

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TÜRK ÜROLOJİ EĞİTİM TARİHİNDE BİR İLK;
PLASTİNASYON YÖNTEMİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
EĞİTİMİ

Dr. Onur ÖZYAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TÜRK ÜROLOJİ EĞİTİM TARİHİNDE BİR İLK;
PLASTİNASYON YÖNTEMİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
EĞİTİMİ

Dr. Onur ÖZYAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN

ZONGULDAK
2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek mesleki gerekse insani açıdan kendime her zaman rol model olarak belirlediğim; daima destekçim olacaklarını bildiğim başta tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN olmak üzere hocalarım sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, sayın Doç. Dr. Önder ÇİNAR, sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGIN ve sayın Dr. Öğr. Üyesi E. Denizhan DEMİRKIRAN'a,

Tez sürecimin başlangıcında değerli fikirleriyle bu projenin ortaya çıkmasını sağlayan ve bu süreçte değerli fikirleri ile yol gösteren Dokuz Eylül Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Adil ESEN'e,

Laboratuvarının kapılarını bizlere açan ve plastinasyon sürecindeki emekleri ve yardımları için Prof. Dr. Selçuk TUNALI'ya,

Kadavra temin sürecindeki desteklerinden dolayı Ürolojik Cerrahi Derneği'ne

Uzmanlık eğitimimde katkıları için sonsuza kadar minnet duyacağım değerli kıdemlilerim Op. Dr. Gökhan ÇEKER, Op. Dr. Kamil Erdem ve Op. Dr. C. Ferhat ÖNAL'a,

Bu zorlu süreçte desteklerini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Dr. İlyas YAZ, Dr. Osman ÖZDEL ve Dr. Hasan Cemil KILIÇ'a,

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personellerimize,

Kadavra çalışması olması nedeniyle bedenlerini bilim için bağışlama nezaketinde bulunanlara,

Hayatım boyunca her anlamda destek ve güvenleri esirgemeyen annem, babam ve ablama,

Ve en önemlisi de bu zorlu süreçteki her engelde ateşleyici gücüm olan, çoğu zaman kendi hayatından fedakârlıklarda bulunarak bu süreci tamamlamamda en büyük destekçim olan canım eşim Uzm. Dr. Gamze ÖZYAMAN'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Zonguldak/2023

Onur ÖZYAMAN

ÖZET

Onur ÖZYAMAN, Türk Üroloji Eğitim Tarihinde Bir İlk; Plastinasyon Yöntemi İle Radikal Prostatektomi Eğitimi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 2. sırada, kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ise 6. sırada yer almaktadır. Radikal prostatektomi, prostat kanseri tedavisinde küratif tedavi seçeneklerinden biridir. Cerrahinin onkolojik ve fonksiyonel sonuçları, cerrahin deneyimi ve yıllık vaka sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Ancak pelvik anatominin kompleks yapısı, öğrenme eğrisinin uzun olması, operasyon sonrası fonksiyonel kayıpların yönetiminin zorluğu, onkolojik başarının genel ve kanser spesifik sağkalım ile yakın ilişkisi nedeniyle çoğu üroloji uzmanlık eğitimi programında yeterli yer bulamamakla birlikte eğitimi için gerekli materyal sayısı da oldukça azdır. Çalışmamızın amacı, cerrahi eğitim için etkinliği kanıtlanmış kadavra eğitimini kokusuz, çıplak elle temas edilebilen, sağlık ve enfektif durumlar açısından güvenli, uzun yıllar boyunca bozulmadan defalarca kullanılabilen ve cerrahi anatominin gerçek dokuda detaylı bir şekilde gösterilebilmesine izin veren plastinasyon tekniği ile birleştirerek radikal prostatektomi eğitimine katkı sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, taze donmuş bir erişkin erkek kadavrası üzerinde retropubik radikal prostatektomi cerrahisinin uygulanmasını takiben usulüne uygun silikon plastinasyon tekniği uygulanarak cerrahi esnasında önemli anatomik yapılar gösterilmiştir.

Bulgular: Radikal prostatektominin cerrahi aşamaları, bu cerrahinin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarına etkisi olan özellikle derin yerleşimli ve ince anatomik yapılar tek tek detaylı bir şekilde kolayca gösterilebildi. Mobil hale getirilen prostat sayesinde cerrahi anatomi ve komşuluklar daha net izlenebildi. Cerrahi sırasında kolayca zedelenebilen anatomik yapılar özellikle damarsal yapılar belirgin hale getirilerek eğitim alan kişinin cerrahi aşamaları daha rahat anlaması sağlanmış oldu. Üzerinde defalarca işlem yapılmasına karşın plastine edilmiş anatomik yapıların bozulmadığı izlendi. Ancak plastinasyon basamaklarında yağdan arındırma aşamasında, periprostatik sinirsel yapıların fazla hacim kaybına uğraması nedeniyle bu yapıların istenilen düzeyde gösterilemediği tespit edildi.

Sonuçlar: Plastinasyon tekniği ile gerçek bir insan kadavrası kokusuz, sağlık açısından toksik etkisi olmayan, çıplak elle temas edilebilen ve uzun yıllar boyunca herhangi bir bozulma ve mikroorganizma üremesi olmadan tekrarlanabilirliği olan ve gerçek dokuların kullanıldığı bir eğitim materyali oluşumuna olanak sağlamaktadır. Plastinasyon yöntemi, cerrahi eğitimde gerçek dokuların kullanımının sınırlamalarını aşarak pratik, çözüm odaklı ve etkileşimli bir öğrenme deneyimi sunmaktadır. Ayrıca bu teknik sayesinde elde edilen materyaller farklı klinik disiplinler arasında etkileşimi güçlendirerek tanı ve tedavi aşamalarının optimize edilmesinde fayda sağlayabilir. Radikal prostatektomi cerrahisi eğitimi için mevcut literatürde yeterli materyal bulunmamaktadır. Çalışmamızda, radikal prostatektomi cerrahisi için zor anatominin gösterilebildiği yeni bir eğitim materyali tanımlanmıştır. Bu sayede bu zor cerrahi deneyimsiz cerrahlara daha iyi bir şekilde ğretilabilir, radikal prostatektomi cerrahisinin yapılabilirliği arttırmanın yanında onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını da iyileştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Plastinasyon, Radikal prostatektomi

ABSTRACT

Onur ÖZYAMAN, A First in the History of Turkish Urology Education; Radical Prostatectomy Training with Plastination Method, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Zonguldak, 2023

Objective: Prostate cancer is the 2nd most common cancer in men and the 6th most common cause of cancer-related death. Radical prostatectomy is one of the curative treatment options for prostate cancer. The oncological and functional results of surgery are directly related to the surgeon's experience and the number of cases per year. However, due to the complex structure of the pelvic anatomy, the long learning curve, the difficulty of managing postoperative functional losses, and the close relationship between oncological success and overall and cancer-specific survival, it is not adequately covered in most urology residency training programmes and the number of materials required for training is quite low. The aim of our study is to contribute to radical prostatectomy training by combining cadaver training with proven effectiveness for surgical training with the plastination technique, which is odourless, can be touched with bare hands, is safe for health and infective conditions, can be used repeatedly for many years without deterioration, and allows surgical anatomy to be shown in detail in real tissue.

Materials and Methods: In our study, following retropubic radical prostatectomy surgery on a fresh frozen adult male cadaver, important anatomical structures were demonstrated during surgery by applying silicone plastination technique properly.

Results: The surgical stages of radical prostatectomy, especially deeply located and subtle anatomical structures that have an impact on the oncological and functional results of this surgery could be easily demonstrated in detail one by one. By mobilising the prostate, the surgical anatomy and adjacent tissues could be observed more clearly. Anatomical structures that can be easily damaged during surgery, especially vascular structures, were made visible, thus enabling the trainee to understand the surgical stages more easily. It was observed that the plastinated anatomical structures were not deformed despite repeated procedures. However, during the defatting phase of the plastination steps, it was determined that these structures could not be shown at the desired level due to the excessive volume loss of the periprostatic neural structures.

Conclusions: With the plastination technique, a real human cadaver enables the formation of an educational material that is odourless, has no toxic effects on health, can be touched with bare hands, and is repeatable for many years without any deterioration or microorganism growth, and uses real tissues. The plastination method offers a practical, solution-oriented and interactive learning experience by overcoming the limitations of using real tissues in surgical education. In addition, the materials obtained through this technique can benefit from optimizing the diagnosis and treatment stages by strengthening the interaction between different clinical disciplines. There are not enough materials in the current literature for radical prostatectomy surgery training. In our study, a new training material in which difficult anatomy for radical prostatectomy surgery can be demonstrated was defined. In this way, this difficult surgery can be taught to inexperienced surgeons in a better way, increasing the feasibility of radical prostatectomy surgery as well as improving oncological and functional results.

