri en sık torakolomber vertebralara metastaz yapar (%74), onu kostalar

(%70) ve kemik pelvis (%60) takip eder. Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü ise osteoklastiktir. Kemik iliğinin etkilenmesi ile anemi gözlenebilir. Spinal kompresyon ile nörolojik belirtiler verebilir [31].

Rejyonel lenf nodu metastazları görülmesine rağmen nadiren vasküler ve lenfatik yapılara bası oluşturarak ödeme neden olabilir [31].

Uzak organ metastazları sonucu hemoptizi, sarılık ve cilt lezyonları oluşabilir. Dissemine intravasküler koagülasyona bağlı kanamalara yol açabilir [31].

Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserlerinin %98'i prostatik asiner hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomdur. Onu ikinci sırada transizyonel hücreli kanserler takip etmekte olup %1-5 oranında gözlenir. Prostat adenokarsinomlarının %85'i multifokal olarak gözlenmektedir. En sık yayılım yerleri lenf nodları ve kemiklerdir [31, 37]. Tablo 1'de prostat kanserlerinin 2016 DSÖ patolojik sınıflaması yer almaktadır [1].

Tablo 1. Prostat kanserinin 2016 DSÖ patolojik sınıflaması

<u>EPİTELYAL TUMÖRLER</u>	<u>MEZENŞİMAL TUMÖRLER</u>
<i>Glandüler neoplaziler</i>	✓ Malign potansiyeli belirsiz stromal tümör
✓ <u>Asiner adenokarsinom</u> : atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü hücreler içeren tip, müsinoz, yüzük hücreli, pleomorfik dev hücreli, sarkomatoid	✓ Stromal sarkom
✓ Prostatik intraepitelyal neoplazi (yüksek derece)	✓ Leiomyosarkom
✓ İntraduktal karsinom	✓ Rabdomiyosarkom
✓ <u>Duktal adenokarsinom</u> : kribriform, papiller, solid	✓ Leiomiyom
✓ Ürotelyal karsinom	✓ Anjiyosarkom
<i>Squamöz neoplaziler</i>	✓ Sinovyal sarkom
✓ Adenosquamöz karsinom	✓ İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
✓ Squamöz hücreli karsinom	✓ Osteosarkom
<i>Bazal hücreli karsinom</i>	✓ Andiferansiye pleomorfik sarkom
	✓ Soliter fibröz tümör
<u>NÖROENDOKRİN TUMÖRLER</u>	✓ Soliter fibröz tümör, malign
✓ Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	✓ Hemanjiyom
✓ İyi diferansiye nöroendokrin tümör	✓ Granüler hücreli tümör
✓ Küçük hücreli nöroendokrin tümör	
✓ Büyük hücreli nöroendokrin tümör	<u>DİĞER TUMÖRLER</u>
	✓ Kistadenom
<u>HEMATOLENFOİD TUMÖRLER</u>	✓ Nefroblastom
✓ Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	✓ Rabdoid tümör
✓ Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lösemi	✓ Germ hücreli tümör
✓ Foliküler lenfoma	✓ Şeffaf hücreli adenokarsinom
✓ Mantle hücreli lenfoma	✓ Melanom
	✓ Paraganliom
<u>METASTATİK TUMÖRLER</u>	✓ Nöroblastom

Prostat biyopsilerinde sık karşılaşılan 2 patoloji de PIN (prostate intraepithelial neoplasia) ve ASAP (atypic small aciner proliferation) patolojileridir.

PIN: LG-PIN (Low-grade prostate intraepithelial neoplasia) ve HG-PIN (high-grade prostate intraepithelial neoplasia) olarak 2'ye ayrılmaktadır.

- **LG-PIN:** LG-PIN patoloji raporlarında yorumlanmamalıdır. Patologlar LG-PIN ile normal dokuyu her zaman ayırt edemezler. Ayrıca LG-PIN tanısı konulan hastalarda ikinci biyopsilerde kanser saptanma oranlarının artmadığı gözlenmiştir [31].

- **HG-PIN:** Stromal invazyon göstermeyen, bazal hücre tabakası korunmuş, 20x büyütmede normal prostatik bez yapıları göstermesine rağmen adenokarsinom sitolojisine uyan hücrelerin gözlendiği patolojidir. HG-PIN prostat kanserinin morfolojik öncüsü olarak kabul edilmektedir. Biyopsilerde ortalama %7,6 HG-PIN saptanmaktadır. İzole HG-PIN patolojisi sonrasında alınan tekrar biyopsilerinde prostat kanseri riski artmamaktadır. Fakat birçok çalışma göstermektedir ki multifokal HG-PIN olgularında ikinci biyopside kanser saptanma olasılığı 2 katına kadar çıkmaktadır. Bu nedenle multifokal HG-PIN saptandığında tekrar biyopsileri önerilmektedir [9, 31].

ASAP: Prostat iğne biyopsilerinin %5-10'u ASAP olarak raporlanmaktadır [31]. ASAP terimi kuvvetle kanser şüphesi uyandıran, ancak tanı kriterlerini tam karşılamayan, tanı eşiğinin altında kalan lezyonlar için kullanılmaktadır [38]. Önceki biyopsi tanısı ASAP olan hastaların 2. biyopsilerinde %35-50 oranlarında kanser saptanması nedeni ile ASAP tanısı tekrar biyopsisi gerektirmektedir [31].

Histopatolojik derecelendirme klinik pratikte prostat kanserinin prognostik sınıflaması için en önemli doku bazlı parametredir. Günümüzde halen 50 yıl önce Donald F. GLEASON tarafından tanımlanan mikroskopun

küçük büyütme alanında izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri temel alınarak yapılan Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Buna göre tümöral glandların differansiasyonları 1 en iyi diferansiye ve 5 en az diferansiye olacak şekilde 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. Prostat biyopsi materyallerinde Gleason derecelendirmesi yapılırken primer patern ve materyalde bulunan en yüksek dereceli paternlerin toplamı kullanılır [37, 39]. ISUP (International Society of Urological Pathology) 2014 yılında Gleason skorunu prognostik açıdan daha net sınıflandıran 5 kategoriye ayırmıştır [39]. Tablo 2'de ISUP 2014 derecelendirmesi gözlenmektedir.

Tablo 2. ISUP 2014 derecelendirmesi [14]

GLEASON SKORU	ISUP DERECEŚİ
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Tarama

1986 yılında PSA'nın FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onay almasından sonra PSA temelli araştırmalar başlamıştır [25]. PSA, PRM ve TRUSG kullanılarak biyopsi kararı verilmesinin prostat kanseri saptanmasında sadece PRM kullanımından daha iyi bir metot olduğu saptanmıştır [40]. PSA temelli tarama yapıldığında daha çok organa sınırlı hastalık saptandığı bildirildikten sonra 1994 yılında FDA PSA>4ng/ml değerini prostat kanseri taraması amacı ile kullanımını onaylamıştır [25, 41].

PSA'nın prostat kanseri için bir tarama testi olarak onay almasından sonra birçok ülkede taramanın etkinliğini değerlendiren çalışmalar başlamıştır. Bunlardan en önemlileri Amerika kaynaklı olan PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian

Cancer Screening Trial) ve Avrupa kaynaklı ERSPC'dir (The European Randomised study of Screening for Prostate Cancer). Bunların haricinde birçok ülkede tarama çalışmaları yapılmış ve bir kısmı halen devam etmektedir [42, 43].

ERSPC çalışmasında 13 yıllık sonuçlar yayınlanmış olup prostat kanseri mortalitesindeki azalmanın (%20) devam ettiği bildirilmektedir. Buna rağmen PLCO çalışmasının 15 yıllık sonuçlarında aynı mortalite azalması gözlenememiştir. PLCO çalışmasına bakıldığında yıllık tarama ile günümüzde kullanılan fırsatçı taramayı karşılaştırdığı anlaşılmaktadır. ERSPC çalışmasında ise hastaların %87'sinin 4 yıl, %13'ünün ise 2 yıl aralıklar ile tarandığı gözlenmektedir [44, 45].

Tarama ile prostat kanseri insidansı artmakta ise de bu artışın daha çok lokalize hastalık lehine olduğu bilinmektedir. Prostat kanserinin yavaş gelişim göstermesi ve birçok lokalize hastalığın klinik anlamlı hastalığa yol açmayabileceği göz önünde bulundurulduğunda, taramanın fazladan tanı ve fazladan tedaviye yol açtığı ve morbiditeyi arttırabileceği düşünülmektedir. Günümüzde prostat kanseri taraması için kabul gören görüş toplum bazlı taramadan ziyade, hastanın mevcut riskleri doğrultusunda klinisyen ile yeteri kadar bilgilendirilmiş olan hastanın yarar ve zararları konuşarak beraber alacağı karar ile tarama yapılması gerektiği yönündedir [15, 32, 46].

Tanı

PRM'de saptanan patolojik bulgular ve/veya PSA düzeylerindeki saptanan yükseklik genellikle prostat kanseri yönünden şüphe uyandırmaktadır. Fakat prostat kanseri tanısı, prostat biyopsisi, transüretal prostat rezeksiyonu ya da prostatektomi materyallerinden elde edilen doku örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucu konulabilmektedir [15].

i. PRM: Prostat kanserlerinin %70'i periferel zondan kaynaklanmaktadır ve PRM ile periferel zon rahatlıkla değerlendirilebilmektedir [15]. Hacmi 0,3-1,3 ml arasında olan odakların dahi

PRM ile saptanabildiği bildirilmektedir. PRM'de malignite yönünde şüphe uyandıran lezyonlar endurasyon, nodül varlığı, yüzey düzensizlikleri, prostat sınırlarının belirsizleşmesi, asimetri, fiksasyon olarak sayılabilir [31].

2018 yılında yapılan bir meta-analizde PRM'nin duyarlılığı %51, özgüllüğü %59 olarak saptanmıştır [47]. Anormal PRM bulguları PSA değerinden bağımsız olarak klinik anlamlı, yüksek riskli hastalık ile ilişkilidir [15, 48]. PSA değeri 2,5 – 4 ng/ml arasında olan hastaların %20'sinde kanser saptanabilmektedir [49].

ii. PSA: PSA, 19. kromozomda lokalize insan doku kallikrein ailesinin üyesi olup 33 kD'luk bir serin proeazdır. Diğer adı hK3 (human kallikrein 3)'tür. Seminal sıvıda serumda ölçülen konsantrasyondan 1 milyon kat daha fazla bulunur ve ejakülasyonu takiben semenin içindeki semenogelin ve fibronektine etki ederek semenin likefaksiyonunda görev alır [31, 50].

PSA ilk kez 1970 yılında prostat dokusunda bulunmuş fakat serumda ölçülebilmesi 1980'leri bulmuştur. FDA tarafından 1986 yılında kullanım onayı almıştır. 1994 yılında FDA PSA>4 ng/ml değerini prostat kanseri taraması amacı ile kullanılmasını onaylamıştır [25, 51].

Her ne kadar PSA sınır değeri 4 ng/ml olarak kullanılsa da PSA'nın 2,6-4 ng/ml arasında olduğu kişilerin %18-22'sinde prostat kanseri odaklarına rastlanılmıştır. PSA'nın 4 ng/ml'nin üzerinde olduğu değerlerde prostat kanseri saptanmasında duyarlılığı %72, özgüllüğü %93,2, pozitif öngörü değeri %25,1'dir. PSA 4-10ng/ml aralığında kanser saptanma oranı %32,7, >10 ng/ml değerinde bu oran %53.7'dir [31, 51].

PSA her ne kadar prostata spesifik olsa da kanser spesifik değildir. PSA, prostat kanseri, BPH, prostatit gibi prostat hastalıklarında yükselebilmektedir. Prostat biyopsisi, transüretal girişimler ve prostat masajı gibi manipülasyonların da PSA'da artışa yol açtığı bilinmektedir. Prostat biyopsisinden sonra PSA'nın normale dönmesi 4-6 haftayı bulurken, akut

prostatit bu süre 6-8 haftaya uzayabilmektedir. Travma PSA değerini yükselten diğer bir etkidir. 50 yaş üstü erkeklerde ejakülasyon PSA değerini arttırabilmektedir ve doğru ölçüm için ejakülasyondan sonra 48 saat beklenmesi gerekmektedir. PSA değerinde gözlenen bu artışların PSA üretimindeki artıştan ziyade bazal tabaka ve bazal membran tarafından oluşturulan bariyerin kaybı ile PSA'nın dolaşıma çıkmasından kaynaklandığı gösterilmiştir [50].

Prostat için uygulanan tedaviler, bilateral orşiektomi ve LHRH (Luteal Hormone Releasing Hormone) agonistlerinin kullanımı gibi tedaviler ise PSA değerinde düşmeye neden olmaktadır. 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin de 6 ay tedaviden sonra PSA düzeyinde %50 azalmaya neden olduğu bilinmektedir. 6 ay tedaviyi düzenli kullanmasına rağmen PSA düzeylerinde düşüş olmayan ya da yükselme söz konusu olan hastalarda gizli bir prostat kanserinden şüphelenilerek, hastaların bu yönde araştırılması önerilmektedir [50].

Yaş, ırk ve prostat hacmi de PSA düzeyini etkilemektedir [31].

Prostat kanseri saptanmasını arttırmak ve gereksiz prostat biyopsilerini önlemek amacı ile birçok PSA modifikasyonu tanımlanmıştır [49].

1. Yaşa Özgü PSA: İleri yaş ile birlikte PSA'daki artışın BPH, subklinik prostatitin daha yüksek olması ve klinik önemsiz kanser insidansına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yaşa göre PSA'nın kullanılması genç hastalarda duyarlılığı arttırırken, yaşlı hastalarda özgüllüğü arttırmaktadır [52]. Tablo 3'te yaşa göre PSA değerleri gözlenmektedir.