Keywords: Prostate cancer, Plastination, Radical prostatectomy

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa No
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Anatomisi	3
2.2. Prostat Embriyolojisi	10
2.3. Prostat Histolojisi	10
2.4. Prostat Fizyolojisi	10
2.5. Prostat Kanseri	11
2.5.1. Epidemiyoloji	11
2.5.2. Etiyoloji	12
2.5.2.1. Aile öyküsü/kalıtsal prostat kanseri	12
2.5.2.2. Genetik	12
2.5.2.3. Risk faktörleri	13
2.5.3. Tanı ve evreleme	14
2.5.3.1. Parmakla rektal muayene	15
2.5.3.2. Prostat spesifik antijen	15
2.5.3.3. Prostat kanseri tanısında kullanılan biyobelirteçler	18
2.5.3.4. Görüntüleme	18
2.5.3.5. Prostat biyopsisi	20
2.5.3.6. Prostat kanseri patolojisi	21
2.5.3.7. Prostat kanserinde evreleme	22
2.5.4. Prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi	27
2.6. Plastinasyon	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Radikal Retropubik Prostatektomi Cerrahi Aşamalarının Uygulanması	32
3.2. Plastinasyon	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	64
Ek 1: Etik Kurul Kararı	64



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklaması
A	Arteria
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
AMH	Anti Müllerian Hormon
ATM	Ataksi Telenjektazi Mantle Cell
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CHEK-2	Checkpoint Kinaz-2
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
M	Musculus
mpMRG	Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR	Manyetik Rezonans
N	Nervus
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
Nn	Nervi
PCa	Prostat Kanseri
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PIRADS	Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
RRP	Radikal Retropubik Prostatektomi
SPCG	İskandinav Prostat Kanseri Grubu
TOBB ETÜ	Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
V	Vena

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Yaşla özgü PSA eşik değeri	17
2	PIRADS skoru ile kanser yakalama oranlarının ilişkisi	19
3	Prostat biyopsisi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar	20
4	ISUP Grade grupları ile Gleason Skorlama Sistemi ilişkisi	22
5	Prostat kanseri 2017 TNM Sınıflandırması	23
6	TNM Evreleme Sistemi	24
7	Prostat kanserinde biyokimyasal nüks için EAU risk grupları	24
8	AUA Kılavuzu Lokalize Prostat Kanseri Risk Sınıflaması	25
9	AJCC Evreleme Sistemi	25
10	NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Prostat ve periprostatik fasyaların aksiyel kesit görünümü	8
2	Kadavra üzerinde yapılan RRP cerrahisi için kullanılan alet ve cihazlar	31
3	Plastinasyon aşamasında kullanılan malzemeler	34
4	Diseksiyon öncesi ve plastinasyon sonrası görünüm	35
5	Karın ön duvarı kas ve fasyal yapılarının görünümü	35
6	Rektus kası ve ilişkili damarsal yapıların görünümü	36
7	İliak damarların görünümü	37
8	Standart(1+2) ve genişletilmiş(1+2+3) lenf nodu diseksiyonu sınırları	38
9	Lenf nodu diseksiyonu aşamasında önemli damar ve sinir yapılarının taze donmuş kadavra ve plastinasyon sonrası görünümü	38
10	Endopelvik fasya, puboprostatik ligament, derin dorsal ven, üretra ve ilişkili yapıların taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü	40
11	Üretra ve üretral anastamoz süturlarının yerleştirilme aşamasının taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü	41
12	Prostat ve çevresindeki fasyalar ve nörovasküler demetin taze donmuş kadvradaki görünümü	42
13	Seminal vezikül, denonvillier fasyası, duktus deferens ve arterinin taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü	43
14	Lateral pediküllerin taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü	43
15	Mesane boynunun taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü	44

1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa), Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan verilere göre 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 1.4 milyon yeni vaka ve 375 bin ölümle erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölüm nedenleri arasında altıncı sıradadır (1).

PCa tanısı konulan hastaların, hastalığın evresine göre aktif izlem, bekle-gör, radikal prostatektomi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi gibi çeşitli tedavi modaliteleri ile tedavileri mümkündür. Radikal prostatektomi, Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) rehberlerinde yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan lokal evre hastalara ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan lokal ileri evre hastalığı olan seçilmiş hastalara multimodal tedavinin bir parçası olarak güçlü öneri düzeyinde önerilmektedir (2). Radikal prostatektomi, açık (retropubik, perineal), laparoskopik veya robot yardımlı laparoskopik gibi farklı tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Hiçbir cerrahi yaklaşım fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar açısından diğerlerine belirgin üstünlük göstermemektedir (3). Teknikler arasında, birini diğerine tercih sebebi yapan büyük farklar olmasa da gerek pozitif cerrahi sınır oranı ve biyokimyasal nüks gibi onkolojik parametrelerin gerekse de inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi fonksiyonel parametrelerin cerrahi deneyim ile olan ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaların tümü radikal prostatektomi eğitiminin önemine vurgu yapmaktadır (4).

Radikal prostatektomi eğitimi, gerek cerrahi prosedürün kompleks yapısı gerekse de postoperatif komplikasyonlarının yönetiminin zorluğu nedeniyle çoğu üroloji uzmanlık eğitimi programında yeterli yer bulamamaktadır. Bu nedenle zor bir operasyon olarak görülmektedir. Üroloji uzmanlarının çok büyük bir kısmı uzmanlık sonrası dönemde kurslar, uzman eşliğinde canlı cerrahiler ve eğitim programları ile radikal prostatektomi eğitimlerini tamamlamaktadır (5).

Buradan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda, bir erişkin erkek kadavrası üzerinde açık radikal retropubik prostatektomi (RRP) operasyonu gerçekleştirmenin ardından anatomik yapıların çeşitli aşamalardan geçirilmesi ile uzun yıllar boyunca bozulmadan saklanmasına olanak sağlayan plastinasyon tekniğini uyguladık. Böylece bu

operasyonun tüm aşamalarının gösterilebileceği, kokusuz, çıplak elle temas edilebilen, insan sağlığı açısından zararlı etkisi olmayan ve tekrarlanabilirliği olan bir eğitim materyali ortaya koyduk. Literatürde bir ilk olan bu çalışmamızı radikal prostatektomi eğitimini kolaylaştırmak adına tüm üroloji eğitimi alan hekimlerin hizmetine sunarak radikal prostatektomi cerrahisinin yapılabilirliği arttırmanın yanında onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını da iyileştirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi

Prostat bezi, mesane tabanı ile ürogenital diafragma arasına ters piramit şeklinde yerleşmiş, prostatik üretrayı çepeçevre saran erkeklerin en büyük aksesuar bezidir (6). Genç erişkin erkeklerde yaklaşık 20 gram ağırlığında olan bu bezin “*Basis prostatae*” adı verilen bir tabanı ; “*Apex prostatae*“ adı verilen bir tepesi ile “anterior” , “posterior“ ve “inferolateral” olmak üzere üç yüzü bulunur (7).

- *Basis prostatae*: Buraya mesanenin boyun kısmı oturur ve üretra bu kısımdan prostata girer (8).
- *Apex prostatae*: Diafragma ürogenitale ile komşudur (8).
- *Facies anterior*: Simfizis pubis ile komşu olan yüzdür. Simfizis pubis ile prostat arasında Santorini ven pleksusu yer alır. Prostat, Lig. Puboprostaticus ve M.puboprostaticus aracılığıyla bu yüzden pubisin arka yüzüne tutunur (8).
- *Facies inferolaterales*: Bu yüzü M. Levator ani örter (8).
- *Facies posterior*: Rektum ile komşu olan yüzeydir. Rektum ile prostat arasında Denonvilier fasyası yer alır. Ductus ejaculatorius bu yüzden prostata girer (8).

Prostat bezi, kısmen tübüloalveolar bezlerden kısmen de bu bezin arasını dolduran kas ve bağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşan “*capsula prostatica*“ adı verilen yalancı kapsül ile çevrilidir. Bu yapı bez içerisinde yaklaşık 30 – 40 bölme oluşturur (8).

1968 yılında Mc Neil tarafından prostatın glandüler kısmı periferel zon, santral zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe ayrılmıştır. Glandüler olmayan kısımda anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılmıştır (9).

- Santral zon: Glandüler kısmın %25’ ini oluşturur.
- Periferel zon: Glandüler kısmın %70’ini oluşturur. Prostatik karsinomların büyük kısmı bu kısımdan kaynaklanır.

- Transizyonel zon: Glandüler kısmın %5' ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zondur.
- Anterior fibromuskuler stroma: Detrüör kastan köken alır ve prostatın % 30' unu oluşturur.
- Periprostatik sfinkter: Retrograd ejakölasyonu engelleyen bir düz kas sfinkteridir (10).

2.1.1.Prostat ilişkili anatomik yapılar

2.1.1.1. Pelvik kemikler

Pelvis iskeleti; *Os coxae*, *Os sacrum* ve *Os coccygis*’ ten oluşmaktadır. Bu kemiklerin oluşturmuş olduğu “*Cavitas pelvis*” olarak adlandırılan pelvis boşluğu, “*Linea terminalis*” adı verilen hayali çizgi ile majör ve minör pelvis olarak ikiye ayrılır. Bu “*Linea terminalis*” in sınırladığı geçite ise “*Apertura pelvis superior*” adı verilir (11). Bu geçiti geniş olan hastaların operasyonlarında prostat bezine erişim kolay olurken bu geçitin dar olduğu hastalar prostat bezi daha derinde yerleştiği için erişim daha zordur (12).

Pubik kemik, RRP sahasının ön sınırını oluşturmakla beraber cerrahi sırasında diseke edilen “*Lig. puboprostaticum*” bu kemiğe tutunmaktadır (13). Puboprostatik ligament, idrar kaçırma mekanizması açısından önemli bir ön stabilizatörü olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle, bazı cerrahlar bu yapıyı koruyarak ya da sütur ile restore ederek erken idrar kaçırma sonuçlarını iyileştirebileceklerini savunmakta ve bunu önermektedirler (14, 15).

2.1.1.2. Pelvis ve ürogenital diafragma kasları

Diafragma pelvis: “*Apertura pelvis inferior*” olarak adlandırılan pelvik çıkımı örten iki adet kas ve bu kasları örten fasyalardan oluşan yapıya “*Diafragma pelvis*” adı verilir (10). Bu kaslar ise “*M. levator ani* “ ve “*M. coccygeus*” tur (8).

“*M. levator ani*”; “*M. pubococygeus*”, “*M. puborectalis*” ve “*M. iliococygeus*” olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır (16). “*M. puborectalis*” ile “*M. pubococygeus*” un bir parçası olan “*M. puboperinealis*”in istemli kasılması üretrayı yukarı ve öne doğru çekerek idrar akışını sonlandırır. Bu da işemenin istemli hızlı durdurma mekanizmasında önemlidir. Bu nedenle RRP cerrahisinde prostatın apikal kısmı ve üretra diseksiyonu ile vezikoüretal anastamoz esnasında bu kasların risk altında olduğu akılda tutulmalıdır (17).

Ürogenital diafragma: Bu yapı, diafragma pelvisin ön kısmındaki “*Hiatus urogenitalis*” i örtmektedir. Esasen “*M. transversus perinei profundus*” oluşturmakla beraber “*M. sphincter urethra*”, “*M. transversus perinei superficialis*” ile “*M. bulbospongiosus*” ve “*M. ischiocavernosus*” da bu yapının diğer elemanlarıdır (8).

Bu kaslardan özellikle “*M. sphincter urethra*”, prostat cerrahilerinde özel öneme sahip olup üretranın membranöz kısmını sarmaktadır. Sfinkterin dış kısmındaki liflerin çizgili kas tipinde olması nedeniyle “*Rhabdosphincter*” olarak adlandırılmaktadır. Ön ve yan kısımlarda kas lifleri kalın, arka kısımda ise ince olduğu için yatay kesitte sfinkter “at nalı” veya “*omega* (Ω)” şeklinde görünmektedir. Bu dış kısımdaki çizgili lifler “*N. pudendus*” un perineal dalları tarafından innerve edilmektedir. Sfinkterin derin bölümü ise sirküler ve longitudinal düz kaslardan oluşmaktadır. Bu düz kas lifleri ise “*Plexus pelvicus*” tan gelen otonomik liflerle innerve olur. Bu düz ve çizgili kas yapıları, kontinansın yavaş kasılan kısmını oluşturmaktadır (17).

2.1.1.4. Rektum

Rektumdan ayrılan kas liflerinden oluşan “*M. rectourethralis*”, apekse ulaşmak için aşılması gereken önemli bir kas yapısı olmakla beraber membranöz üretranın stabilizasyonunda da etkin olduğu düşünülmektedir (18).

2.1.1.5. Glandula vesiculosa

Rektum ile mesane arasında yer alır ve apeks kısmı prostat ile komşudur (8). Seminal veziküller, ejakülat hacminin % 50-80'ini oluşturmakla beraber spermiumların canlı kalması için gerekli salgıyı oluşturmaktadırlar. Duktus deferens ile birleşerek prostatik üretraya açılırlar (19). Seminal vezikülün uç kısmı mesane tabanı ve nörovasküler demetin proksimal kısmı ile yakın ilişkilidir. Seminal veziküle yayılımın kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmesi nedeniyle, radikal prostatektomi rutin olarak seminal veziküllerin en blok rezeksiyonunu içerir (20).

2.1.1.6. Mesane ve uretra

Mesane, prostatın taban kısmına oturmaktadır. “*M. detrusor vesicae*” nin dış longitudinal kas lifleri pubise yaklaştıkça fibröz içerikleri artarak “*Lig. pubovesicale*” yi oluşturmakta ve bu ligamentin de alt kısmı “*Lig. puboprostaticum*” olarak adlandırılmaktadır (21).

2.1.2. Prostat ve komşu organların fasyal yapıları

2.1.2.1. Fascia pelvis

Parietal periton ile pelvis kas döşemesi arasında bulunan ve pelvik organlar dışındaki boşluğu örten bağ dokusudur. Bu fasyanın pelvik taban kaslarını saran bölümüne “*Fascia pelvis parietalis*”; rektum, mesane ve prostat gibi pelvik organları saran bölümüne “*Fascia pelvis visseralis*”; pelvik organları çevreleyen bağ dokusunu oluşturan bölümüne ise “*Fascia pelvis ekstraperitonealis*” adı verilir (8).

2.1.2.2. Capsula prostatica

Prostatı saran, fibromüsküler yapıda bir psödokapsüldür (22). Mikroskopik olarak prostat stromasının dış kısmında yoğunlaşmış düz kas tabakası olan bu yapı, makroskopik olarak ise prostatı çevreleyen kapsüle benzerliği nedeniyle psödokapsül olarak adlandırılmıştır (23). Kapsül anterior kısımda, tabanda ve apekte çevre dokulardan net olarak ayırt edilemez (24). Bu sebeptir ki cerrahi esnasında bu alanlarda cerrahi sınır pozitifliği olabilmektedir.

2.1.2.3. Fascia prostatica

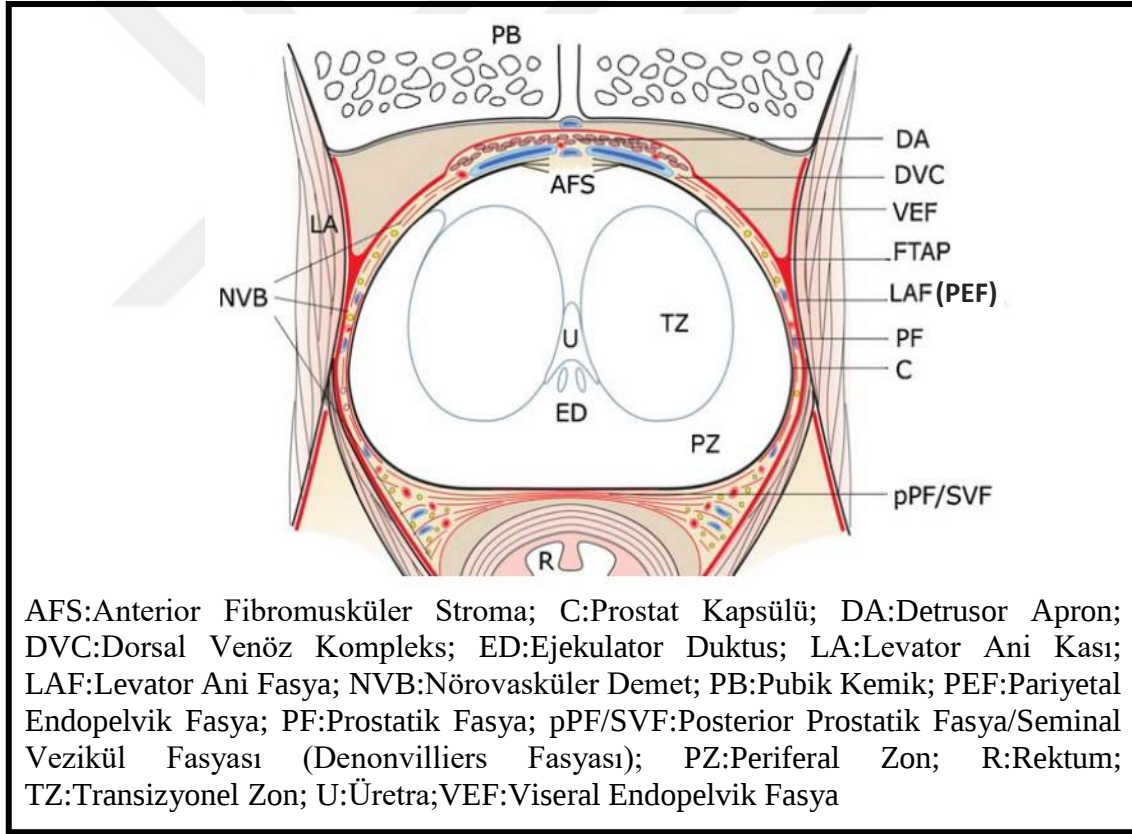
“*Fascia pelvis visceralis*” in prostat bezi çevresindeki kısmına verilen isimdir. Lokalizasyonuna göre anterior, posterior ve lateral olmak üzere üç kısmı bulunmaktadır. Anterior kısım prostatın saat 10 ile 2 kadrantları arasını kaplar ve dorsal vasküler kompleksi içerir. Prostatı ve damar sinir paketini lateralden saran fasya yapısına ise lateral pelvik fasya adı verilir. Pararektal fasya olarak adlandırılan ve rektumu levator ani kaslarından ayıran fasya ise bu fasyanın devamıdır (17). Prostat ve seminal vezikülleri rektumdan ayıran fasya yapısı ise “*Denonvillier’s fasyası*” dır (25).

Esas olarak bu fasyal yapılar ile damar sinir paketinin komşulukları, radikal prostatektomi cerrahisi sonrası kontinans ve ereksiyonun korunması açısından büyük önem taşımaktadır. Myers ve Villers, Denonvillier fasyasının lateralde iki yaprak şeklinde ayrıldığını ve damar sinir paketinin bu iki yaprak arasında yer aldığını savunmaktadır (26). Ancak Kiyoshima ve ark. %52 oranında lateral pelvik fasya ile prostatik kapsülün birleşmediğini ve damar sinir paketinin bu iki yapı arasında prostatın lateral yüzü boyunca yayıldığını göstermiştir (27). Bu nedenle radikal prostatektomi esnasında fasya diseksiyonları saat 2-10 hizalarından yapılarak daha fazla sinir lifi korunması sağlanmalıdır (17).