Tablo 3. Yaşa göre PSA

YAŞ (YIL)	PSA NORMAL ARALIĞI (ng/ml)
40-49	0 - 2,5
50-59	0 - 3,5
60-69	0 - 4,5
70-79	0 - 6,5

2. PSA Dansitesi - Yoğunluğu: Prostat dokusunun gram başına PSA düzeyini göstermektedir. BPH dokusunda gram başına PSA yaklaşık 0,12 ng/ml'dir. Bazı araştırmacılar PSA 4-10 ng/ml aralığında olduğunda, bu değer $>0,15$ ng/ml olmasını prostat kanseri lehine değerlendirmektedirler [49]. PSA değeri >4 ng/ml baz alındığında PSA'ya göre pozitif öngörü değerinin %20-30'dan %30-40'a çıktığını bildiren çalışmalar olduğu gibi normal PSA kullanımına bir üstünlüğü olmadığını savunan görüşler de mevcuttur [52].

Prostatın şekli ve boyutundaki değişikliklerden, stroma ve epitel oranından etkilenmesi ve ultrasonografiyi yapana göre ölçülen prostat boyutunda %25'lere varan değişikliklerin oluşması klinik kullanımına engel oluşturan etmenlerdir [52].

3. Serbest PSA(sPSA)/ Total PSA(tPSA): PSA serumda serbest ve bağlı formlar halinde bulunur. Serumdaki PSA'nın büyük bir kısmı alfa-1 antikomotripsine ve alfa-2 makroglobuline bağlı halde bulunmaktadır. Serumdaki sPSA oranı %5-35 arasında bulunmaktadır. Malign hücrelerden salınan PSA'nın daha az proteolitik işleme girmesi nedeni ile prostat kanseri hastalarında alfa-1 antikomotripsin bağlı PSA daha fazla ve s/t PSA oranı daha düşük bulunur [50].

S/T PSA oranı, PRM'si normal olan ve serum PSA değeri gri zon olarak kabul edilen 4-10 ng/ml değerinde olan hastalarda daha anlamlıdır. S/T PSA oranı <0,1 olan hastalarda kanser saptanma oranı %56'lara ulaşırken, oran >0,25 olduğunda kanser saptanma oranı %8'e kadar düşmektedir [51].

4. PSA Hızı (velositesi): PSA hızı, serum PSA değerinde zamanla olan değişimi göstermektedir. PSA değerinde yılda >0,75 ng/ml artış saptanmasının prostat kanseri tanısında %72 duyarlılık ve %95 özgüllüğünün olduğu saptanmıştır. PSA hızının anlamlı olabilmesi için aynı laboratuvarında 18 ay içerisinde bakılmış olan birkaç PSA değerine ihtiyaç olması tanıda kullanılmasını engellemektedir. PSA hızının yüksek olmasının prostat kanseri tedavisinde prognostik rolü mevcuttur [15, 52].

5. PSA İkilenme Zamanı : PSA'nın ikiye katlanma hızı özellikle tedavi sonrası nüksün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. PSA hızı gibi prognostik öneme sahiptir. Tedavi sonrası PSA ikilenme zamanı 10 aydan kısa olanların metastazsız sağ kalımlarının daha az olduğu saptanmıştır [53].

6. PHI "Prostate health index": Yapılan çalışmalar PSA'nın alt izoformlarının olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar benign PSA, pPSA (pro PSA) ve iPSA (intakt PSA). pPSA'nın ise [-2], [-4], [-5] ve [-7] olmak üzere 4 izoformu bulunmaktadır. PHI bu alt izoformlardan geliştirilmiş bir formüldür.

$$PHI = p2PSA / sPSA \times \sqrt{tPSA}$$

PHI değeri ≥ 55 iken prostat kanseri saptanma olasılığı %52 iken, PHI < 25 olduğunda prostat kanseri saptanma olasılığı %11'dir. Testin 50 yaşın üzerinde, PRM'si normal olan ve PSA değeri 2-10 ng/ml olan hastalarda gereksiz biyopsileri azaltabileceği saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar PHI'nın klinik önemli kanseri %87 duyarlılık ve %34 özgüllükle öngörebildiğini ortaya koymaktadır [51].

7. 4K “4 Kallikrein” Testi: 4K testi tPSA, sPSA, iPSA ve hK2 değerlerini kullanan istatistiksel bir modeldir. 4K testi de PHI gibi gereksiz biyopsileri %30-58 oranında azaltabilmekte ve yüksek riskli hastalığı %93 duyarlılık ve %61 özgüllükle tespit edebilmektedir [51].

iii. PCA3 “Prostate cancer associated”: PCA3 geni ilk olarak 1999 yılında Bussemakers ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [54]. PCA3 normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında prostat kanseri dokularında 66-100 kat daha fazla eksprese edilmektedir [55]. PCA3 her prostat lobuna 3 kez masaj yapılması sonrasında alınan idrar örneğinde incelenmektedir. PCA3 mRNA'sının PSA mRNA'sına bölünmesi ile PCA3 skoru elde edilmektedir. 2012 yılında FDA PCA3 skorunu ölçen test olan PROGENSA PCA3'ün 50 yaşın üzerindeki ve daha önce bir ya da daha çok negatif biyopsisi olan hastalarda kullanımını onaylamıştır. PCA3 için sınır değer 35 alındığında duyarlılık %58 ve özgüllük %72 olarak saptanmakta fakat bu değerde klinik anlamlı kanserlerin %26'sı atlanmaktadır [54]. PCA3'ün net sınır değeri hakkında görüş birliği mevcut olmamakla birlikte 20'nin 35 değerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir [51].

iv. Select MDX / Confirm MDX: Doku temelli belirteçlerdir. Her iki testin de gereksiz biyopsileri engelleyebileceği bildirilmektedir. Select MDX PRM sonrasında alınan idrar örneğindeki metilasyonu ölçen bir test olup ilk

biyopsi için karar vermede kullanılmaktadır. Düşük riskli skor saptanan hastaların %90 ihtimalle prostat kanseri olmadığını, %98 ihtimalle de yüksek riskli prostat kanseri olmadığını işaret etmektedir. Confirm MDX ise tekrar biyopsilerinin engellenmesinde kullanılmakta olup negatif tahmini değeri %88-90 olarak bulunmuştur [28].

v. Görüntüleme Yöntemleri: Konvansiyonel biyopsi ile kanser saptanma oranları %27-40,3 arasındadır. Bunun nedeni standart TRUSG'de lezyonların sadece %20-30'unun hipoekoik, %40'ının da izoekoik gözlenmesidir [56]. Kanser saptanma oranlarının düşük olması nedeni ile alternatif yöntemler geliştirilmektedir. USG (ultrasonografi) alanında 3 boyutlu USG, renkli doppler USG, kontrastlı USG ve elastografi biyopsi işleminde kullanılması amacı ile incelenen tekniklerdir. MRG (manyetik rezonans görüntüleme) alanında ise mpMRG (multiparametrik MRG) gelecek vaat eden gelişmeler arasındadır [56].

3 boyutlu USG'nin lezyonları saptamadaki duyarlılığı 2 boyutlu USG'ye göre daha yüksek bulunmasına rağmen özgüllüğü düşük saptanmıştır. Prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kliniği anlamlı değiştirememesi nedeni ile günlük pratikte kendine yer edinememiştir [56].

Renkli doppler USG'de amaç hipervasküler kanser odaklarını tespit etmektir. Hipervaskülaritenin her zaman kanseri göstermemesi, BPH, prostatit ve hatta pozisyonel değişikliklerin vaskülariteyi etkilemesi tanıdaki değerini azaltmaktadır. Rutin kullanılmamaktadır [56].

Kontrastlı USG'de amaç prostat tümörlerinin mikrovasküler yapısı içerisindeki akım sinyallerini arttırarak malign odağın selektif görüntülenmesidir. Kanser tespitindeki duyarlılığı basit kontrastsız görüntülemeye göre %38'den %65'e çıkardığı gözlenmiştir. Yapılan bir meta-analizde duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %74 olarak saptanmıştır. Her ne kadar sonuçlar yüz güldürücü olsa da henüz günlük pratiğimize girmemiştir [56, 57].

Elastografi tekniğinde, prostat kanseri odaklarının yapısal olarak daha sert olmasından dolayı dokuların elastikiyetini ölçerek kanser odaklarının saptanması amaçlanmıştır. Elastografi eşliğinde alınan biyopsi örneklerinde gri skalada alınan biyopsilere göre daha fazla kanser saptandığı belirtilmektedir (%51-39,4) [56].

Günümüzde prostat kanserinin umut vaat eden görüntüleme aracı mpMRG olarak gözlenmektedir. MpMRG tetkiki, T2 ağırlıklı görüntüler ile en az bir fonksiyonel görüntüleme tekniğinin (difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı MRG, MRG spektroskopi) kombinasyonu ile elde edilmektedir. Kanser odağının boyutu ve Gleason skoru arttıkça mpMRG'nin kanser saptama oranları artmaktadır (Tablo 4) [15, 58].

Tablo 4. Gleason skoru ve tümör boyutuna göre MpMRG ile kanser saptanma oranları

GLEASON SKORU	TÜMÖR BOYUTU (ml)		
	<0,5	0,5-2	>2
GS : 6	%21-29	%43-54	%67-75
GS : 7	%63	%82-88	%97
GS >7	%80	%93	%100

MpMRG'nin gereksiz biyopsileri azalttığı ve yüksek riskli hastalığı öngörebildiği saptanmıştır [59]. Günümüzde prostat kanserinin görüntüleme bazlı tanınmasında, lokal evrenmesinde ve aktif izlem hastalarının takibinde kullanılmaktadır [58]. İlk biyopsiden önce triyaj testi olarak kullanıldığında %25 oranında gereksiz biyopsileri engelleyebildiği saptanmışsa da primer hastada rutin kullanılması ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır [58]. Daha önce negatif biyopsisi olan ve prostat kanseri açısından klinik şüphenin devam etmesi halinde ikinci biyopsiden önce hastaların mpMRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir [15].

MpMRG raporlarında prostat kanseri açısından şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde PIRADS (prostate imaging reporting and data system) skorlama sistemi kullanılmaktadır. İlk olarak 2012 yılında tanımlanan skorlama sistemi 2014 yılında revize edilerek PIRADS v2 tanımlanmıştır [59]. PIRADS skorlarına göre kanser saptanma oranları Tablo5'te belirtilmiştir [58].

Tablo 5. PIRADS skoruna göre genel prostat kanseri ve KOAK (klinik olarak anlamlı prostat kanseri) saptanma oranları

PIRADS SKORU	İHTİMAL	AÇIKLAMA	GENEL KANSER ORANI	KOAK ORANI
PI RADS 1	Çok düşük	KOAK; yüksek ihtimalle yok	%25	%0
PI RADS 2	Düşük	KOAK; muhtemelen yok	%20,2	%9,6
PI RADS 3	Orta	KOAK; şüpheli	%24,8	%12
PI RADS 4	Yüksek	KOAK; muhtemel	%39,1	%22,1
PI RADS 5	Çok yüksek	KOAK; yüksek ihtimal	%86,9	%72,4

MpMRG'nin tanısal değerinin artması onun aynı zamanda prostat biyopsilerinde de kullanılmasının yolunu açmıştır. 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde ortalama kanser saptanma oranları standart biyopsi ve MRG/TRUSG füzyon biyopsi için %43,4 ve %50,5 olarak saptanmıştır. MRG/TRUSG füzyon biyopsinin klinik anlamlı kanser tansında daha etkin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada klinik anlamlı kanseri yakalamak için alınan ortalama kor sayıları standart biyopsi için 37,1 adet iken bu sayı MRG/TRUSG füzyon biyopsi için 9,2 adet olarak saptanmıştır. MRG/TRUSG füzyon biyopsinin ortalama kor sayısını azaltabileceği sonucuna varmışlardır [56]. Bu amaçla MRG görüntüleri ile USG görüntüsünü birleştirerek 3 farklı biyopsi yöntemi tanımlanmıştır [56, 58].

1. **Kognitif füzyon biyopsi:** MpMRG ile tespit edilen ve lokalize edilen şüpheli alandan TRUSG altında biyopsi alınmaktadır. Pratik ve ucuz bir yöntemdir.

2. **Direkt MRG eşliğinde biyopsi (in-bore):** MRG cihazı içerisinde şüpheli lezyonlardan gerçek zamanlı olarak biyopsi alınmaktadır. İşlem süresi uzundur (60-90dk).

3. **MpMRG/TRUSG füzyon biyopsi:** MpMRG ile elde edilen görüntüler USG bazlı özel bir cihaza aktarılarak görüntüler birleştirilerek biyopsi alınır.

Genel kanser saptama oranı açısından direkt MRG eşliğinde biyopsi ile füzyon biyopsi benzer, her ikisi de kognitif biyopsiden üstün bulunmuştur. Klinik anlamlı kanser saptama oranlarının ise benzer olduğu saptanmıştır [58].

vi. Prostat biyopsisi: Prostat kanserinin tanısında prostat biyopsisi ilk olarak 1930'lu yıllarda uygulanmıştır [60]. Zaman içerisinde USG'nin hayatımıza girmesi ile 1980'li yılların ortalarından beri TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi, prostat kanseri tanısında altın standart tanı yöntemi olarak uygulanmaktadır [8, 61].

Prostat biyopsisi kararı genellikle PRM'de saptanan anormalliklere ve/veya PSA düzeyinde gözlenen yüksekliğe dayanmaktadır. Fakat prostat biyopsisi kararı vermek için kesin bir PSA değeri bulunmamaktadır [48, 62].

1986 yılında PSA'nın tanımlanmasından sonra alınan prostat biyopsisi sayıları da artmıştır [63, 64]. Amerika'da ve Avrupa'da yapılan biyopsi sayısının yılda 1 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir [65]. Standart TRUSG'nin erken evre kanseri göstermedeki duyarlılığı %60 civarındadır. Birçok lokalize prostat kanseri odağı USG'de gözlenememekte ya da ileri yaşlı popülasyonda gözlenen benign değişikliklerden ayırt edilememektedir.