Radikal prostatektomi esnasında, sinir korunacak ise bu işlem iki şekilde uygulanabilir: İnterfasyal ve intrafasyal. Eğer bu fasyaların dış kısmında (ekstrafasyal)

diseksiyon yapılırsa, bu teknik sinir korumak açısından uygun değildir. İntrafasyal yaklaşımda periprostatik fasya açılarak kapsül üzerinden sinir diseksiyonu uygulanırken; interfasyal yaklaşımda periprostatik fasya ile endopelvik fasyanın visseral yaprağı arasından diseksiyon uygulanır. Ekstrafasyal yaklaşımda sinir korunmayacağı gibi intrafasyal yaklaşımda da cerrahi sınır pozitifliği riski söz konusudur. Bu nedenle önerilen interfasyal diseksiyondur (17).

Tüm bu fasyal yapılar arasında potansiyel boşluklar bulunmaktadır ve bu boşluklar ile içerdikleri damar ve sinir yapıları, cerrahi açısından büyük önem taşımaktadır. Prostatın ön kısmında pubik kemiğin hemen arkasındaki potansiyel boşluk “*Retzius boşluğu*” olarak adlandırılmakta olup bu boşlukta Santorini ven ağı yer almaktadır (8).



Şekil 1. Prostat ve periprostatik fasyaların aksiyel kesit görünümü(23)

2.1.2. Prostat bezi arter ve venleri

Arteriyel kanlanması esas olarak “*A. iliaca interna*” nın “*A. vesicalis inferior*” dalından olmaktadır. Bu arter iki dala ayrılmaktadır. Birinci dal ürertral arter olup prostat içerisine dağılmaktadır. İkinci dal ise kapsüler arterler olup bunlar da nörovasküler demetin yapısına katılırlar. Ayrıca “*A. pudenda interna*” ve “*A. rectalis media*” da kanlanmasında etkindir (28).

“*A. iliaca interna*” nın dalları olan pudental arterler, obturator arter, vezikal arterler korpus kavernozumun kanlanmasına da katılmaktadır. Esasen internal pudental arterden kanlansa da penil kan akımı sınırdaki hastalarda, radikal prostatektomi esnasında bu damar dallarının hasarlanmaması cerrahi sonrası erektil fonksiyon gelişimi açısından önemlidir (29).

Venöz dönüş ise “*V. dorsalis profunda penis*” ile de bağlantılı olan periprostatik plexus ile sağlanmaktadır. Buradan “*V. vesicalis inferior*” ve “*V. pudenda interna*” ya drene olmaktadır (10).

2.1.3. Prostat bezi sinirsel innervasyonu

Sinirsel innervasyon esas olarak “*Pleksus hypogastricus inferior*” tarafından sağlanmaktadır. Sempatik lifler T11-L2 segmentinden “*N. hypogastricus*” aracılığıyla; parasempatik lifler S2-4 segmentinden “*N. splanchnici pelvici*” aracılığıyla bu pleksusa taşınmaktadır (30).

Bu pleksusun “*Pleksus vesicalis*” ve “*Pleksus prostaticus*” dalları ve yerleşimi, cerrahi sonrası kontinans ve ereksiyon açısından son derece önemlidir. Prostatik pleksusun alt dalları ereksiyon açısından önemli olan “*Nn. cavernosi majör ve minör*” leri vermektedir. Yapılan bir çalışmada bu sinir dallarının seminal veziküller ve prostat tabanına direkt temas halinde olduğu, mesane boynuna ise 4 mm mesafede oldukları gösterilmiştir (31).

2.2. Prostat Embriyolojisi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, esas olarak mezonefrik kanaldan (diğer adıyla wolfian kanal) gelişmektedir. Gestasyonun 6.-8. haftaları arasında, ürorektal septum gelişerek kloakayı ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye ayırır. Fetal testesteron etkisinde, ürogenital sinüs mezenşimi içerisindeki epitelyal hücreler prostatın bez yapısını oluştururken, prostatın stroması ve düz kasları epitelyum ile ilişkili çevre mezenşim tarafından oluşturulmaktadır (32).

Epididimis, duktus deferens ve seminal veziküller de mezonefrik kanaldan gelişmektedir (32).

2.3. Prostat Histolojisi

Prostat bezi, 30-50 adet dallanmış tübüloalveolar bezden oluşur. Bu bezler izoprimitik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitelyum ile kaplı olup, aralarında fibromüsküler stroma yer almaktadır. Prostat bez epiteli, üç farklı hücre tipi içerir. Bunlar; bazal, luminal ve nöroendokrin hücrelerdir. Bezlerin kanalları, prostatik üretraya açılmaktadır (33). Bazı bezlerin lümeninde, glikoprotein yapılı küçük küresel cisimcikler bulunur. Bunlara prostat taşları ya da korpora amilasea adı verilir (34).

Epididim, seminal veziküller ve ductus deferens de yalancı çok katlı prizmatik veya izoprizmatik epitel ile döşelidir (34).

2.4. Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi; kalsiyum, sitrat, fosfat, spermin gibi poliaminler, prostaglandinler, asit fosfataz ve çeşitli proteazlar içeren süte benzer bir sıvı salgılar. Seminal plazmanın yaklaşık % 30'luk kısmını oluşturan bu sıvı, alkalik yapısı nedeniyle görece asidik yapıdaki seminal ejekülat içeriğini nötralize ederek spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artmasına yardımcı olmaktadır (35). Prostat salgısı içerisindeki poliaminler aktivitesi sitrik asit bağımlı

diamin oksidaz isimli enzim tarafından metabolize edilerek semenin karakteristik kokusunu veren yüksek aldehit bileşiklerini oluştururlar. Ayrıca bu aldehit bileşikleri ve poliaminlerin genitoüriner sistemi infektif ajanlardan koruduğu düşünülmektedir. Prostaglandinlerin ereksiyon, ejakülasyon, sperm motilitesi ve transportu, penil kontraksiyonlar dahil birçok olayda rolleri bulunmaktadır. Salgı içerisindeki çinkonun ise semenogelin 1 ve 2'ye bağlanarak PSA aktivitesinin regüle edilmesi ve DNA hasarı onarımı yanında antibakteriyel rolü olduğu düşünülmektedir (36).

Prostat bezinin androjen metabolizmasında da önemli bir rolü bulunmaktadır. Prostat bezi içerisine difüzyon yoluyla giren testosteron bez içerisinde dihidrotestosterona dönüştürülür (35).

2.5. Prostat Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji

PCa, dünya çapında erkeklerde en sık tanı konulan ikinci kanser türüdür (37). IARC tarafından yayınlanan verilere göre, 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 1.4 milyon yeni vaka tespit edilmiştir (1).

Ülkemizde ise IARC verilerine göre sadece 2020 yılında 19.444 yeni PCa vakası (erkeklerde yeni saptanan kanserlerin %8.3'ü) saptanmış, 5.464 kişi PCa nedeniyle hayatını kaybetmiştir (erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %6.9'u). Mevcut veriler ışığında ülkemizde PCa dünya ile paralel olarak erkeklerde en sık tespit edilen ikinci kanser olup kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (38).

Otopsi çalışmalarında PCa prevalansı 30 yaşın altında %3-8; 79 yaş üzerinde ise %48-71 olarak tespit edilmiştir (39).

PCa insidansı, coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika, Avusturalya ile Kuzey ve Batı Avrupa'da en yüksek insidansa sahipken; Doğu ve Güney-Orta Asya PCa açısından en düşük insidans oranlarına sahiptir (40).

PCa nedeniyle ölüm oranları, coğrafi dağılımdan daha az etkilense de Afrika kökenlilerde oranın bir miktar daha yüksek, Asya kökenlilerde ise daha düşük olduğu dikkat çekmektedir (41).

2.5.2. Etiyoloji

2.5.2.1. Aile öyküsü/kalıtsal prostat kanseri

Aile öyküsü ve etnik köken, genetik yatkınlığı düşündüren artmış bir PCa insidansı ile ilişkilendirilmiştir (42). Prostat kanseri tanısı alan hastaların çok küçük bir kısmında gerçek herediter prostat kanseri mevcuttur. Aynı aileden 3 veya daha fazla prostat kanseri tanısı almış olması, art arda üç veya daha fazla nesilde PCa tanısı alınmış olması veya aileden iki ve üzeri kişinin 55 yaşından önce PCa tanısı almış olması herediter prostat kanseri tanısı için gerekli koşullardır. Bu hastalarda genetik konsültasyonu önerilmektedir. Kalıtsal prostat kanseri, saldırgan klinik seyirden ziyade altı ya da yedi yıl daha erken başlangıç ile ilişkilidir (43).

2.5.2.2. Genetik

PCa gelişiminde etkisi olduğu düşünülen 100'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır (44). En sık mutasyon saptanan genler sırasıyla: BRCA-2, CHEK-2, ATM ve BRCA-1'dir (45). BRCA-1 ve 2 mutasyonu olan hastalarda hastalık daha yüksek Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (International Society of Urological Pathology, ISUP) evresi, T evresi, nodal tutulum riski ve metastatik seyir ile ilişkilidir (46, 47).

2.5.2.3. Risk faktörleri

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom; insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı komponentlerini içeren bir endokrinopatidir (48). Metabolik sendrom kriterlerinden; bel çevresinin 102 santimetrenin üzerinde olması ve hipertansiyon tek başlarına değerlendirildiğinde PCa riskini arttırırken, metabolik sendrom kriterlerinden üç veya daha fazlasına sahip olan hastalarda PCa gelişim riskinin azaldığı kabul edilmektedir (49).