Bu nedenle TRUSG görüntüsünden bağımsız olarak, örneklem hatasını engellemek amacı ile prostat biyopsisi, lezyon hedefli biyopsiden ziyade sistemik örnekleme şeklinde yapılmaya başlanmıştır [11]. 1990'lı yılların sonlarına kadar 6 kor sistemik biyopsi altın standart olarak önerilmekteydi [66]. Fakat yapılan çalışmalarda 6 kor yerine prostatın lateral kesimleri de eklenerek alınan 12 kor biyopsi ile %31 daha çok kanser yakalandığı saptanmıştır. 18-24 kor biyopsi alınmasının ise kanser saptanma oranlarını anlamlı yükseltmediği saptanmıştır [67]. Günümüzdeki veriler daha önce biyopsi alınmamış hastada ideal biyopsi kor sayısının 12 olması gerektiğini göstermektedir [48]. 2003 yılında 303 hastayı içeren bir çalışmada 6 kor, 12 kor, 18 kor ve 21 kor biyopsi alınan hastalarda kanser saptanma oranları karşılaştırılmış ve sırası ile %22,7, %28,3, %30,7 ve %31,3 olarak bulunmuştur [68]. ≥ 18 kor olarak adlandırılan saturasyon biyopsisinin prostat volümü >55 ml , PSA <10 ng/ml ve PSA dansitesi <20 ng/ml/g olan hastalarda kanser saptanma oranını arttırabileceği düşünülmektedir [62]. Aynı zamanda, daha önce normal prostat biyopsi sonucu olan kanser gelişimi açısından yüksek riskli hastalarda da tekrar biyopsilerinde kullanılabilir [8]. Tekrar biyopsilerinde anterior apikal periferal zondan biyopsi alınması kanser saptanma oranlarını arttırmaktadır. Aynı şekilde tekrar biyopsilerinde transizyonel zondan biyopsi alınması da önerilmektedir [69].

TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi öncesinde antibiyotik profilaksisi önerilmektedir [70]. Bu amaçla en sık kullanılan grup kinolonlardır. Fakat günümüzde kinolon direnci %22'lere varmaktadır [69]. Bu nedenle rektal sürüntü örneği alınarak hedefe yönelik profilaksi gündeme gelmiştir. Sistemik derleme sonuçları ampirik antibiyotik kullanımına göre hedefe yönelik profilaksinin üstünlüğünü gösterse de (%0,72 ve %4,55) 1 enfeksiyonu engellemek için 27-46 hastanın incelenmesini gerektirmesi rutin kullanımını engellemektedir [71]. Biyopsi öncesi idrar tahlili kullanımı yaygın olmasına rağmen faydalı olduğunu kanıtlayacak çalışmalar bulunmamaktadır [69].

Prostat biyopsisi sırasında hastaların %65-90'ı rahatsızlık ve %30'u da şiddetli ağrı bildirmektedirler. Yapılan çalışmalar hastaların %19'unun anestezi kullanılmayan bir yöntem ile tekrar biyopsi yaptırmak istemediğini ortaya koymaktadır [11]. Hastaların %6'sı biyopsi işleminin genel anestezi altında yapılmasının gerektiğini bildirmektedirler [72]. Prostat biyopsisi sırasında hissedilen ağrı psikolojik ve fizyolojik nedenlerden etkilenebilmektedir. Hastanın yaşı, prostat volümü, PSA seviyesi, öncesinde uygulanan lavman, daha önce biyopsi yapılmış olması, biyopsinin alındığı prostat bölümü, alınan kor sayısı ve kullanılan USG probunun ağrıyı etkileyebileceği bildirilmiştir [11]. Yazarlar anestezisiz yapılan prostat biyopsisinin tıbbi hata olduğunu bildirmişlerdir [34]. Hastalar prostat biyopsisi sırasında ağrıyı iki aşamada hissetmektedirler. Birincisi TRUSG probunun rektuma girişi ve rektum içerisindeki hareketleri sırasında, ikincisi ise biyopsi iğnesinin prostat kapsülünü ve stromasını penetrasyonu sırasında [14]. Günümüzde uluslararası kılavuzlar tarafından da önerilen lokal anestezi yöntemi olan periprostatik bloğun TRUSG probunun girişi ve hareketleri sırasındaki ağrıya etkisi olmadığı gösterilmiştir [15, 16]. Prostat biyopsisi için en iyi anestezi yöntemi halen araştırılmaya devam etmektedir. Bu amaçla intravenöz tedaviler, intrarektal ve perianal anestezi yöntemleri [73], perianal diltiazem [13], pudendal sinir bloğu, periprostatik sinir bloğu [11, 74], spinal ve epidural anestezi yöntemleri, sedasyon ve genel anestezi yöntemleri kullanılmaktadır [75]. Avustralya ve Yeni Zelanda'da yapılan bir araştırmada ürologların prostat biyopsisi alırken, %57'sinin intravenöz sedasyon, %28'inin periprostatik blok kullandığı ve %4'ünün ise hiçbir anestezi yöntemi kullanmadığı saptanmıştır [76].

Prostat biyopsisi sonrasında gözlenen komplikasyonlar genellikle minör komplikasyonlardır. İşlem sonrasında gözlenen hematüri %5,1-89, hematokezya %12,5-80, hematospermi %1,3-59 oranlarına varabilmektedir. Komplikasyonlar nedeni ile hastaneye yatırılması gereken hastaların oranı %2,5'tir [77]. Prostat biyopsisi sonrasında en önemli sorunlardan olan enfeksiyöz komplikasyonlar ise %0,1-7 arasında gözlenmektedir. Hastaneyi yatmayı gerektiren enfeksiyöz komplikasyon oranı %0,6-4,1 arasındadır.

Yaygın sepsis oranı ise %0,1-2,2 arasındadır [69]. Tablo 6’da Avrupa Üroloji Derneği 2018 kılavuzunda yer almakta olan prostat biyopsi sonrasında gözlenen komplikasyonlar ve gözlenme oranları gözlenmektedir.

Tablo 6. Avrupa Üroloji Derneği 2018 kılavuzuna göre prostat biyopsisi sonrasında gözlenen komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	GÖZLENME ORANI (%)
Hematospermi	37,4
1 günden uzun süren hematüri	14,5
2 günden kısa süren rektal kanama	2,2
Prostatit	1
>38,5°c ateş	0,8
Epididimit	0,7
2 günden uzun süren kanama	0,7
Üriner retansiyon	0,2
Yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0,3

Periprostatik blok sonrası herhangi bir major komplikasyon gözlenmemiştir. Periprostatik bloğun prostat biyopsisine bağlı komplikasyonları arttırmadığı düşünülmektedir. Nadir olarak vazovagal senkop gözlenebilmektedir [11].

Belirgin koagülopati, ağrılı anorektal hastalıklar, ciddi immunsupresyon ve akut prostatit prostat biyopsisinin kontrendikasyonlarıdır [57].

vii. Tekrar prostat biyopsileri: İlk biyopside tanı konulamayan ve kanser şüphesi devam eden hastalar tekrar biyopsileri olmaktadır. Tekrar biyopsi endikasyonları Avrupa Üroloji Birliği 2018 kılavuzunda şu şekilde sıralanmıştır [15].

1. Artan ya da yüksek seyretmekte olan PSA
2. Şüpheli PRM (kanser riski %5-30)
3. ASAP (kanser riski %31-40)
4. ≥ 3 korda HGPIN (kanser riski %30)
5. HGPIN odağı yanında atipik glandlar bulunması (kanser riski %50)
6. İntraduktal karsinom (>%90 kanser riski)
7. MpMRGde şüpheli lezyon saptanması



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 11.10.2017 tarih ve 1569/2017 numaralı onayı ile Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji B Kliniği'nde yapılmıştır.

Çalışmaya Ekim 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında hastanemiz Üroloji B Kliniği'nde TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi alınan 203 hastadan çalışma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 160 kişi dahil edilmiştir. Prostat biyopsisi endikasyonu olarak PRM'de malignite lehine bulgu olması ve/veya serum PSA değerinin yüksek olması olarak belirlendi. PSA için 4 ng/ml değerinin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Belirgin koagülopatisi olan, şiddetli immünsupresyonu olan, akut prostatit ve son 6 ayda bakteriyel prostatit geçiren, rektal malignitesi olan, aktif ağrılı anorektal hastalığı (şiddetli hemoroid, anal fissür) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Antikoagülan tedavi alan hastaların antikoagülan tedavileri kardiyoloji kliniğine danışılarak kesildi ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlanarak INR (International Normalized Ratio) değerlerinin normale gelmesi beklendi. Antiplatelet tedavi alan hastalar da kardiyolojiye danışıldı ve kontrendikasyon olmayan hastaların ilaçları işlemden 1 hafta önce kesilerek işleme alındı. İşlemden sonra kanama kontrolü sağlandığında tedavileri tekrar başlandı.

Biyopsi randevusu verilmeden önce tüm hastaların hemogram, hemostaz, idrar tahlili ve biyokimya değerlerine bakıldı. Patoloji saptananlar tedavi sonrasında tekrar değerlendirildi.

Tüm hastalara işlemden 1 gün önce başlayacak ve sonrasında 5 gün devam edecek şekilde siprofloksasin 2x500mg verildi. Hastalara yazılan lavmanın işlem sabahı yapılması söylendi.

İşlem günü çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan onam alınarak, kapalı zarf yöntemi ile 4 gruba randomize edildi. Randomizasyon sonrasında hastalardan tekrar detaylı anamnez alındı. Hastalar özellikle serum PSA düzeyini yükseltebilecek, üretral ve prostatik manüplasyonlar ve serum PSA düzeyini

etkileyebilecek ilaç tedavisi yönünden sorgulandı. IPSS (International Prostate Symptom Score) skorları not edildi. Tüm hastaların boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerleri not edildi.

İşlem tüm hastalarda sol lateral dekübit diz-göğüs pozisyonunda yapıldı. Lokal anestezi uygulanmadan önce hastalara PRM yapıldı. Tüm hastaların prostat boyutları işlemden önce ölçüldü ve elipsoid formül (transvers çap x anteroposterior çap x sefalokaudal çap x $\pi/2$) kullanılarak prostat hacimleri not edildi.

Çalışmaya katılan 1. gruba dahil olan hastalara intrarektal %2 lidokain jel anestezi (IRLA) 10ml olarak uygulandıktan 10 dakika sonra prostat biyopsisi alındı. 2. gruba her bir taraf için seminal vezikülün tabanından başlayarak prostat posterolateralde damar sinir paketi boyunca prostat apeksine kadar 22G 25cm Geotek marka chiba iğnesi kullanılarak %1 lidokain HCL 5 ml (toplam 10 ml) yapıldı. Periprostatik sinir bloğu yapılma süreleri not edildi. 10 dakika sonra prostat biyopsi işlemi yapıldı. 3. gruba IRLA 10ml olarak uygulandıktan 10 dakika sonra periprostatik blok grubunda uygulandığı şekilde periprostatik blok yapıldı. Periprostatik sinir bloğu yapılma süreleri not edildi. 10 dakika sonra prostat biyopsi işlemi yapıldı. 4. grup için intravenöz damar yolu açıldıktan sonra hastalar monitörize edildi. Acil bir durumda gerekebilecek acil çantası hazırda bulunduruldu. Hastaların başlangıç nabız değerleri ve arteriyel tansiyon değerleri not edildi. Tüm kaudal blok işlemleri steril şartlar altında hastanemizde çalışan aynı anestezi uzmanı tarafından uygulandı. Hastalara sol lateral dekübit, diz-göğüs pozisyonu verildikten sonra sakral kornu muayenesi yapıldı. İğnenin girileceği bölge 3 cc prilokain ile uyuşturulduktan sonra 9 cm 22G spinal iğnesi ile sakral hiatusa kör teknik ile girilerek 20 mg/ml %2'lik 15 ml jetokain ve 5 ml %0.9 izotonik NaCl eklenerek hazırlanmış 20 cc solüsyon enjekte edildi. Kaudal blok yapılma süreleri not edildi. Hastaların kaudal blok işleminin başarılı olup olmadığı ciltlerine değdirilen alkol emdirilmiş pamuk ile duyu muayenesi yapılarak kontrol edildi. Motor blok gerçekleşip-gerçekleşmediği Bromage Skalası (0=blok yok, 1=kalçayı fleksiyona getiremiyor, 2=kalça ve dizi fleksiyona getiremiyor ve 3=kalça, diz ve ayak bileği fleksiyona getiremiyor) ile değerlendirilerek not edildi. İşlemden 15dk sonra prostat biyopsisi işlemine başlandı. Her gruba 40'ar hasta dahil edildi.

TRUSG değerlendirmesi ve prostat biyopsi işlemleri Hitachi EUB-400 marka ultrasonografi cihazı kullanılarak, 6.5 MHz biplan transrektal proba ve 18G 25cm Geotek marka biyopsi iğnesi kullanılarak, aynı üroloji uzmanı tarafından yapıldı. Prostat biyopsisi işlemine başlamadan önce tüm hastaların rektal tonüsleri (gevşek değil, gevşek, çok gevşek) değerlendirildi. Hastalardan en az 12 kor prostat biyopsisi alındı. USG probunun yerleştirilmesinden biyopsi işlemi sonlanıp, prob çıkarılana kadar geğen süre biyopsi işlem süresi olarak kaydedildi. İşlemden sonra hastalar erken komplikasyonlar açısından 2 saat gözlem altında tutularak değerlendirildi. Kaudal blok uygulanan hastaların vital bulguları tekrar not edildi.

Hastaların ağrı ve rahatsızlık dereceleri hastalar ile herhangi bir yakınlığı olmayan bir hemşire tarafından 0 ile 10 puan arasında değişen visüel ağrı skalası (VAS) ile kaudal blok veya periprostatik blok sırasında (VAS 1), TRUS probunun rektuma giriş ve rektumda hareketi sırasında (VAS 2), prostat biyopsi iğnesinin prostata penetrasyonu ve biyopsinin alınması sırasında (VAS 3), biyopsiden 30 dakika sonra (VAS 4), biyopsiden 2 saat sonra (VAS 5) ve biyopsiden 1 gün sonra (VAS 6) olacak şekilde değerlendirildi.

Hastalar işlemden 15 gün sonra geç komplikasyonlar açısından tekrar değerlendirildi ve patoloji sonuçları not edildi.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışmadaki güven aralığı %95 olarak kabul edildi. Çalışmadaki isimsel değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Sıralı değişkenlerde ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Anlamlı çıkan değişkenlerin alt grup analizlerinde Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde ise One-Way ANOVA Testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $63,04 \pm 7,47$ yıl saptandı. PSA ortanca değeri $7,37$ ng/ml olup $2,7$ ng/ml ile 2035 ng/ml değerleri arasında tespit edildi. IPSS ortalaması $12,76 \pm 9,22$ saptandı. Ortalama prostat hacmi $64,66 \pm 27,5$ ml saptandı. Alınan biyopsi kor sayısı ortalaması $12,9 \pm 2,41$ adet idi. Gruplar arasında ortalama yaş ($p=0,41$), ortalama PSA değeri ($p=0,28$), ortalama IPSS skoru ($p=0,73$), ortalama prostat hacmi ($p=0,98$), hastaların ortalama vücut kitle indeksleri ($p=0,1$) ve alınan biyopsi kor sayısı ($p=0,83$) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalar mevcut kronik hastalıkları ($p=0,56$), kabızlık varlığı ($p=0,6$), rektal hastalık (hemoroid) varlıkları ($p=0,25$), PSA ilişkili ilaç kullanımı ya da girişim geçirmiş olmaları ($p=0,24$), PRM bulguları ($p=0,90$) ve işlem öncesi bakılan tam idrar tetkikinde patoloji varlığı ($p=0,66$) yönünden incelendiklerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $27,63 \pm 4,46$ saptandı.

Tablo 7’de değişkenlerin gruplar içerisindeki ortalama ve p değerleri mevcuttur.

Tablo 7. Grupların yaş, PSA, IPSS, prostat hacmi ve biyopsi kor sayıları açısından ortalamaları ve aralarındaki anlamlılık açısından p değerleri

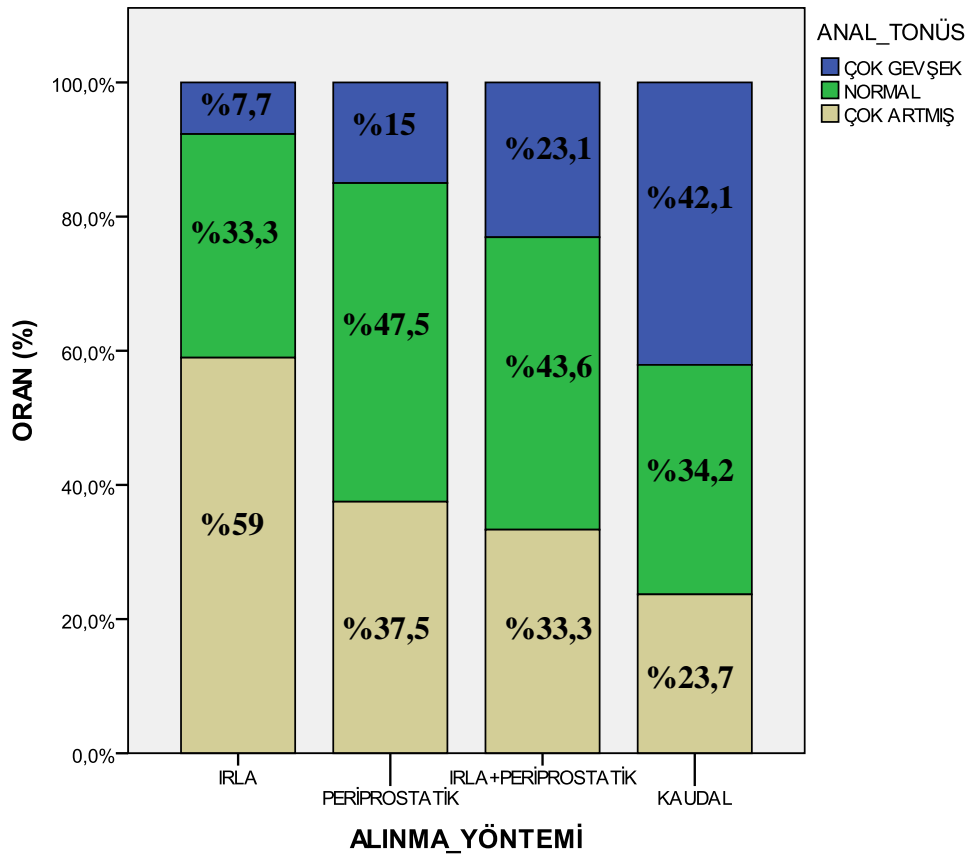
	YAŞ (yıl)	PSA (ng/ml)	IPSS	PROSTAT HACMİ (ml)	BİYOPSİ KOR SAYISI
GRUP 1	$64,32 \pm 7,97$	$97,60 \pm 343,67$	$12,82 \pm 10,05$	$64,39 \pm 26,32$	$13,07 \pm 3,07$
GRUP 2	$61,82 \pm 7,31$	$14,29 \pm 31,06$	$12,75 \pm 8,4$	$63,29 \pm 24,23$	$12,85 \pm 2,23$
GRUP 3	$63,67 \pm 7,57$	$42,56 \pm 203$	$12,22 \pm 9,43$	$64,54 \pm 26,47$	$13,20 \pm 2,82$
GRUP 4	$62,35 \pm 6,99$	$19,01 \pm 33,15$	$13,27 \pm 9,24$	$66,41 \pm 33,13$	$12,50 \pm 1,03$
p DEĞERİ	0,41*	0,28**	0,73**	0,98**	0,83**

*One - way ANOVA testi

**Kruskal Wallis testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların %21,3'ünde anal tonüs çok gevşek, %38,8'inde anal tonüs normal, %37,5'inde ise anal tonüs çok artmış olarak saptandı. 4 (%2,5) hastanın ise anal tonüs değerleri not edilememiştir. Grup 1'den 4'e doğru gidildikçe çok gevşek anal tonüs değerlerinin oransal olarak daha çok gözleendiği (grup 1'den 4'e sırası ile %7,7 , %15 , %23,1 , %42,1), çok artmış değerlerin ise daha az gözleendiği (grup 1'den 4'e sırası ile %59 , %37,5 , %33,3 , %23,7) saptanmasına rağmen, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılan alt grup analizinde (anlamli $p < 0,0084$ kabul edilmektedir) sadece grup 1 - 4 arasında istatistiksel anlamli fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Tablo 8'de hastaların anal sfinkter tonüslerinin gruplara göre dağılımı izlenmektedir.

Tablo 8. Anal tonüs açısından grupların dağılımının değerlendirilmesi



VAS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanan ($p < 0,05$) grupların alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. VAS-1 açısından 3 grup değerlendirildiği için anlamlı $p < 0,017$, VAS 2-3-4-5-6 açısından değerlendirildiğinde ise 4 grup karşılaştırıldığı için anlamlı $p < 0,0084$ kabul edilmiştir. Grupların ortalama \pm standart sapma VAS değerleri Tablo 9’da belirtilmiştir. Grupların VAS skorları açısından kendi aralarında karşılaştırılırken elde edilen p değerleri ise Tablo 10’da belirtilmiştir.

Grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında VAS-1 değerleri değerlendirildiğinde, grup 2 ile grup 4 karşılaştırıldığında grup 2’ye ait değerler daha düşük saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Grup 3 ile grup 4 arasında da yine grup 3’e ait değerler daha düşük saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Grup 2 ile 3 arasında yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,054$).

Tüm gruplar VAS-2 açısından değerlendirildiğinde grup 1 ile grup 4 karşılaştırıldığında grup 4’e ait VAS-2 değerleri daha düşük saptanmıştır ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,001$). Grupların birbirleri ile yapılan diğer karşılaştırmalarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tüm gruplar VAS-3 açısından değerlendirildiğinde grup 2 - 3 ve 4’n grup 1’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük değerlere sahip olduğu gözlendi (her bir karşılaştırma için $p < 0,001$). Aynı istatistiksel anlamlı fark grup 2 – 3 - 4 kendi aralarında karşılaştırdıklarında gösterilememiştir (Tablo 10).

Tüm gruplar VAS-4 açısından değerlendirildiğinde grup 2 - 3 ve 4’n grup 1’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük değerlere sahip olduğu gözlendi (her bir karşılaştırma için $p < 0,001$). Aynı istatistiksel anlamlı fark grup 2 – 3 - 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında gösterilememiştir (Tablo 10) .

Tüm gruplar VAS-5 açısından değerlendirildiğinde grup 4’e ait VAS-5 değerleri daha düşük saptanmış ve grup 1 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmıştır (p=0,002). Grupların birbirleri ile yapılan diğer karşılaştırmalarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tüm gruplar VAS-6 açısından değerlendirildiğinde gruplar arasından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,197) (Tablo 9). .

Tablo 9. Gruplarda yer alan hastaların VAS ortalamaları

	VAS 1	VAS 2	VAS 3	VAS 4	VAS 5	VAS 6
GRUP 1		3,25±2,19	5,80±2,61	3,05±1,63	2,07±1,54	1,30±1,30
GRUP 2	2,02±2,00	2,42±1,67	2,45±1,96	1,62±1,51	1,75±1,61	0,87±1,20
GRUP 3	2,57±1,66	2,65±2,35	2,52±1,90	1,45±1,28	1,37±1,21	0,82±0,95
GRUP 4	5,15±2,25	1,85±2,21	2,17±2,81	1,40±1,75	1,05±1,23	0,82±1,25
p DEĞERİ	p<0,001*	p=0,014*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,015*	p=0,197*

*Kruskal Wallis Testi

Tablo 10. Grupların VAS açısından aralarında karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (Alt grup analizi Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldığı ve VAS 1 için anlamlı p<0,017, VAS 2-3-4-5-6 için anlamlı p<0,0084 kabul edilmektedir.)

	VAS 1	VAS 2	VAS 3	VAS 4	VAS 5	VAS 6
Grup 1-2		0,140	<0,001	<0,001	0,319	0,108
Grup 1-3		0,133	<0,001	<0,001	0,041	0,110
Grup 1-4		0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,061
Grup 2-3	0,054	0,800	0,864	0,702	0,366	0,850
Grup 2-4	<0,001	0,061	0,118	0,322	0,043	0,782
Grup 3-4	<0,001	0,083	0,066	0,467	0,196	0,596

Periprostatik blok yapılırken süre ortalaması $4,09 \pm 1,6$ dk, kaudal blok yapılırken ortalama süre $7,38 \pm 2,9$ dk olarak saptandı. Grup 2 ile grup 4 ($p<0,001$) ve grup 3 ile grup 4 ($p<0,001$) arasında blok yapılma süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Kaudal blok yapılan hastaların gelişen motor blok yüzdeleri incelendiğinde %80'i Bromage 0, %10'u Bromage 1, %2.5'i Bromage 2 ve %7.5'i Bromage 3 olarak saptandı.

Prostat biyopsi yapılma süresine bakıldığında tüm grup ortalaması $7,93 \pm 2,95$ (4-18) dk olarak saptanmış olup gruplar arasında biyopsi yapılma süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,47$).

Hastalarda işlem sonrası üriner sistem enfeksiyonu oranı %6,9 olarak saptandı. Hastaların biyopsi sonrasında erken ya da geç dönemde gözlenen hematüri (ilk 2 günde %51,9, 2 günden uzun süren %37,5), rektal kanama (ilk 2 gün gözlenen %55, 2 günden uzun süren %7,5), hematospermi (%35,3), üriner sistem enfeksiyonu, idrar yapamama (%6,8) komplikasyonları Klavien sınıflamasına göre değerlendirildi. İşlem sonrası ve 1. gün karşılaşılan komplikasyonlar erken, daha sonra oluşan komplikasyonlar geç komplikasyon olarak sınıflandırıldı. Erken dönemde hastaların %83,1'inde komplikasyon gözlendi. %75 Klavien 1, %6,3 Klavien 2, %1,9 Klavien 3a gözlenirken, Klavien 3b ve üzeri komplikasyon gözlenmedi. Geç komplikasyon oranı %19,4 olarak saptandı. %13,8 Klavien 1, %3,1 Klavien 2 ve %2,5 Klavien 3 ve üstü olarak gözlendi. Biyopsi sonrasında çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda gözlenen komplikasyon oranları Tablo 11'de izlenmektedir.

Gruplar, üriner sistem enfeksiyonu ($p=0,16$), erken komplikasyonlar ($p=0,34$), geç komplikasyonlar ($p=0,40$), biyopside kanser saptanma oranları ($p=0,57$) açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kanser saptanma oranı %31,3 olarak saptanmıştır.