- **Diyabet/Metformin:** Preston ve ark., metformin kullananlarda kullanmayanlara göre PCa gelişme oranının daha düşük olduğunu tespit etseler de REDUCE çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir (50, 51). Bu nedenle EAU rehberleri tarafından, koruyucu bir önlem olarak önerilmemektedir (2).
- **Kolesterol/Statinler:** Hem total kolesterol hem de yüksek dansiteli ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ile PCa arasında bir ilişki tespit edilememiştir (49). REDUCE çalışmasından statinlerin de tıpkı metformin gibi önleyici bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (51).

Obezite: Obez hastalarda yüksek leptin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve düşük adiponektin düzeylerinin yüksek ve agresif prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52-54). Obezite ile PCa arasındaki ilişkiyi inceleyen en geniş seri olan Norveç çalışmasında, obez erkeklerde PCa riskinin % 9 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (55).

Diyet: Birçok diyet faktörünün PCa ile ilişkisi incelenmiştir. Bunlardan alkolün yüksek miktarlarda tüketilmesi ile hiç tüketilmemesinin, PCa ve kanser ilişkili mortalite ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Benzer şekilde D Vitaminin de yüksek ve çok düşük düzeyleri ile PCa görülme sıklığında artış ve daha agresif seyir ile ilişkili bulunmuştur (57). Süt ve süt ürünleri kaynaklı yüksek miktarda protein alımı ile PCa arasında zayıf bir

ilişki tespit edilmiştir (58). Kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi ile PCa arasında ise ilişki tespit edilmemiştir (59). Düşük kan selenyum ve E vitamini düzeyleri ile agresif PCa riski arasında ters ilişki tespit edilse de, bunların takviyesi ile insidans ilişkili bulunmamıştır (60). Pişmiş domates ve likopenin PCa riskini azalttığı düşünülse de randomize çalışmalarda bu desteklenmemiştir (61). Kahve tüketimi ise PCa riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (62).

Hormonal aktif ilaçlar: Bu gruptaki iki önemli ilaç grubu: 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve testosteronlardır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri potansiyel olarak PCa gelişimi geciktirebilir hatta önleyebilir gözükse de yüksek dereceli PCa riskini bir miktar arttırmaktadırlar. Bu sebeple, hiçbir kaynak bu ilaçların kemoprevensiyon olarak kullanımını önermemektedir (63). Hipogonadal erkeklerde testosteron preparatlarının kullanımı PCa riskinin artmadığı tespit edilmiştir (64).

Diğer potansiyel risk faktörleri: İnflamatuvar barsak hastalığı, gonore ve HPV-16 enfeksiyonları, mesleki kadmiyum maruziyeti artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (65-68). Alopesi ve sigara kullanımının ise PCa ilişkili mortalitede artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (69, 70).

Ejeksiyon sıklığında artış, sünnet ve ultraviyole maruziyetinin PCa riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (71-73). Vazektominin PCa gelişimi ile ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır (74).

2.5.3. Tanı ve evreleme

PCa, genellikle periferik zonda küçük odaklar halinde gelişmesi ve yavaş ilerlemesi nedeniyle ileri evre veya metastatik hastalık gelişinceye kadar asemptomatik seyretmektedir. Bu sebeple, çoğu zaman rutin muayene esnasında yüksek PSA ve/veya parmakla rektal muayenede şüphe nedeniyle yapılan transrektal veya transperineal prostat biyopsisi ile histopatolojik doğrulama sonucu tanı almaktadır (75).

2.5.3.1. Parmakla rektal muayene

Parmakla rektal muayene; prostat kanserinin tanı, evreleme ve takibinde olmazsa olmazdır. Parmakla rektal muayenede tümör tespiti için tümör hacminin 0,2 ml'den daha büyük olması gerekmektedir. PSA' dan bağımsız olarak, anlamlı parmakla rektal muayene bulgusu olan hastaların yaklaşık % 18'inde PCa saptanmıştır (76). Tek başına parmakla rektal muayenenin duyarlılığı ve özgüllüğü % 60'ın altında olup PSA gibi diğer parametrelerle beraber kullanımı önerilmektedir (77).

2.5.3.2. Prostat spesifik antijen

1979 yılında Wang ve ark. tarafından prostat dokusunda, 1980 yılında ise Papsidero ve ark. tarafından serumda PSA olarak adlandırılan insan kallikrein grubundan bir serin proteazın tanımlanmıştır (78, 79). 1986 yılında ise Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve üroloji pratiğinde kullanıma girmiştir.

19. kromozomun uzun kolunda kodlanan bu glikoprotein yapıdaki molekülün görevi seminal sıvıdaki semenogelin 1, semenogelin 2 ve fibronektini parçalayarak semeni likefiye etmek ve bu sayede spermatozoanın daha rahat hareketini sağlamaktır (78).

PSA, serumda serbest formda bulunabildiği gibi alfa-2 makroglobulin ve alfa anti-kimotripsine bağlı olarak da bulunabilir (80).

PSA, organa özgüdür ancak kansere özgü değildir (81). Organa özgü olan bu glikoprotein, en yüksek konsantrasyon değerlerine prostatik lümende sahip olmaktadır. Dolaşıma geçişini engelleyen filtrelerin yani bazal membranın, harabiyeti veya normal luminal yapının bozulması gibi durumlarda (enfeksiyon, malignite, prostat biyopsisi, prostat masajı, benign prostat hiperplazisi gibi) PSA dolaşıma daha çok çıkmakta ve serum PSA yüksekliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle yaşa göre PSA, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi, PSA velositesi gibi tanımlamalar yapılarak gereksiz biyopsilerin önüne geçilmeye çalışılmıştır (78).

Hiçbir PSA eşik değeri, prostat kanserini dışlamak için kullanılamaz. Öyle ki, PSA değeri 0-0,5 arasında olan parmakla rektal muayenesi normal olan hastalarda da %6,6 oranında PCa olasılığı tespit edilmiştir. Ancak PSA değeri arttıkça, PCa yakalama oranı ve klinik anlamlı PCa yakalama oranı artmaktadır (82).

PSA normal değeri <4 ng/dl olarak tanımlansa da yapılan çalışmalar 2,6-4,0 ng/dl aralığında da yüksek oranda PCa tanısı konduğu ve bu nedenle 2,6 ng/dl değerinin tanı aşamasında daha uygun olduğu sonucuna varmıştır (83). EAU kılavuzları da 2,5-3,0 ng/dl'den düşük değerlerin normal kabul edilebileceğini tavsiye etmekle beraber bu değerler ile 10 ng/dl' ye kadar olan PSA değerlerinde tanı öncesi mutlak tekrar PSA görülmesini hatta risk hesaplayıcılar ve prostatın manyetik rezonans görüntülemesini güçlü düzeyde tavsiye etmektedir (2).

PSA'nın kullanıma girmesiyle PCa tanısı konulan hastalarının sayısının artmış olması, klinik önemsiz prostat kanserinin tanısı ve tedavisi konusunda tartışmalar yaratmıştır. Hem Avrupa hem de Amerika merkezli PSA tabanlı çalışmalarda, önemli bir sağkalım avantajı elde edilememiş olmanın yanı sıra tanı ve tedaviye bağlı komplikasyonlarda önemli bir problem olduğu ortaya konmuştur. Bu nedendir ki rehberler, PSA tabanlı taramadan ziyade seçilmiş erkeklerde erken tanı sunmaya yönelik stratejiler geliştirmiştir (84).

EAU kılavuzu, ailede PCa öyküsü olanlar ile Afrika kökenli erkeklerde 45 yaş, BRCA-2 mutasyonu saptananlarda 40 yaş ve normal popülasyonda 50 yaş üzeri erkeklerle PSA testi önermektedir. Bu testlerin sonucunda 40 yaşında PSA >1 ng/dl ve 60 yaşında PSA > 2 ng/dl ise 2 yıl ara ile testin tekrarı, eğer tüm bunlar yok ise test tekrarının 8 yıl ertelenebileceği belirtilmektedir. On beş yıldan az yaşam beklentisi olan erkeklerin erken tanı programlarına alınmaması kılavuzların bir diğer önerisidir (2).

PSA derivelere ve kinetiği:

- **Yaşa özgü PSA:** Genç erkeklerde PCa tanı oranlarını arttırmak, yaşlı popülasyonda ise klinik önemsiz PCa tanı oranlarını düşürmek amacıyla yaşa göre PSA eşik değerleri belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Yaşa özgü PSA eşik değerleri (85)

Hasta Yaşı	PSA Eşik Değeri (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70 ve üzeri	6,5

- **PSA dansitesi:** Serum PSA değerinin prostat volümüne oranı olarak kabul edilen bu değer için PSA 4-10 ng/dl arasında, parmakla rektal muayenesi normal olan hastalarda genel kabul gören eşik değer 0,15'tir. (86). Ancak prostat volümü ölçümündeki invazivlik ve bireyler arasında stroma/epitelyum oranındaki farklılıklar kullanımını sınırlandırmaktadır (87).
- **PSA velositesi ve ikilenme zamanı:** PSA velositesi, PSA'nın yıllık artış hızıdır (88). Halen kabul görmüş bir eşik değeri bulunmamakla beraber, PSA değeri 4-10 ng/dl arasında olan bireylerde yıllık 0,35 ng/dl/yıl' dan daha fazla artışın daha fazla PCa mortalitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (89).

PSA ikileme zamanı, ilk tespit edilen değer iki katına çıkmasına kadar geçen zamanı gösteren bir hesaplama (90). Tanıdan ziyade tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tedavi sonrası en düşük değerine düştükten sonra ikileme zamanı 10 aydan kısa ise sistemik nüks olma ihtimali yüksektir (91).