Tablo 11. Biyopsi sonrasında tüm hastalarda gözlenen komplikasyonların oranları (%)

Gözlenen Komplikasyon	Gözlenme Yüzdesi (%)
Hematüri (işlem sonrası ve 1. gün)	51,9
Hematüri (2 günden uzun süren)	37,5
Rektal Kanama (işlem sonrası ve 1. gün)	55,2
Rektal Kanama (2 günden uzun süren)	7,5
Hematospermi	35,3
Üriner Sistem Enfeksiyonu	6,9
İdrar Yapamama	6,8

TARTIŞMA

Çalışmamızda kaudal blok, periprostatik blok ve periprostatik blok ile intrarektal lidokain jel kombinasyonu biyopsi sırasındaki ağrıyı azaltmada sadece intrarektal lidokain jel uygulanmasına göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur ($p<0,001$). Bu etkinin 30. dk'ya kadar devam ettiği gözlenmiştir ($p<0,001$). Fakat bu 3 grup arasında biyopsi sırasında ve 30. dk ağrı skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Prostat kanseri tanısı, prostat biyopsisi ya da prostatektomi sonucu elde edilen doku örneklerinin histopatolojik incelemesine dayanmaktadır [15]. Prostat biyopsisi 1930'lu yıllardan beri prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Önceleri parmak kılavuzluğunda transperineal uygulanmakta iken görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler paralelinde, 1989 yılından sonra Hodge ve ark.'nın (arkadaşlarının) tanımladığı şekilde TRUSG eşliğinde ve 6 kor sistematik biyopsi olarak uygulanmaya başlanmıştır [78]. De la Taille ve ark. 12 kor prostat biyopsisi alınması ile 6 kor biyopsiye göre daha çok kanser yakalanabildiğini bildirirken, bu sayının ilk biyopside daha da artırılmasının kanser saptanma oranlarını anlamlı oranda arttırmadığını bildirmişlerdir [68]. Bu nedenle günümüzde ilk kez biyopsi alınacak hastalarda TRUSG eşliğinde alınan 12 kor apikal ve lateral örnekleri içeren prostat biyopsisi altın standart yöntem olarak uygulanmaktadır [8, 65, 69].

Prostat biyopsisi ağırlı bir işlemdir. Prostat biyopsisi sırasında hastaların %65-90'ı rahatsızlık ve %30'u da şiddetli ağrı bildirmektedirler. Yapılan çalışmalar hastaların %19'unun anestezi kullanılmayan bir yöntem ile tekrar biyopsi yaptırmak istemediğini ortaya koymaktadır [11]. Prostat biyopsisi sırasında hissedilen ağrı psikolojik ve fizyolojik nedenlerden etkilenebilmektedir. Hastanın yaşı, prostat volümü, PSA seviyesi, öncesinde uygulanan lavman, daha önce biyopsi yapılmış olması, biyopsinin alındığı prostat bölümü (apex daha duyarlı), alınan kor sayısı ve kullanılan USG probunun yapısının ağrıyı etkileyebileceği bildirilmiştir [11, 79].

Giannari ve ark.'nın yaptığı, 280 hastanın dahil edildiği, anestezi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmanın alt grup analizinde araştırmacılar 65 yaş ve daha genç hastaların ağrıya daha duyarlı olduğunu saptamışlardır [80]. Cormio ve

ark.'nın 300 hasta ile yaptıkları perianal-intrarektal anestezi çeşitlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarında 5 gr %2.5 lidokain jel uyguladıkları hasta grubunda 65 yaş ve daha genç hastaların daha çok ağrı duydukları tespit edilmiştir. Babar Nazir'in yaptığı sistemik derlemede genç hastaların anal sfinkter tonüslerinin yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu ve bunun biyopsi sırasında daha çok ağrıya neden olduğu ifade edilmektedir [11]. Dell'atti ve ark. 248 hastayı içeren prostat biyopsisi alınan hastalarda ağrıyı yaş grubuna göre değerlendirdikleri prospektif randomize çalışmalarında >65 yaş grubunun daha düşük ağrı skoruna sahip olduklarını ortaya koymuşlardır [81]. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması $63,04 \pm 7,47$ yıl olup, yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,41$).

Giannarini ve ark. 49 ml'den büyük prostat hacmi olan hastalarda ağrının küçük prostat hacmine sahip olanlara göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir [80]. Luan ve ark.'nın periprostatik sinir bloğu yapılan hastalarda prostat boyutu ile ağrı arasındaki ilişkiyi 568 hasta ile değerlendirdikleri çalışmalarında, büyük prostat hacmine sahip hastalarda analjezinin daha etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır [82]. Lunacek ve ark.'nın 123 hasta ile yaptıkları prospektif randomize çift-kör çalışmada ve yukarıda bahsedilen Cormio ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise aynı ilişki gösterilememiştir [83, 84]. Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda ortalama prostat hacmi $64,66 \pm 27,5$ ml olarak saptandı. Gruplar arasında prostat hacmi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,98$).

Han ve Lee'nin yaptığı prospektif kohort çalışmasında prostat biyopsi sayısının artması ile biyopsi sırasında duyulan ağrı derecesinin arttığı saptanmıştır [85]. Bizim çalışmamızda yer alan hastalarda ortalama alınan kor sayısı $12,9 \pm 2,41$ adet olarak saptanmıştır. Gruplar arasında alınan prostat biyopsi kor sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,83$).

Çalışmamızda biyopsi alınan hastaların PSA değerleri yapılan analizde normal dağılım göstermemekte idi. PSA ortalaması 43,02 ng/ml iken, ortanca PSA değeri 7,37 ng/ml saptanmıştır. PSA dağılımının 2,7 ng/ml – 2035 ng/ml olması bu duruma yol açmıştır. Fakat gruplar arasında PSA dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,28$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %25'inde kabızlık şikayeti olduğu öğrenildi. Kabızlık açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,6).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %19,6'sında, asemptomatik olduğu öğrenilen eksternal hemoroid olduğu ve alınan anamnezde %1.9'unda ise internal hemoroid olduğu öğrenildi. Rektal hastalıkları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,254).

Horinaga ve ark.'nın 100 hastayı periprostatik blok ve kaudal blok grupları olarak 2 gruba ayırdıkları çalışmalarında anestezi sürelerini periprostatik uygulanan grupta 198,5 sn ve kaudal blok uygulanan grupta 594,5 sn olarak not etmişlerdir. Bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (p<0,0001). Biyopsi süresi açısından ise zamanı not etmemekle birlikte 2 grup arasında anlamlı fark olmadığını ifade etmişlerdir [86]. Kravchick ve ark. 114 hasta ile lokal anestezi yöntemlerini değerlendirdikleri, ortalama alınan biyopsi sayısının 11 kor olduğu çalışmadaki biyopsi süresini 11.45 ± 1.99 dk olarak saptamışlardır [87]. Bizim çalışmamızda, grup 2 ve grup 3'te uygulanan periprostatik blok yapılma süresi ortalama $4,09 \pm 1,6$ dk olarak saptanmıştır (grup 2 = $3,9 \pm 1,7$, grup 3 = $4,25 \pm 1,48$). Grup 4'te uygulanan anestezi süresi ise ortalama $7,38 \pm 2,9$ dk olarak saptanmıştır. Grup 2 ile grup 4 (p<0,001) ve grup 3 ile grup 4 (p<0,001) arasında anestezi yapılma süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Prostat biyopsi yapılma süresine bakıldığında tüm grup ortalaması $7,93 \pm 2,95$ (4 - 18) dk olarak saptanmış olup gruplar arasında biyopsi yapılma süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,47).

Literatürde periprostatik blok ile kaudal blok sırasında oluşan ağrıyı değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda VAS-1, grup 2'de $2,02 \pm 2,00$, grup 3'te $2,57 \pm 1,66$, grup 4'te ise $5,15 \pm 2,25$ olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan analizde (Bonferoni düzeltmesi yapılması nedeni ile istatistiksel anlamlı p değeri <0,017 olarak alınmıştır) grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmaz iken (p=0,054), grup 2 ile grup 4 arasında (p<0,001) ve grup 3 ile grup 4 arasında (p<0,001) istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmanın

sonucunda, kaudal blok yapılması sırasında hastaların daha fazla ağrı duydukları saptanmıştır.

Hastalar prostat biyopsisi sırasında ağrıyı 2 aşamada hissetmektedirler. Birincisi TRUSG probunun rektuma girişi ve hareketleri sırasında, ikincisi ise biyopsi iğnesinin prostat kapsülünü ve stromasını penetrasyonu sırasındadır [14]. Anorektal bölge somatik ve splanknik duyu sinirleri ile innerve olmaktadır. Dentat hattın üstü S3 ve S4 spinal segmentlerden çıkan splanknik sinirler tarafından innerve olmakta iken, dentat hattın altı ise somatik innervasyona sahiptir ve pudental sinirin inferior rektal dalları tarafından innerve olmaktadır. Prostat biyopsisi sırasında hissedilen ağrı ise prostatik kapsül ve stromadan kaynaklanmaktadır. Bu ağrının ana kaynağı prostatın posterolateralinde seyreden ve nörovasküler demete katılan kavernoöz sinirler olup, zengin otonomik innervasyon taşıyan pelvik plexus yolu ile torakolomber merkezlere iletilirler [11, 14]. Bizim çalışmamızda bu aşamalar sırası ile TRUSG probunun rektuma girişi ve hareketleri sırasında duyulan ağrı VAS-2 ve biyopsi iğnesinin prostata penetrasyonu ve biyopsinin alınması sırasında duyulan ağrı VAS-3 olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Rektal mukozanın yüksek ilaç absorpsiyon yeteneğine dayanarak prostat biyopsisi için ilk araştırılan yöntemlerden biri intrarektal lidokain jel uygulanmasıdır. Eski çalışmalarda her ne kadar periprostatik blok kadar etkili olduğu bildirilse de günümüzde etkinliği tartışılmaktadır [88, 89].

Günümüzde uluslararası kılavuzlar tarafından da önerilen lokal anestezi yöntemlerinden periprostatik bloğun, sadece prostatik aşamadaki ağrıya etki ettiği ve bu nedenle anorektal bölgeden kaynaklanan ağrıya etkisi olmadığı düşünülmektedir [14, 15]. Ötünçtemur ve ark.'nın 473 hasta ile yaptıkları çalışmada periprostatik sinir bloğunun biyopsi sırasındaki uyumu arttırdığı ve ağrı kontrolünde iyi bir tercih olduğunu fakat prob nedeni ile oluşan anorektal rahatsızlığa etkisi olmadığını saptamışlardır [90].

2016 yılında Yan ve ark. yaptıkları sistemik derleme ve meta-analiz çalışması ile IRLA'nın ağrı skorlarında azalmaya neden olduğunu fakat bunun istatistiksel olarak plasebo ve anestezisiz gruptan farklı olmadığını bildirmektedirler.

Periprostatik blok yapılan hastalarda ise biyopsi ağrı skorlarının anestezi grubuna ve IRLA yapılan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ortaya koymaktadırlar. Periprostatik blok ve periprostatik bloğa ek IRLA karşılaştırmasında ise kombine grupta prob hareketlerinde ve lokal anestezi sırasında saptanan ağrı skorları daha düşük bulunmasına karşın istatistiksel anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir [91]. 2017 yılında Yang ve ark. yaptıkları sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında IRLA'nın USG probu yerleştirilmesine bağlı ağrıyı ve lokal anestezi uygulanırken hissedilecek olan ağrıyı azaltabileceği sonucuna varmışlardır. Periprostatik bloğun prostat biyopsisi sırasında oluşan ağrıda IRLA'ya karşı üstün olduğunu savunmuşlardır [61]. Bizim çalışmamızda da VAS-2 açısından grup 1 - 2 arasında ve grup 1 - 3 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,14$, $p=0,13$). VAS-3 açısından değerlendirildiğinde, grup 1'e ait VAS değerlerinin grup 2 ve grup 3'ten daha yüksek olduğu ve hem grup 1 - 2 arasında hem de grup 1 - 3 arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Bizim çalışmamızda IRLA uygulanmasının rektal prob yerleştirilmesi açısından ek bir fayda sağlamadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Kontrol grubumuz olmadığı için IRLA'nın biyopsi sırasındaki ağrıya etkisi açısından yorum yapılamamakla birlikte etkinliğinin periprostatik blok ve kombine gruba göre daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

İntrarektal lidokain jel yanında lidokain sprej ve lidokain + prilokain krem karışımı da araştırma konusu olmuştur. De Maria ve ark.'nın 2006 yılında 5gr lidokain-prilokain krem karışımı (EMLA) ile yaptıkları çalışmada, anorektal hassasiyeti bulunan hastalarda EMLA kremin biyopsi sırasındaki ağrı skorlarında azalma sağladığı saptanmıştır [72]. Giannarini ve ark.'nın lidokain-prilokain krem, periprostatik blok ve bu iki yöntemin kombine kullanımını inceledikleri çalışmalarında lidokain-prilokain kremin anorektal hassasiyet ve prostat kapsülüne giriş sırasında oluşan ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir [80]. Giuseppina ve ark.'nın 2016 yılında lidokain-prilokain krem, lidokain sprej ve lidokain jel'in etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmasında, lidokain prilokain kremin proba bağlı ağrıda lidokain jele üstün olduğu, biyopsi sırasındaki ağrıda ise lidokain jelin daha üstün olduğu saptanmıştır. Lidokain sprejin ise proba bağlı ağrıda prilokain-lidokain krem ile aynı etkide, biyopsi sırasındaki ağrıda ise lidokain jel ile aynı etkide olduğu saptanmıştır

[92]. 2017 yılında Valdez ve ark.'nın periprostatik bloğa ek kontrol grubu ve 3 farklı anesteziyi değerlendirdikleri çalışmada lidokain jelin ek katkı sağlamadığı fakat prilokain-lidokain kremin proba bağlı oluşan ağrıyı anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır [14]. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki lidokain-prilokain krem sadece lidokain jel uygulanmasına göre daha fazla umut vaat etmektedir. Fakat bu konuda daha çok araştırmaya gereksinim olduğu gözlenmektedir.

İnal ve ark.'nın 2007 yılında 159 hasta ile yaptıkları çalışmada IRLA'ya ek periprostatik sinir bloğu yapılan hastalarda hem IRLA hem de periprostatik sinir bloğu ile karşılaştırıldığında, hem rektal probun yerleştirilmesi ve hem de biyopsi alınması sırasındaki ağrıda anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır [93]. İsmail MA ve ark.'nın 163 hasta ile periprostatik sinir bloğu ve IRLA'ya ek periprostatik sinir bloğunu karşılaştırdıkları çalışmada, kombine grubun lokal anestezi sırasında, USG probunun yerleştirilmesi sırasında ve biyopsi kolları alınması sırasında ağrı skorlarında istatistiksel anlamlı olarak düşük skorlara sahip olduğu saptanmıştır [94]. Szlauer ve ark.'nın 2010 yılında yaptıkları çalışmada ise ağrı skorları açısından periprostatik blok ile IRLA'ya ek periprostatik sinir bloğu arasında anlamlı fark saptanmamıştır [79]. Bizim çalışmamızda da VAS-2 ve VAS-3 açısından grup 2 - 3 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,80$, $p=0,86$). IRLA'nın etkinliğinin olmadığı ile ilgili yayınların çıktığı günümüzde bizim çalışmamız da IRLA'nın ağrı açısından periprostatik bloğa ek fayda sağlamadığını destekler niteliktedir.

Bir epidural anestezi şekli olan kaudal blok sakral ve lomber sinirler ile innerve olan alanların cerrahi tedavisinde etkili şekilde kullanılabilir. Yetişkinlerde özellikle anal cerrahide, hemoroidektomide, anal dilatasyonda, vulva ve vajina ile ilgili girişimlerde, skrotum derisi ve penis cerrahisinde kullanılmaktadır [95]. Prostat biyopsisinde de kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur [86]. Kaudal blok anal sfinkterde de gevşeme sağlayarak işlemin daha kolay yapılmasını sağlamaktadır [96, 97]. Ikuero ve ark. prostat biyopsisinde kaudal bloğu değerlendirdikleri çalışmalarında kaudal blok uygulanan hastalarda ağrı skalası değerini $1,49 \pm 1,93$, uygulanmayan grupta $8,02 \pm 1,79$ olarak saptamış ve kaudal bloğun etkili olduğu sonucuna varmışlardır [97]. Cesur ve ark. 2010 yılında IRLA

ile kaudal bloğu karşılaştırmış ve kaudal blok uygulanan grupta anal sfinkter tonusunun anlamlı derecede daha az olduğunu ve kaudal bloğun USG probunun yerleştirilmesi, prob manevraları ve biyopsi kolları alınması sırasındaki VAS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma sağladığını saptamışlardır [98]. Horinaga ve ark. 2006 yılında kaudal blok ile periprostatik bloğu karşılaştırdıkları çalışmalarında periprostatik bloğun kaudal bloğa göre ağrıyı kontrol etme açısından üstün olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada kaudal blok için kullanılan 10ml %1 lidokain kullanarak uyguladıkları lokal anestezi dozunun yetersiz olduğu özeleştirisinde bulunmuşlardır [86]. Bizim çalışmamızda grup 1'den grup 4'e doğru gidildikçe anal tonüs açısından çok gevşek tonüse sahip hasta oranında artış gözlenmektedir. Fakat hastaların anal tonüsleri arasında istatistiksel anlamlı fark sadece IRLA ile kaudal blok arasında saptanmıştır ($p<0,001$). Kaudal bloğun rektal tonüsü gevşettiği çalışmalar ile gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki anlamlı çıkmayan sonucun anal tonüsü subjektif bir yöntem ile değerlendirmemizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kaudal blok uygulanan hastalarda ağrı skorları değerlendirildiğinde VAS-2 ve VAS-3 açısından sadece grup 1 ile aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Kaudal blok, periprostatik blok ve IRLA'ya ek periprostatik blok uygulanması ağrıyı azaltmada benzer etkiye sahip olmakla birlikte bu etki IRLA'nın sağladığından üstün bulunmuştur.

İzol ve ark. 2012 yılında 100 hastayı kontrol, periprostatik blok, IRLA ve sedoanaljezi olarak 4 gruba ayırdıkları çalışmalarında işlem sonrası 1. saatte VAS skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır [99]. Jindal ve ark.'nın hastaları IRLA, IRLA + periprostatik blok ve IRLA + pelvik pleksus bloğu gruplarına ayırdıkları randomize çift kör çalışmalarında ise hastaların 30. dakika VAS değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde VAS-4 açısından grup 1 ile diğer tüm gruplar arasındaki VAS-3 te gözlenen istatistiksel anlamlı fark devam ederken (her birinin değeri $p<0,001$) grup 2 – 3 - 4 kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. VAS-5 açısından istatistiksel anlamlı fark sadece grup 1 – 4 arasında saptanmıştır ($p=0,002$). VAS-6 açısından ise gruplar

arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,197$). Bu çalışmada yapılan etkili anestezinin etkisinin en az işlem sonrası 30. dakikaya kadar daha devam ettiği sonucuna varılmaktadır.

İzol ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontrol grubu, IRLA ve periprostatik blok arasında komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır [99]. Sataa ve ark.'nın yaptığı çalışmada da anestezi verilmeyen grup, IRLA ve periprostatik blok arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır [100]. İnal ve ark.'nın çalışmasında ise 159 hasta kontrol, periprostatik blok, pudental blok, IRLA, IRLA + periprostatik blok olarak 5 gruba ayrılmış ve gözlenen komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [93]. Cesur ve ark.'nın 100 hasta ile kaudal bloğun etkinliğini IRLA'ya karşı değerlendirdikleri çalışmalarında, 2 grup arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamışlardır [98].

Biz çalışmamızda komplikasyonları Klavien-Dindo sınıflamasına göre sınıfladık. İşlem sonrası ve 1. gün karşılaşılan komplikasyonları erken, daha sonra oluşan komplikasyonları geç komplikasyon olarak sınıflandırdık. Erken komplikasyonlara baktığımızda minimal hematüri, üretroraji, rektal kanama, hematospermi, işlem sonrasında müdahale gerektirmeden düzelen hipotansiyon ve hipoglisemi gibi Klavien 1-2 komplikasyonları hastaların %81.3'ünde gözlemledik. 3 hastada (%1,9) Klavien 3a komplikasyon gözlendi. Bunlardan 1 tanesi grup 3 içerisinde idi. Hasta işlemden 1 gün sonra globa girdiğini ve foley takılmadan önce de kısa süreli bilinç kaybı yaşadığını ifade etmekteydi. Foley takılmasını takiben hasta normale döndüğünü ifade etti. Grup 4'te 1 hasta globa girmiş ve üretra darlığı olması nedeni ile foley takılamamıştır. Hastanın mesane drenajı perkütan sistostomi ile sağlanmıştır. Yine grup 4'e dahil olan 1 hasta işlemden hemen sonra ayağının üzerine basmaya çalışmış ve motor blok oluşması nedeni ile sol ayak 5. metatarsalinde kırık oluşmuştur. Alçı yapılarak hasta tedavi edilmiştir. Grup 4'e dahil olan 1 hastada da işlem sonrasında aritmi tespit edildi ve 1 gün yatırılarak takip edildi. Kardiyolojiye danışılarak medikal tedavi uygulandı. Bizim çalışmamızda gözlenen Klavien 3a komplikasyonların daha çok grup 4'te gözlenmesine rağmen, yapılan istatistiksel analizde erken komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,34$).

Geç dönem komplikasyonlara bakıldığında hastaların % 19,4'ünde geç dönem komplikasyonlar gözlenmiştir. Bu oranın %16,9'unu Klavien 1-2 komplikasyonlar oluşturmaktadı. Grup 1'e dahil olan 1 hasta 8. günde gross hematüri nedeni ile başvurdu ve patoloji sonucu benign olarak saptanan hastaya transvezikal prostatektomi operasyonu uygulandı. Grup 1'e dahil olan 1 hasta ürosepsis nedeni ile yatırılarak 3 gün yoğun bakım şartlarında takip edildi. Grup 2'ye dahil olan 1 hasta 20. günde globa girmesi nedeni ile foley takıldı. Grup 4'e dahil olan 1 hasta da 1 hafta süren hematüri nedeni ile başvurmuş ve foley takılarak irrigasyon edildikten sonra foley çekilerek takip edilmiştir. Geç komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,4$).

Pinkhasoy ve ark.'nın prostat biyopsisi yapılan 1000 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında kanser saptanma oranını %35,5 olarak saptamışlardır [77]. Gan ve arkadaşları 177 hastayı periprostatik blok yaparak ve kontrol grubu olarak anestezi vermeden gruplandırdıkları çalışmalarında kanser saptanma oranını %33,3 olarak saptamışlardır [66]. Bizim çalışmamızda da kanser saptanma oranı Pinkhasoy ve Gan'ın çalışmalarına yakın olarak %31,3 saptanmıştır. Temiz ve ark. 2015 yılında 422 hasta ile IRLA ve periprostatik blok arasında kanser saptanma oranlarını karşılaştırmışlardır. 2 grup arasında periprostatik blok lehine istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kanser saptadıklarını bildirmişlerdir (%19,8 - %25,4 , $p=0,001$). Fakat çalışmalarındaki kanser saptanma oranının düşüklüğü dikkat çekmektedir [101]. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,57$).

SONUÇ

TRUSG eşliğinde alınan prostat biyopsisi halen prostat kanseri tanısında altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır. TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi ağırlı bir işlemdir ve ağrıyı azaltmayı amaçlayan ideal anestetik yöntem halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda IRLA'nın proba bağı ağrıyı azaltmada, lokal anestezi uygulanması sırasındaki ağrıyı azaltmada ve biyopsi sırasındaki ağrıyı azaltmada yetersiz olduğu saptanmıştır. Periprostatik bloğa eklenmesi de işleme ek bir fayda sağlamamaktadır.

Periprostatik blok daha hızlı uygulanabilen ve pratik bir anestezi yöntemidir. Anestezi yapılması sırasında hastalarda ciddi ağrıya neden olmamaktadır. USG probuna bağı ağrıda IRLA'dan daha üstün olmasa da biyopsi işleminde IRLA'dan daha etkin, diğer yöntemler ile benzer etkinliğe sahiptir. Bu açıdan bakıldığında 4 grup içerisinde rutin pratikte en ideal lokal anestezi yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Kaudal blok istatistiksel anlamlı olmasa da rektal sfinkteri daha fazla gevşeterek anorektal hassasiyeti olan hastalarda periprostatik bloğa alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Kaudal bloğun anestezi sırasında periprostatik bloğa göre daha çok ağrıya neden olduğu, hastaların işlem sonrasında bir süre yatırılarak takip edilmesi gerektiği ve hastalarda gelişebilecek motor blok açısından dikkatli olunması gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Humphrey, P.A., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours*. European Urology, 2016(70(1)): p. 106-119.
2. Coşkun Bakar, Sibel Oymak, and I. Maral, *Turkey's Epidemiological and Demographic Transitions: 1931-2013*. Balkan Med J 2017(34): p. 323-34.
3. Barış Esen and E. Süer, *Prostat kanseri etyoloji, risk faktörleri* in *Güncel Üroloji* M. Önder Yaman, Ateş Kadioğlu, and Ali İhsan Taşçı, Editors. 2018, Türk Üroloji Derneği p. 609-14.
4. Mustafa Kadıhasanoğlu and M. Kendirci, *Benign prostat hiperplazisinde etiyoloji, doğal seyir ve tanı*, in *Güncel Üroloji 2. baskı*, M. Önder Yaman, Ateş Kadioğlu, and Ali İhsan Taşçı, Editors. 2018, Türk Üroloji Derneği. p. 463-80.
5. *Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015*. Ankara 2018: p. P:43
6. Humphrey P.A. and Schüz J *Cancer of the male reproductive organs. World Cancer Report 2014. Published by the International Agency for Research on Cancer*. Lyon, France 2014: p. p:453-5.
7. Michael J. Barry and L.H. Simmons, *Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection*. Med Clin North Am., 2017(101(4)): p. p:787-806.
8. Pedro Marinho Lopes, et al., *The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions*. Radiol Bras., 2015(Jan/Fev;48(1)): p. 7–11.
9. Giovanna A. Giannico and O. Hameed, *Evaluation of Prostate Needle Biopsies*. Adv Exp Med Biol, 2018(1096): p. 69-86.
10. W. Mohammed, et al., *Six-core versus twelve-core prostate biopsy: a retrospective study comparing accuracy, oncological outcomes and safety*. Ir J Med Sci, 2016(185(1)): p. 219-23.
11. Babar Nazir, *Pain during Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy and the Role of Periprostatic Nerve Block: What Radiologists Should Know*. Korean Journal of Radiology, 2014(15(5)): p. 543-553.
12. Mark S. Litwin and Hung-Jui Tan, *The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review*. Jama, 2017(27;317(24)): p. P:2532-2542.
13. Homayoun Zargar, et al., *Topical diltiazem before transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a randomized controlled trial*. ANZ J Surg, 2015: p. 430-32.
14. ValdezFlores, R.A., et al., *Prospective comparison among three intrarectal anesthetic treatments combined with periprostatic nerve block during transrectal ultrasonographyguided prostate biopsy*. World Journal of Urology, 2017. **36(2)**: p. 193-199.
15. Mottet N, et al., *EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018*. 2018.