Hem PSA velositesi hem de PSA ikileme zamanı, PSA ile karşılaştırıldığında ek bilgi sağlamamaktadır (92).

- **Serbest PSA:** PCa ile prostatın iyi huylu hastalıklarını ayırt etmede en sık kullanılan PSA derivesi, serbest/total PSA oranıdır. Serbest/total PSA oranı $< \%10$ ise PCa saptanma oranı $\% 56$; $> \%25$ ise bu oran $\% 8$ olarak saptanmıştır (93).

2.5.3.3. Prostat kanseri tanısında kullanılan biyobelirteçler

PSA düzeyleri 10 ng/dl' ye kadar olan ve parmakla rektal muayenesi normal olan hastalarda, gereksiz biyopsilerin sayısını azaltmak amacıyla PSA türevlerinin yanında kan ve/veya idrar örnekleri kullanılarak tanıya yardımcı olan biyobelirteçler kullanıma girmiştir. Kan bazlı biyobelirteçler Prostat Sağlık İndeksi, Dört Kallikrein Skoru, Iso PSA ve Stockholm 3 modeli; idrar bazlı biyobelirteçler PCa Geni 3, TMPRSS2:ERG Füzyonu ve Exosome DX; hem kan hem de idrar örneklerinde kullanan kombine belirteçler ise SelectMDX ve Michigan Prostat Skoru'dur. Tüm bunların ilk tanıda klinik anlamlı kanser saptamada serbest/total PSA oranına üstünlükleri gösterilmiş olmasına rağmen daha önce biyopsisi negatif hastalarda tekrar biyopsi kararına etkileri belirsizdir (94).

2.5.3.4. Görüntüleme

Transrektal ultrason: Transrektal gri skala ultrason, günümüzde sadece prostat biyopsisi esnasında biyopsi iğnesinin ilgili bölgeye yönlendirilmesi için kullanılmaktadır. Gri skala transrektal ultrasonun, PCa tespitiindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlı olmakla beraber $\%40-50$ arasında değişmektedir (95). PCa olgularının yaklaşık $\% 60-80$ 'i hipoekoik, $\%30-40$ 'ı izoekoik ve $\%1,5$ 'i hiperekoiktir. Bu nedenle, gri skala transrektal ultrasonda lezyonun ekojenitesi tanıda yönlendirici değildir (96). Lokal evreleme açısından sadece $\%37-85$ oranında ekstraprostatik yayılım değerlendirilebilmektedir (97).

Prostatın tümöral dokusunun neovaskülarizasyonu göz önünde bulundurularak tanıda renkli doppler ultrason ve power doppler ultrason kullanımı denenmiş ancak tüm tümörlerin hipervasküler olmaması ve tüm hipervasküler lezyonların da tümör olmaması nedeniyle her ikisinin de özgüllükleri düşüktür (98).

Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG): Bu yöntem PCa tanısında, evrelemede ve aktif izlem uygulanan PCa tanılı hastaların takiplerinde kullanılmaktadır (99). Tanıdaki asıl amacı; klinik anlamlı kanser olarak tanımlanan 0,5 cc'den büyük, Gleason Skoru 3+4 ve üzeri olan veya kapsül dışına uzanım gösteren tümörlerin tespit oranını arttırmaktır (100). Nitekim yapılan birçok çalışmada mpMRG'nin klinik anlamlı kanseri ekarte etmedeki başarısının %96,5 ile %98,7 arasında olduğu gösterilmiştir (101-103).

EAU kılavuzu, hem daha önce biyopsi yapılmış ve tekrar biyopsi kararı verilmiş hastalara hem de ilk kez biyopsi endikasyonu konulan tüm hastalara biyopsi öncesi manyetik rezonans görüntülemeyi güçlü öneri düzeyinde önermektedir (2).

mpMRG yorumlarını standart hale getirebilmek amacıyla, ilk olarak 2012 yayınlanan ve 2018 yılında güncellenen Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi (PIRADS v2.1) kullanılmakta olup bu skorlama sistemi ve klinik anlamlı kanser yakalama oranları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. PIRADS skoru ile kanser yakalama oranlarının ilişkisi(104)

PIRADS Skoru	Anlamı	Genel Kanser Yakalama Oranı	Klinik Anlamlı Kanser Yakalama Oranı
PIRADS 1	Yüksek ihtimalle klinik anlamlı kanser yoktur.	% 25	% 0
PIRADS 2	Muhtemelen klinik anlamlı kanser yoktur.	% 20,2	% 9,6
PIRADS 3	Bulgular klinik anlamlı kanser açısından şüphelidir.	% 24,8	% 12
PIRADS 4	Muhtemelen Klinik Anlamlı Kanser vardır.	% 39,1	% 22,1
PIRADS 5	Yüksek ihtimalle klinik anlamlı kanser vardır.	% 86,9	% 72,4

2.5.3.5. Prostat biyopsisi

Şüpheli parmakla rektal muayene bulguları, yüksek PSA değerleri, şüpheli mpMRG bulgularından bir veya daha fazlası olan hastalarda PCa tanısı koymak veya bu tanıyı dışlamak amacıyla prostat biyopsisi önerilmektedir (105).

EAU yaklaşık 30 cc büyüklüğündeki prostatlarda en az 8, daha büyük prostatlarda ise 10-12 kor biyopsi önermektedir (2). 18 kadran prostat biyopsisi, 12 kadran biyopsi ile karşılaştırıldığında biyopsinin duyarlılığını arttırmamakla beraber klinik önemsiz kanser tanısında artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır (106). 20'den fazla örneğin alındığı satürasyon biyopsisi ile seminal vezikül biyopsisi ve transizyonel zon biyopsisi (mpMRG bulgusu yok ise) ilk biyopside önerilmemektedir (2).

Prostat biyopsisi, transrektal veya transperineal olarak yapılabilir. Her iki yöntemin kanser tespit oranları benzer olmakla beraber transperineal teknikte daha az enfeksiyöz komplikasyonla karşılaşılması nedeniyle, mevcut kanıtlar bu yaklaşımın tercih edilmesini desteklemektedir (107). Transperineal teknik ile prostat anteriorundaki odaklardan daha doğru örnekleme yapılabilir (108).

Ciddi kanama bozuklukları, şiddetli immünsupresyon, ağırlı veya malign anorektal hastalıklar, akut prostatit prostat biyopsisinin kontrendike olduğu durumlardır (109).

Her ne kadar histopatolojik tanı için günümüzde tek yöntem olsa da çoğu minör olmak üzere birçok komplikasyon belirtilmiştir. En olası komplikasyonları tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Prostat biyopsisi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar(2)

Komplikasyon	Görülme Sıklığı
Hematospermi	37.4
Hematüri (>1 gün)	14.5
Rektal kanama (<2 gün)	2.2
Prostatit	1.0
Ateş (>38.5)	0.8
Epididimit	0.7
Rektal kanama (>2 gün)	0.7
Üriner retansiyon	0.2
Yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0.3

En önemli ve korkulan komplikasyonu, sepsis tablosudur (110). Bu tablonun ortaya çıkmasını engellemek amacıyla biyopsi öncesi idrar kültürü mutlaka çalışılmalı ve temizliği sağlandıktan sonra biyopsi işlemi yapılmalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı önerilen ve standart uygulamadır (111). Antibiyotik profilaksisinin yanı sıra transperineal biyopsiler öncesi perineal derinin rutin cerrahi dezenfeksiyonu, transrektal biyopsiler öncesi ise rektal povidon iyot ile rektal temizleme önerilmektedir (2).

Prostat biyopsisi işleminde ağrı kontrolü için intrarektal jel ve periprostatik sinir bloğunun birlikte kullanılması en etkin yöntem olarak belirtilmektedir (112).

12 kadrant prostat biyopsisi ile %30-40 oranında PCa tespit edilirken, ilk biyopside kanser saptanamayan durumlarda tekrar biyopsiler gerekebilmektedir. Tekrar biyopsi öncesi hastalara mpMRG önerilmelidir. mpMRG sonucu PIRADS 3 ve üzeri lezyonu olan, yükselen ve/veya sürekli yüksek PSA değerlerinde, şüpheli parmakla rektal muayene bulguları olanlarda, ilk biyopside tek bulgu olarak intraduktal karsinom, atipik küçük asiner proliferasyon veya birden fazla kadranda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi saptananlarda tekrar biyopsi önerilmektedir. Tekrar biyopsinin zamanlaması ile ilgili konsensüs olmamakla beraber en az 4-6 hafta sonra planlanması önerilmektedir (2). İkinci biyopside kanser tespit oranı %10-35 oranında değişmektedir. Tekrarlayan biyopsilerde bu oranında giderek azaldığı unutulmamalıdır (113).

2.5.3.6. Prostat kanseri patolojisi

PCa vakalarının çoğu prostatik epitel kaynaklı asiner tip adenokarsinomlardır. Asiner adenokarsinomun çeşitli varyant tipleri tanımlanmıştır. Bu varyantlardan taşlı yüzük hücreli, sarkomatoid ve pleomorfik dev hücreli tipin prognozu klasik asiner tipten daha kötüdür (114).

Belirgin nükleoller gösteren, dağınık yerleşimli, küçük infiltratif koyu morumsu sitoplazmalı ve bazal membran kaybının olduğu bezlerin varlığı ile tanı alırlar. Tanının rutin tekniklerle doğrulanamadığı durumlarda; PSA, prostat spesifik asit fosfataz, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (monoklonal 34betaE12), p63 ve alfa-metilasil-CoA racemase, prostatein ve NKX3.1 gibi immünohistokimyasal boyaların kullanılması önerilmektedir (115).