16. CENK GURBUZ, et al., *Visual pain score during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy using no anaesthesia or three different types of local anaesthetic application*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2010(44): p. 212-216.
17. Shopiro, E. and H. Huang, *Prostatik gelişimin temel bilimi*, in *Kelalis-King- Belman Pediatrik Üroloji* M. Kilciler and M. Dayanç, Editors. 2013. p. 677-86.
18. Tanagho, E.A. and H.T. Nguyen, *Ürogenital Sistemin Embriyolojisi*, in *Smith Genel Üroloji* G. Kazancı, Editor. 2009, Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul. p. 17-29.
19. Park, J.M., *Ürogenital Sistemin Normal Gelişimi*, in *Campbell-Walsh Üroloji* Ö. Yaman, Editor. 2014, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. p. 2975-3001.
20. Baydınç, Y.C. and A. Beytur, *Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı*, in *Temel Üroloji* K. Anafarta, N. Arıkan, and Y. Bedük, Editors. 2011, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. p. 1-20.
21. Berman, D.M., R. Rodriguez, and R.W. Veltri, *Gelişme, Moleküler Biyoloji ve Prostat Fizyolojisi*, in *Campbell-Walsh Üroloji*, Ö. Yaman, Editor. 2014. p. 2533-68.
22. Şirin, H. and M. Kendirci, *BPH/LUTS ve Cinsel İşlev Bozuklukları*, in *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı* S. Resim and A. Kadioğlu, Editors. 2016: istanbul. p. 325-46.
23. Chung, B.I., G. Sommer, and J.D. Brooks, *Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi*, in *Campbell-Walsh Üroloji* 2014, Güneş Tıp Kitabevi. p. 33-70.
24. Kyueun Lee, Dimitri M. Drekonja, and Eva A. Enns, *Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis Strategies for Transrectal Prostate Biopsy in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance*. Value Health, 2018(21(3)): p. 310-17.
25. William Tabayoyong and Robert Abouassaly, *Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy*. Surg Clin North Am., 2015(95(5)): p. 1023-39.
26. Zorlu F. , *Üroonkoloji Derneği Adına. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK)*.
27. Bozkurt, A. and E. Hirik, *Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri*, in *Üroonkoloji El Kitabı*, S. Erturhan and Y. Akın, Editors. 2018, Türk Üroloji Derneği. p. 207-13.
28. Vito Cucchiara , et al., *Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making*. European Urology, 2018(73(4)): p. 572-82.
29. Abouassaly, R., et al., *Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Hastalığın Önlenmesi*, in *Campbell-Walsh Üroloji* Ö. Yaman, Editor. 2014, Güneş Tıp Kitabevi. p. 2704-25.
30. Giri, V.N. and J. Beebe-Dimmer, *Familial Prostate Cancer*. Seminars in Oncology, 2016(43(5)): p. 560-65.
31. Baltacı, S. and İ. Gökçe, *Ürogenital Tümörler*, in *Temel Üroloji* K. Anafarta, N. Arıkan, and Y. Bedük, Editors. 2011, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 792-820.
32. Rahmi Gökhan Ekin and F. Zorlu, *Türkiye verilerine göre prostat kanseri taranmalı mı?* Üroonkoloji Bülteni, 2013. **12**(2): p. p:71-75.

33. Akdeniz, C.B. and O. Üçer, *Prostat Kanseri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşamaları*, in *Üroonkoloji El Kitabı*, S. Erturhan and Y. Akın, Editors. 2018. p. 215-23.
34. Kucur, M., et al., *Selective Low Dose Spinal Anesthesia for Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective and Randomized Study*. Journal of Endourology, 2015(29(12)): p. 1412-7.
35. Michael J. Mathers, S.D., Herbert Sperling, Stephan Roth, *Hemospermia: a Symptom With Many Possible Causes*. Deutsches Ärzteblatt International 217(114): p. 186-91.
36. Barrett-Campbella, O., I. Petkovskac, and S.F. Slovin, *Malignant priapism in metastatic prostate cancer: A late event occurring early*. Urology Case Reports, 2018(19): p. 1-3.
37. Epstein, J.I., *Prostat Tümörlerinin Patolojisi*, in *Campbell-Walsh Üroloji* Ö. Yaman, Editor. 2014. p. 2726-34.
38. Taştekin, E. and N. Sarıkaş, *Prostat Kanseri Patolojisi*. Türkiye Klinikleri Journal Urology-Special Topics, 2014(7(4)): p. 23-34.
39. Lars Egevad, et al., *Contemporary prognostic indicators for prostate cancer incorporating International Society of Urological Pathology recommendations*. 2018. **50**(1).
40. William J. Catalona, et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med 1991(324): p. 1156-1161.
41. William J. Catalona, Deborah S. Smith, and T.L. Ratliff, *Detection of Organ-Confined Prostate Cancer Is Increased Through Prostate-Specific Antigen-Based Screening*. Jama, 1993(270(8)): p. 948-954.
42. Elisabeth Eckersberger, et al., *Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials*. Rev Urol, 2009(11(3)): p. 127-133.
43. Kai Zhang, Chris H. Bangma, and M.J. Roobol, *Prostate cancer screening in Europe and Asia*. Asian Journal of Urology, 2016(4(2)): p. 86-95.
44. Fritz H Schröder, et al., *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet, 2014(384): p. 2027–35.
45. Paul F. Pinsky, et al., *Extended Mortality Results for Prostate Cancer Screening in the PLCO Trial with Median 15 Years Follow-up*. Cancer, 2017(123(4)): p. 592–599.
46. James, L.J., et al., *Men's perspectives of prostate cancer screening: A systematic review of qualitative studies*. PLoS One, 2017(12(11)).
47. Leen Naji, et al., *Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Annals Of Family Medicine, 2018. **16**(2): p. 149-154.
48. Osamu Ukimura, et al., *Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care*. European Urology, 2012(63): p. 214-230.
49. Sivaraman, A. and K.R.S. Bhat, *Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective*. Indian J Surg Oncology, 2017(8(2)): p. 160-168.
50. Getzenberg, R.H. and A.W. Partin, *Prostat Kanseri Tümör Belirteçleri*, in *Campbell-Walsh Üroloji* Ö. Yaman, Editor. 2014, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 2748.

51. Şenel, Ç. and A. Tuncel, *Prostat kanseri belirteçleri*. Türkiye Klinikleri Journal Urology-Special Topics, 2017(10(2)): p. 93-101.
52. Joseph C. Presti, et al., *Prostat Neoplazileri in Smith Genel Üroloji* G. Kazancı, Editor. 2009, Nobel Tıp Kitabevi. p. 348-74.
53. Kutlu, Ö. and İ.T. Köksal, *PSA Etkinliğini Artırıcı Çabalar: PSA Dansitesi, PSA Hızı, Yaşa Özgü PSA, Serbest ve Kompleks PSA*. Türk Üroloji Seminerleri, 2012(3): p. 55-60.
54. Xavier Filella, et al., *Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer*. Pharmgenomics Pers Med, 2018(11): p. 83-94.
55. K. Kent Chevli, et al., *Urinary PCA3 as a Predictor of Prostate Cancer in a Cohort of 3,073 Men Undergoing Initial Prostate Biopsy*. The Journal of Urology, 2014. **191**: p. 1743-48.
56. Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, and M.U. Mungan, *Prostat Biyopsi 2014: TRUS, MRG/TRUS Füzyon? Transrektal? Transperineal?* Üroonkoloji Bülteni, 201(14): p. 128-135.
57. Trabulsi, E.J., E.J. Halpern, and L.G. Gomella, *Ultrasonografi ve Prostat Biyopsisi in Campbell-Walsh Üroloji*, Ö. Yaman, Editor. 2014.
58. Bakır, B., et al., *Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görtüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Klavuzu*. 2018: Türk Üroloji Derneği
59. Lovegrove, C.E., et al., *Prostate imaging features that indicate benign or malignant pathology on biopsy*. Translational Andrology and Urology, 2018(7(4)): p. 420-435.
60. Sen, H., et al., *Combination of Tramadol and Lidocaine for Pain Control During Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: A Randomized Double-blinded Study*. Urology, 2015.
61. Yang, Y., et al., *The Efficiency and Safety of Intrarectal Topical Anesthesia for Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Urologia Internationalis, 2017(99(4)): p. p:373-383.
62. Ploussard, G., et al., *Approaches for Initial Prostate Biopsy and Antibiotic Prophylaxis*. European Urology Focus, 2015: p. 109-116.
63. Bob Djavan and M. Margreiter, *Biopsy standards for detection of prostate cancer*. World J Urol, 2007(25): p. 11-17.
64. Shima Shahyada, d. Seyed Hassan Saadatb, and S.-M. Hosseini-Zijoudc, *The Clinical Efficacy of Prostate Cancer Screening in Worldwide and Iran: Narrative Review*. World J Oncol., 2018(9(1)): p. 5-12.
65. Mark R. Quinlan, Damien Bolton, and R.G. Casey, *The management of rectal bleeding following transrectal prostate biopsy: A review of the current literature*. Can Urol Assoc J, 2018(12(3)): p. 46-53.
66. Valerie HL Gan, et al., *Does Periprostatic Block Increase the Transrectal Ultrasound (TRUS) Biopsy Sepsis Rate in Men with Elevated PSA?* Ann Acad Med Sing, 2013(42): p. 168-72.
67. Klaus Eichler, et al., *Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review*. The Journal of Urology, 2006. **175**: p. 1605-1612.

68. Taille, d.l., et al., *Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate*. *Urology*, 2003(61(6)): p. 1181-6.
69. Bjurlin, M.A., J.S. Wysock, and S.S. Taneja, *Optimization of Prostate Biopsy: Review of Technique and Complications*. *Urol Clin North Am.*, 2014(41(2)): p. 299–313.
70. M, A., Rajeev TP, and G. NP., *Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study*. *British Journal of Urology*, 2000(85(6)): p. 682-5.
71. Halpern, J.A., et al., *Indications, Utilization, and Complications Following Prostate Biopsy: a New York State Analysis*. *The Journal of Urology*, 2016(197(4)): p. 1020-25.
72. Maurizio De Maria, et al., *Lidocaine–Prilocaine Administration during Transrectal Ultrasound-Guided Prostatic Biopsy: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Journal Of Endourology*, 2006(20(7)): p. 525-9.
73. P. Allard a, et al., *Use of Eductyl(®) suppository for rectal preparation before prostate biopsy: an observational survey*. *Progrès en urologie*, 2012(22(3)): p. 166-71.
74. Tarun Jindal, et al., *Transrectal ultrasonography (TRUS)-guided pelvic plexus block to reduce pain during prostate biopsy: a randomised controlled trial*. *British Journal of Urology International*, 2015(115): p. 892–896.
75. Lee, C. and H.H. Woo, *Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy -- a systematic review*. *British Journal of Urology*, 2014. **113**(2): p. 48-56.
76. Sean Huang, et al., *Penthrox alone versus Penthrox plus periprostatic infiltration of local analgesia for analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy*. *ANZ J Surg*, 2016(86(3)): p. 139-42.
77. G. Igor Pinkhasov , et al., *Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits – experience from 1000 consecutive cases*. *British Journal of Urology International*, 2012(110(3)): p. 369-74.
78. Adnan Şahin, et al., *Three different anesthesia techniques for a comfortable prostate biopsy*. *Urology Annals*, 2015(7(4)): p. 339-344.
79. Szlauer, R., L. Paras, and K.G. Fink, *Addition of Lidocaine Suppositories to Periprostatic Nerve Block Enhances Pain Control in Prostate Biopsies: A Placebo-Controlled Randomized Trial*. *Urologia Internationalis*, 2010(84(4)): p. 413-7.
80. Gianluca Giannarini, et al., *Combination of Perianal-Intrarectal Lidocaine-Prilocaine Cream and Periprostatic Nerve Block for Pain Control During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Randomized, Controlled Trial*. *The Journal of Urology*, 2009. **181**: p. 585-593.
81. Dell’Atti, L., P.A. Borea, and G.R. Russo, *Age: “a natural anesthetic” in pain perception during the transrectal ultrasound-guided prostate biopsy procedure*. *Urologia*, 2011. **78**(4): p. 257-261.
82. Luan Y, et al., *Effect of prostate volume on the peripheral nerve block anesthesia in prostate biopsy*. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2016. **54**(8): p. 632-6.

83. Luigi Cormio, P.D.a., et al., *Combination of Perianal-Intrarectal Lidocaine-Prilocaine Cream and Periprostatic Nerve Block for Pain Control During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Randomized, Controlled Trial*. *Urologic Oncology*, 2010: p. 68-73.
84. Andreas Lunacek, et al., *Combination of lidocaine suppository and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy: A prospective randomized trial*. *International Journal of Urology*, 2014(21): p. 1126-1130.
85. Han, K. and K. Lee, *Factors influencing pain during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy*. 2008(11): p. 139-142.
86. Minoru Horinaga, Jun Nakashima, And T. Nakanoma, *Efficacy Compared Between Caudal Block And Periprostatic Local Anesthesia For Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Needle Biopsy*. *Urology*, 2006(68(2)): p. 348-51.
87. Sergey Kravchick, Et Al., *Comparison Of Different Local Anesthesia Techniques During Trus-Guided Biopsies: A Prospective Pilot Study*. *Urology*, 2005(65(1)): p. 109-13.
88. İlker Seçkiner and Ö. Bayrak, *Trus eşliğinde prostat biyopsisinde ağrı kontrolünde son durum*. *Üroonkoloji Bülteni*, 2012(11(2)): p. 108-13.
89. BRIAN N. STIRLING, et al., *Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies*. *Urology*, 2002(60(1)): p. 89-92.
90. Otunctemur, A., et al., *The effectivity of periprostatic nerve blockade for the pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2013(85(2)): p. 69-72.
91. Yan, P., et al., *Local anesthesia for pain control during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of Pain Research*, 2016(11;9): p. 787-796.
92. Giuseppina Anastasi, et al., *Transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy: Three different types of local anesthesia*. *Arch Ital Urol Androl*, 2016(88(4)): p. 308-10.
93. Inal, G., et al., *Comparison of four different anesthesia methods for relief of all pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy*. *Int Urol Nephrol*, 2008(40(2)): p. 335-9.
94. Ismail MA, et al., *Comparison Of Pain Control During Trus Guided Biopsies Between Basal Peri-Prostatic Local Infiltration Anesthesia Versus Combined Topical Anal Lignocaine Ointment And Local Infiltration Anesthesia*. 2015(45(2)): p. 285-9.
95. Yapanoğlu*, T., Et Al., *Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisinde %0.1 Bupivakainle Yapılan Kaudal Anestezinin Etkinliği Ve Güvenilirliği*. 2006(32(3)): p. 411-16.
96. Shon, Y.-J., et al., *Comparison of saddle, lumbar epidural and caudal blocks on anal sphincter tone: A prospective, randomized study*. *Journal of International Medical Research*, 2016. **44**(5): p. 061–1071.
97. Ikuerowo, S.O., et al., *Caudal block anesthesia for transrectal prostate biopsy*. *Int Urol Nephrol*, 2010(42): p. 19-22.