Prostatik adenokarsinom tanısının konulmasının ardından, histolojik derecelendirme için Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Son hali 2016 yılında verilen bu derecelendirme sisteminde; glandüler diferansiasyonun derecesi, tümör büyüme paterni ve stroma ile ilişkisi küçük büyütmede (x4 ve x10 objektifler ile) değerlendirilerek en iyi farklılaşmadan en kötüye doğru 1’den 5’e kadar skorlanır. En sık gözlenen iki grade toplanarak toplam skor oluşturulur. Gleason skoru 1 ve 2 toplam skorlamaya dahil edilmez. Skor belirtirken yüksek dereceli patern varlığında, düşük dereceli patern tümörün %5’inden azını oluşturuyorsa skora dahil edilmez. Hem patern 3 hem de 4 ve 5 içeren tümörlerde en baskın patern ve en yüksek gradeli patern toplanarak skor bulunur (116).

2014 yılında ISUP tarafından, Gleason skorlama sistemi ile bağlantılı evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu derecelendirme, kanserinin kliniği ve tedavi yanıtı açısından en önemli prognostik faktördür (117).

Tablo 4. ISUP Grade grupları ile Gleason Skorlama Sistemi ilişkisi

GLEASON Skoru	ISUP Grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4)	4
9-10	5

2.5.3.7.Prostat kanserinde evreleme

PCa hastaları; tedavi öncesi parametrelerine göre klinik, radikal prostatektomi uygulanan hastalarda patoloji verilerine göre patolojik olarak evrelendirilmektedir. PCa evrelemesinde kullanılan, 2017 yılında güncellenmiş olan TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması tablo 5 ve 6’da özetlenmiştir (118).

Tablo 5. Prostat kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

Primer Tümör Yayılımı	
Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör için kanıt yok.
T1	
T1a	Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha azında saptanmış tümör vardır.
T1b	Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında saptanmış tümör vardır.
T1c	Yüksek PSA nedeniyle yapılan biyopside tespit edilen tümör vardır.
T2	
T2a	Bir lobun yarısında veya daha azında tümör vardır.
T2b	Bir lobun yarısından fazlasında tümör vardır.
T2c	Her iki lobda da tümör vardır.
T3	
T3a	Ekstrakapsüler yayılım mevcuttur.
T3b	Seminal vezikül invazyonu mevcuttur.
T4	Tümör fiks veya seminal veziküller dışındaki komşu organlara yayılım (eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar gibi) mevcuttur.
Lenf Nodu Tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir.
N0	Bölgesel lenf nodu (pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf nodları) metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodu (pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf nodları) metastazı var.
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı mevcuttur.
M1b	Kemik metastazı mevcuttur.
M1c	Visseral organ metastazı mevcuttur.

Tablo 6. TNM Evreleme Sistemi

Evre 1	T1, T2a	N0	M0
Evre 2	T2b - 2c	N0	M0
Evre 3	T3, T4	N0	M0
Evre 4	Herhangi bir T	N1	M0
Evre 5	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

EAU kılavuzunda, tedavi seçeneklerinin seçimi ve PSA nüks riskini göstermek açısından D’Amico Risk Sınıflaması temelinde EAU Risk Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 7) (2).

Tablo 7. Prostat kanserinde biyokimyasal nüks için EAU risk grupları

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/ml ve GS < 7 (ISUP Grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS 7 (ISUP Grade 2-3) veya cT2b	PSA > 20 ng/ml veya GS > 7 (ISUP Grade 4-5) veya cT2c	Herhangi bir PSA Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP Grade) cT3-4 veya cN+
Lokal Evre			Lokal İleri Evre

GS: Gleason Skoru, c: Klinik

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu ise EUA kılavuzundan farklı olarak orta risk grubu “favorable” ve “unfavorable” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Tablo 8) (119).

Tablo 8. AUA Kılavuzu Lokalize Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

Düşük Risk		GS < 7 (ISUP Grade 1) ve PSA < 10 ng/ml ve cT1-2a
Orta Risk	Favorable	GS < 7 (ISUP Grade 1) ve PSA < 20 ng/ml veya cT2b-c olup < %50 kor tutulumu GS 7 (ISUP Grade 2) ve PSA < 10 ng/ml ve cT1-2a olup < %50 kor tutulumu
	Unfavorable	GS < 7 (ISUP Grade 1) ve PSA 10-20 ng /ml ve cT2b-c GS 7 (ISUP Grade 2) ve PSA 10-20 ng/ml ve / veya cT2b-c ve/veya $\geq$ % 50 kor tutulumu GS 7 (ISUP Grade 3) ve PSA < 20 ng/ml
Yüksek Risk		GS > 7 (ISUP Grade 4-5) veya PSA $\geq$ 20 ng/ml veya cT3

GS: Gleason Skoru, c: Klinik

Bu evreleme sistemleri dışında Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) tarafından geliştirilmiş evreleme sistemleri tablo 9 ve 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. AJCC Evreleme Sistemi (120)

Evre 1	PSA < 10 ng/ml, GS < 7, cT1-2a hastalar
Evre 2	
Evre 2a	GS $\leq$ 6 olup PSA değeri 10-20 ng/ml olan cT1-2a veya c T2b-c hastalar
Evre 2b	cT1-2 olup PSA değeri 20 ng/ml' nin altında olan GS 3+4 hastalar
Evre 2c	cT1-2 olup PSA değeri 20 ng/ml' nin altında olan GS 4+3 hastalar
Evre 3	
Evre 3a	PSA değeri 20 ng/ml' nin üzerinde olup GS $\leq$ 8 olan cT1-2 hastalar
Evre 3b	GS $\leq$ 8 olup T3-4 olan ve herhangi bir lenf nodu tutulumu veya metastazı olmayan hastalar
Evre 3c	PSA ve T evresine bakılmaksızın GS 9-10 olan ve herhangi bir lenf nodu tutulumu veya metastazı olmayan hastalar
Evre 4	
Evre 4a	Herhangi bir lenf nodu tutulumu olan hastalar
Evre 4b	Herhangi bir metastazı olan hastalar

GS: Gleason Skoru, c: Klinik

Tablo 10. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması (121)

Çok Düşük Risk	T1c evresi, GS $\leq$ 6, PSA < 10 ng/ml, $\leq$ 3 biyopsi örneğinde %50 veya daha az kanser saptanmış, PSA dansitesi <0.15
Düşük Risk	cT1-2a, GS $\leq$ 6, PSA <10 ng/ml, $\leq$ 3 biyopsi örneğinde % 50 veya daha az kanser saptanmış
Orta Risk	cT2b-2c, GS 7, PSA 10 – 20 ng/ml
Yüksek Risk	cT3a, GS 8 – 10, PSA > 20 ng/ml
Çok Yüksek Risk	cT3b-T4, primer Gleason paterni 5 veya > 4 örnekte GS 8 -10

GS: Gleason Skoru, c: Klinik

Klinik T evrelemesi, sadece parmakla rektal muayene bulgularına dayanmaktadır (120). T evrelemesi açısından, transrektal ultrasonun parmakla rektal muayeneye hiçbir üstünlüğü yoktur (122). T2 ağırlıklı mpMRG ise T evrelemesi açısından parmakla rektal muayeneye göre daha duyarlıdır ancak özgüllüğü daha azdır (123).

N evrelemesi; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile lenf nodunun boyutu ve morfolojisi kullanılarak yapılmaktadır. Lenf nodu boyutu açısından kesin bir cut-off değer olmasa da pelvis içerisinde > 8mm, pelvis dışında ise > 10mm lenf nodları malign şüpheli olarak kabul edilmektedir (124). Galyum 68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET-BT; MR, BT ve Kolin PET-BT'ye göre N evrelemesi açısından daha duyarlıdır (125).

M evrelemesi ise kemik metastazlarının, diğer bölgesel olmayan lenf nodlarının ve diğer bölgelerdeki metastazların tanımlanmasına dayanmaktadır. Hastaların klinik evresi, ISUP derecesi ve PSA düzeyleri arttıkça kemik metastazı ihtimali artmaktadır. Tüm bunlardan bağımsız olarak, semptomatik hastaların tümüne kemik taraması önerilmektedir (126). Kemik metastazlarını saptamak için kemik sintigrafisi, MR, Florür PET-BT, Kolin PET-BT ve PSMA PET-BT kullanılabilir. MR ve PET-BT yöntemlerinin kemik sintigrafisine göre nodal ve uzak organ metastazlarını da gösterme avantajı mevcuttur. Kemik metastazlarını gösterme açısından MR, kemik sintigrafisi ve PET-BT'ye göre daha duyarlıdır (127).

EAU kılavuzları, ISUP Grade 3'te ve yüksek riskli hasta grubunda abdominopelvik görüntüleme ve kemik taraması önermektedir. Yüksek riskli hasta grubunda, PSMA PET-BT taramada klasik metodların yerine önerilmektedir (2).