98. Cesur, M., et al., *Caudal analgesia for prostate biopsy*. Acta Anaesthesiol Scand, 2010(54): p. 557–561.
99. Volkan Izol, et al., *Three different techniques for administering analgesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a comparative study*. Int Braz J Urol, 2012(38(1)): p. 122-28.
100. S, S., et al., *Local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: apical periprostatic nerve block versus endorectal lidocaine gel. A randomized controlled trial of 100 patients*. Tunis Med, 2010(88(4)): p. 217-22.
101. Temiz, M.Z., et al., *Local anesthesia type affects cancer detection rate in transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. Int Braz J Urol, 2015(41): p. 859-63.



EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde kaudal blok ile intrarektal lokal anesteziye ek periprostatik sinir bloğunun karşılaştırılması-prospektif randomize çalışma		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.09.2017	1
	OLGU RAPOR FORMU		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	SİGORTA		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	Tarih: 06.10.2017	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		
	ILAN		
	YILLIK BİLDİRİM		
	SONUÇ RAPORU		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1569/2017	Tarih: 11.10.2017	
Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Numune SUAM Üroloji Kliniği'nden Doç.Dr.Cüneyt Özden sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Şahin Paşalı'nın tezi olan "Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde kaudal blok ile intrarektal lokal anesteziye ek periprostatik sinir bloğunun karşılaştırılması-prospektif randomize çalışma" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

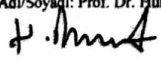
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Özlem EVREN KEMER	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde kaudal blok ile intrarektal lokal anesteziye ek periprostatik sinir bloğunun karşılaştırılması-prospektif randomize çalışma							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-							
Doç. Dr. Tanju TUTUNCU	Genel Cerrahi	SBU Ankara Numune SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	RAPORLU
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBU Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Şeniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBU Ankara Numune SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: 

EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Şahin PAŞALI
Telefon:	0507 764 4207
E-Posta:	sahinpasali@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Üroloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	18.12.2013
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doçent Doktor Cüneyt ÖZDEN
Telefon:	0530 460 4193
E-Posta:	cuneytozden@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisinde Kaudal Blok İle İntrarektal Lokal Anesteziye Ek Periprostatik Sinir Bloğunun Karşılaştırılması - Prospektif Randomize Çalışma
2-Araştırma sorusu: TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi alınırken ağrıyı azaltmak için uygulanan 4 yöntem olan İntrarektal Lokal Anestezi, Periprostatik Blok, İntrarektal Lokal Anesteziye ek Periprostatik Blok ve Kaudal Blok yöntemleri arasında probun rektuma yerleştirilmesinde ve anal kanalda manipülasyonu ve prostat biyopsisi alınması sırasındaki ağrıyı azaltmada yöntemlerin birbirlerine üstünlüğü var mı? En uygun yöntem hangisi?
3-Araştırmanın amacı: TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi ağırlı bir işlemdir. Anestezisiz yapıldığında hastaların %20-65'inde orta-ciddi ağrıya neden olmaktadır. Ağrı ve rahatsızlık hissi hasta-hekim uyumunu bozduğundan doğru yerden ve yeterli sayıda biyopsi alınmasına engel olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda TRUS eşliğinde prostat biyopsi işlemi sırasında ağrının TRUSG probunun anal kanala yerleştirilmesi, probun prostatın görüntülenmesi amacıyla rektum içinde hareket ettirilmesi ve prostat biyopsisi esnasında olmak üzere 3 aşamada oluşabileceği tespit edilmiştir. periprostatik bloğun en etkili yöntem olduğu bildirilmektedir. Fakat periprostatik bloğun probun yerleştirilmesi sırasında oluşacak rahatsızlığı gidermede yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Kaudal blok ile anal sfinkter gevşekliği sağlanması probun anal kanalda daha kolay manipülasyonuna imkan sağlamaktadır. Bu çalışmada TRUSG eşliğinde prostat biyopsisinde kaudal blok ile İRLA'ya ek PPB'nin etkinliği değerlendirilmesi planlanmıştır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Transrektal USG olarak Hitachi EUB-400 marka cihaz ve 6,5 MHz biplan transrektal prob

<p>kullanılacak Prostat iğnesi olarak 18g 25cm iğne kullanılacak İntrarektal Lokal Anestezi için %2lik lidokain jel 10cc kullanılacak Periprostatik Blok için 22g 25cm Chiba iğnesi ve %1 lidokain HCL 5ml her iki taraf için uygulanacak Kaudal blok için 22g 90mm anestezi iğnesi ve 20ml'lik enjektöre 20mg/ml %2lik 5ml ampülden 3 adet kullanılacak ve 5ml %0,9 izotonik Na eklenecek.</p> <p>Çalışmaya üroloji polikliniğine başvuran ve prostat kanseri ön tanısı ile prostat biyopsi işlemi planlanan 160 hasta dahil edilecektir. Psa>4ng/ml yüksek olarak kabul edilecektir.</p>
<p>5-Dahiletme ve hariç tutma kriterleri:</p> <p>Dahil etme kriterleri: Üroloji polikliniğine başvuran ve prostat kanseri ön tanısı ile prostat biyopsi işlemi planlanan hastalar. Psa>4ng/ml olan hastalar Parmakla rektal muayenede prostatta nodül, sertlik ve fiksasyon saptanan hastalar</p> <p>Hariç tutma kriterleri: Belirgin koagülopatisi olan hastalar Şiddetli immüsupresyonu olan hastalar Akut prostatit düşünülen hastalar Son 6 hafta içerisinde geçirilmiş bakteriyel prostatiti olan hastalar Rektum tümörü olduğu bilinen hastalar Ağrılı anorektal hastalığı olan hastalar Son 1 hafta içerisinde antikoagülan ve antiagregan kullandığı bilinen hastalar</p>
<p>6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:</p> <p>Bağımlı değişken: kullanılan anestezi yöntemi(ırla, periprostatik blok, ırla+periprostatik blok, kaudal blok) Bağımsız değişken: ağrı</p>
<p>7-Araştırmanın türü ve tasarımı:</p> <p>Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, tek merkezli bir karşılaştırma çalışmasıdır.</p> <p>Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, prostat kanseri ön tanısı ile TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi işlemi planlanan 160 hasta dahil edilecektir. Hastalar işlem öncesinde kronik hastalıklar, mevcut ve geçirilmiş rektal hastalıklar yönünden değerlendirilecektir. Hastaların alt üriner sistem semptomları IPSS kullanılarak değerlendirilecektir. Hastaların boy ve kiloları ve VKİ'leri not edilecektir. İşlem öncesinde hastaların hemogram, biyokimya, hemostaz ve idrar analizleri değerlendirilecektir. İşlemden 2 saat önce rektal enema, 1 saat önce tek doz ve sonrasında 2-3 gün devam edecek olan oral florokinolon tedavisi başlanacaktır. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrılacaktır. İlk grupta intrarektal lidokain ile lokal anestezi uygulanan hastalar olup, instilasyondan sonra 10 dk beklenerek prostat biyopsi işlemi uygulanacaktır. İkinci grupta periprostatik blok uygulanarak 10dk sonra prostat biyopsi işlemi uygulanacaktır. Üçüncü grupta iki grupta uygulanan yöntemler kombine olarak uygulanacaktır. Dördüncü grupta hastalara kaudal blok uygulanarak 15dk sonra prostat biyopsi işlemi uygulanacaktır. Biyopsiden önce hastalar tekrar rektal tuşe ile değerlendirilecek ve trusg ile prostat volümleri elipsoid formül kullanılarak ölçülecektir. Biyopsi işleminden önce hastaların anal tonüsleri değerlendirilecektir. Prostat biyopsisinden önce anestezi uygulanırken, trusg probu yerleştirilmesi ve rektum içerisinde hareketleri sırasında, prostat biyopsisi için örnek alınırken,</p>

<p>işlemden 30dk, 2saat ve 1 gün sonra hastaların ağrı skorları aynı hemşire tarafından VAS (visüel ağrı skalası) kullanılarak değerlendirilecektir. Kaudal blok yapılan hastalar işlem öncesinde monitörize edilecektir ve blok sonrası motor blok olup olmadığı Bromage skalası ile değerlendirilecektir. Anestezik madde enjeksiyonu süresi ile prostat biyopsisinin uygulanma süreleri ayrı ayrı not edilecektir. Hastalar işlemden sonra erken ve geç komplikasyonlar açısından 15 gün takip edilecektir.</p>
<p>8- Araştırma hipotezi:</p> <p>TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi işleminde ağrı trusg probunun yerleştirilmesi sırasında, probun rektumdaki hareketleri sırasında ve biyopsi alınma sırasında olmak üzere 3 aşamada olmaktadır. Prostat biyopsisi işlemi öncesinde kaudal blok ile uygulanan rejonel anestezi ilk 2 aşama üzerine de etkili olarak kullanılan diğer yöntemlere göre ağrının kontrolünde daha başarılı olabilir.</p>
<p>9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:</p> <p>Çalışmaya üroloji polikliniğine başvuran ve prostat kanseri ön tanısı ile prostat biyopsi işlemi planlanan 160 hasta dahil edilecektir.</p>
<p>10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:</p> <p>One Way ANOVA, Tukey testi Ki-kare testi</p>
<p>11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:</p> <p>Araştırmamızda ağrılı ve rahatsızlık verici bir işlem olan transrektal ultrason eşliğinde alınan prostat biyopsisinde güncel kılavuzlarda önerilen anestezik yöntem olarak periprostatik bloğun işlem için en uygun yöntem olup olmadığı, bu yöntemin ek yöntemler uygulanarak daha konforlu hale getirilip getirilemeyeceği ve kaudal bloğun mevcut yöntemlere üstünlüğü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamaktayız. İşlemin verdiği rahatsızlık ve ağrı nedeni ile ilk biyopsisinde prostat kanseri saptanmayan fakat klinik şüphe devam eden ve rebiyopsi alınması gereken hastalar ve aktif izleme dahil olmak isteyen ve aralıklı rebiyopsi işlemleri gereken bazı hastalar rebiyopsinin vereceği rahatsızlıklar yüzünden takipten çıkmaktadırlar. Bu durum hastalarda takibin aksaması ve gerekebilecek tedavilerin gecikmesine yol açmaktadır. Prostat biyopsisi işleminde uygulanacak en uygun yöntem ile bu durumun önüne geçilebilir ve klinik önemli kanseri olan kür olabilecek hastaların saptanması ve erken tedavisi konusunda olumlu kazanımlar yaratılabilir.</p>
<p>12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:</p> <p>Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya gönüllü alımı başlamıştır. Prostat Biyopsisi işlemi Doç. Dr. Cüneyt Özden tarafından yapılacaktır. Dr. Özden uzman hekim olarak göreve başladığı 2002 yılından beri prostat biyopsisi alma işlemi yapmaktadır. Prostat Biyopsisi işlemine 4. Yıl asistanı olan Asist. Dr. Şahin Paşalı yardım edecektir. Dr Paşalı yaklaşık 3.5 yıldır prostat biyopsisi alan hekimlere yardım etmektedir. Kaudal Blok işlemi Anestezi uzmanı Dr. Semih Başkan tarafından yapılacaktır. Dr. Başkan 2009 yılında anestezi uzmanlığı görevine başlamıştır. 2010 yılından beri rejonel anestezi çeşitleri üzerinde çalışmaktadır.</p>

Tez danışmanı
Doçent Doktor Cüneyt ÖZDEN
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza

ANK. NUMUNE EĞT. VE ARŞ. HİSABİ
Doç. Dr. Cüneyt ÖZDEN
Üroloji Kliniği Eğitim Görevlisi
Dip. No: 9504A080-Dip. Tez No: 78243

EK-3. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Şahin PAŞALI

Doğum yeri ve tarihi : Yalova 15/07/1987

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Bekar

Askerlik durumu : Yapıldı.

İletişim adresi ve telefonu : Kent Koop. Mah. Güvenpetek Sitesi 1852. Cadde
A4 Blok No:2 Batıkent/Ankara 0507 764 4207

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2013-2018 Ankara Numune SUAM (üroloji uzmanlık eğitimi)

2005-2012 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2005 Yalova Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı Bölüm)

1993-2001 Saffet Çam İlköğretim Okulu

III- Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2012 - Doktor

2019 – Uzman Doktor

IV- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Uluslar arası Üroanatomi, Üroteknoloji ve Ürosimulasyon Kongresi – 11-13 Eylül 2015 – Hacettepe Üniversitesi / Ankara

2. Bakırköy Taş Sempozyumu ve Flexible URS Kursu – 22 Nisan 2017 S.B. .
Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.H. / İstanbul
3. 43. İleri Laparoskopik  roloji Kursu- 11-12 Ağustos 2017 – Acıbadem
 niversitesi / İstanbul
4. Türk  roloji Yeterlilik Kurulu Sertifikasyon Sınavlarına Hazırlık Kursu – 31
Ekim – 02 Kasım 2017 – Eskişehir
5. 14. Türk  ocuk  rolojisi Kongresi – 30 Kasım – 02 Aralık 2017 – Antalya
6. EAU 2018 – 16-20 Mart 2018 – Kopenhag / Danimarka
7. Road of Statistics – 29 Eylül 2018 – Ankara
8.  rokamp – 6-7 Ekim 2018 – Ankara
9. 27. Ulusal  roloji Kongresi – 26-29 Ekim 2018 – Bafra / Kuzey Kıbrıs Türk
Cumhuriyeti
10. 4.  rolojik Cerrahi Kongresi – 31 Ekim- 04 Kasım 2018 - Antalya