2.5.4. Prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi

İlk olarak 1876 yılında Theodore Bilroth tarafından perineal radikal prostatektomi uygulandığı bilinse de, bu yöntemin standardizasyonu 1904 yılında Hugh Hampton Young tarafından yapılmıştır. Ancak bu tekniğin prostatın arka, lateral ve apikal bölgelerine çok iyi bir hakimiyet ile cerrahi sınır pozitifliğini azaltması, yine bu nedenle üetrovezikal anastamozun rahat yapılması, diseksiyonun Santorini ven pleksusunun altından yapılması sebebiyle kan kaybını ve transfüzyon endikasyonunu azaltması, cerrahinin abartılmış litotomi pozisyonunda yapılmasının etkisi ile tromboembolik olay insidansının düşük olması gibi avantajlarının yanında özellikle lenf nodu diseksiyonu gereken vakalarda ayrıca bir kesi gerektirmesi gibi bir dezavantajı mevcuttur. Bu nedenle, 1947 yılına gelindiğinde ilk olarak Thomas Millin retropubik yaklaşımı tanımlamıştır. 1980'li yıllara gelindiğinde Patrick Walsh tarafından dorsal venöz kompleksin anatomisinin tanımlanmasıyla bilateral sinir koruyucu yaklaşım mümkün hale gelmiş ve popüler yöntem olmuştur. 1997 yılında retropubik prensipler kullanılarak ilk laparoskopik transperitoneal radikal prostatektomi, 2002 yılında ise Binder tarafından ilk robot yardımlı radikal prostatektomi tanımlanmıştır (128-130).

Yukarıda bahsedildiği üzere cerrahi açık, laparoskopik ve robot yardımlı tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Hangi teknik tercih edilirse edilsin amaç, kontinansı ve ereksiyonu koruyarak tümörü eradike etmektir (10). Teknikleri birbirleriyle karşılaştıran çalışmalarda; robot yardımlı radikal prostatektominin açık radikal prostatektomiye kıyasla kan kaybı ve operasyon süresi açısından avantajlı olduğu onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından ise iki teknik arasında fark olmadığı gösterilmiştir (131). Yine laparoskopik teknik ile robot yardımlı radikal prostatektomiye karşılaştıran bir çalışma, daha düşük perioperatif morbidite ve pozitif cerrahi sınır oranı ile robotik cerrahi lehine bir avantaj tanımlansa da 12. ayda üriner inkontinans açısından iki teknik arasında bir fark saptanmamıştır (132). İki randomize kontrollü çalışmayı içeren bir cochrane analizi ise laparoskopik veya robot yardımlı radikal prostatektomi ile açık prostatektomiye karşılaştırmıştır. Bu analizin sonuçlarına bakıldığında onkolojik, fonksiyonel ve cinsel işlevler açısından teknikler arasında fark saptanmamıştır. Ancak robot yardımlı ve laparoskopik tekniklerin hastanede kalış süresi kısalttığı ve kan transfüzyonu oranlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (3).

Teknikten ziyade cerrahi başarı açısından cerrahın deneyiminin ve hastane hacminin daha önemli olduğu belirtilmektedir (133).

Radikal prostatektominin PCa tedavisindeki yerini ve diğer tedavi modalitelerine göre etkinliğini gösteren önemli çalışmalar İskandinav Prostat Kanseri Grubu (SPCG) çalışması, PIVOT çalışması ve ProtecT denemesidir. PSA öncesi dönemde yapılan daha çok parmakla rektal muayenede palpe edilebilen klinik T2 tümörleri olan hastaları içeren SPCG-4 çalışmasında; radikal prostatektomi, izle ve bekle ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ortalama 23,6 yıllık takip sürecinde, radikal prostatektomi kanser spesifik sağkalım, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından üstün bulunmuştur. Ancak bu yarar 10 yıldan sonra ortaya çıkmıştır (134). Daha çok klinik T1c ve palpe edilemeyen, PSA taraması ile tespit edilen hastaları içeren PIVOT çalışmasında ise aktif izlem ile radikal prostatektomi karşılaştırılmış ve genel sağkalım açısından anlamlı bir üstünlük saptanamamıştır. Sadece orta risk grubunda, minimal bir radikal prostatektomi lehine avantaj sağlanmıştır (135). ProtecT denemesinde ise %56'sı düşük risk grubunda olan hastalardan oluşan hasta grubu radyoterapi, radikal prostatektomi ve aktif izlem kollarına ayrılmıştır. Randomize edilmiş ve 10 yıllık takipte genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından gruplar arasında fark görülmezken; metastatik progresyon açısından radyoterapi veya radikal prostatektomi ile tedavi %2,6'ya karşı %6 ile aktif izleme göre üstün bulunmuştur (136). Bu üç çalışmanın meta-analizinde radikal prostatektomi lehine ölüm oranında %9, hastalık progresyonunda ise %43 yarar tespit edilmiştir (137).

EUA kılavuzlarına göre; radikal prostatektomi düşük risk grubunda tedavi için uygun olan hastalarda aktif izleme alternatif olarak, orta risk grubunda 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara, lokalize yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalarda ise multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Orta risk grubunda, nomogramlara göre %5'ten fazla lenf nodu pozitifliği olasılığı olan hastalar ile lokalize yüksek evre ve lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda radikal prostatektomiye genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir (2).

2.6. Plastinasyon

İlk olarak 1977 yılında Gunther Von Hagens tarafından tanımlanan bu teknik, dokulardaki su ve lipidlerin çeşitli tekniklerle uzaklaştırılarak yerlerinin bir polimer kimyasal ile doldurularak dokuların uzun yıllar boyunca özel bir bakım gerekmeden muhafaza edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu teknik sayesinde kuru, kokusuz ve insan sağlığı açısından zararlı etkisi olmayan dayanıklı spesmenler elde edilebilmektedir (138). Tarihsel süreçte birçok plastinasyon tekniği tanımlansa da kullanılan kimyasal polimerin tipine göre, temel de üç teknik bulunmaktadır. Bunlar; silikon plastinasyon, epoksi plastinasyon ve polyester plastinasyondur. Bu tekniklerden epoksi ve polyester plastinasyon, daha ince organ kesitlerinin sırasıyla şeffaf ve yarı şeffaf saklanması için uygun olmalarıyla silikon plastinasyon ise tüm vücut parçaları veya kalın organ kesitlerinin saklanmasında tercih edilmektedir (139).

Çalışmamızda da kullanmış olduğumuz silikon plastinasyon tekniğinin beş aşaması bulunmaktadır. Bu aşamalar; diseksiyon ve fiksasyon, dehidrasyon, yağdan arındırma, zorlu impregnasyon ve gaz kütleme (sertleştirme) işlemleri belirtilen sırayla uygulanmaktadır (140).

İlk aşamada, vurgulanmak istenen yapıların ayrıntılı diseksiyonu gerçekleştirilir. Diseksiyon aşamasının ardından uygulanan fiksasyon aşaması, bazı araştırmacılar tarafından dokunun sertleşmesine neden olduğu için tercih edilmemektedir. Yine de dokuların anatomik şeklini muhafaza etmek ve oluşacak kimyasal reaksiyonları engellemek amacıyla, tercih edenler de mevcuttur. Bu aşamada, en çok tercih edilen fiksator formaldehittir. Damar yapılarının vurgulanması amacıyla damar içi enjeksiyonlar bu aşamada yapılmaktadır (140).

Doku içerisindeki ve dokular arasındaki sıvıların plastinasyon silikonu ile direkt olarak yer değiştirmesi, yoğunluk farkından dolayı mümkün olmadığı için diseksiyon ve fiksasyon aşamalarından sonra dehidrasyon aşamasına geçilir. Burada amaç, doku içerisindeki sıvının çözücü bir bileşenle yer değiştirmesini sağlamaktır. Bu amaçla en sık kullanılan çözücü bileşikler alkol türevleri ve asetondur. Aseton, alkollere göre daha iyi bir çözücüdür ancak oda ısısında çok çabuk buharlaşması ve patlama riski nedeniyle, dehidratasyon işlemi -25°C sıcaklıkta yapılmalıdır. Fiksasyon aşamasında formaldehit kullanıldı ise spesmen 2-7 gün kadar çeşme suyu altında bekletilmelidir; eğer fiksasyon aşamasında fenol, gliserin gibi

maddeler kullanıldı ise o zaman iki kez 7’şer gün %50’lik etanol çözeltisinde bekletilmeli ardında da 7 gün çeşme suyu altında bekletilmelidir. Bu işlemin ardından spesmen -25°C’de saf (%99,5) aseton içerisinde asetonometre ile yapılan seri ölçümlerde dokudaki aseton derişimi %95’in altına düşmeyinceye kadar bekletilir. Bu oran sağlandıktan sonra, yağdan arındırma işlemine geçilir (140).

Dehidrasyon aşamasının ardından dokular oda sıcaklığında tekrardan asetona maruz bırakılarak yağlardan arındırılırlar. Bu basamak ortalama 1-2 hafta sürmektedir. İşlemin tamamlanması renksiz olan asetonun sarı renge dönüşmesiyle takip edilebilir. Bu aşamada yüksek oranda yağ içeren bir spesmen kullanılıyor ise metilen klorür (MCL)/diklorometan gibi güçlü yağ çözücüler kullanılabilir (140).

Dehidrasyon aşamasında, doku içerisine yerleşmiş olan asetonun silikon polimerlerle yer değiştirmesi amacıyla dokular -15 ile -25°C’lerde negatif basınçlı vakumlu tanklarda 20-25mmHg basınçta S10 polimeri ve bunun katalizörü S3 polimerinden oluşan silikon karışımına maruz bırakılırlar. Klasik yöntemde S10-S3 karışı 100:1 oranından oluşturulmaktadır. Tank içerisindeki gaz çıkışı takip edilir. Gaz çıkışının durmasıyla asetonun dokulardan çıktığı ve silikon polimerlerle yer değiştirdiği tespit edilir. Silikon plastinasyonun bu aşamasına, zorlu impregnasyon adı verilir (140).

Son aşama ise kürlenme (sertleştirme) aşaması olup silikon polimerin gaz halde silikon polimerlerin çapraz bağlar oluşturarak sertleşmesini sağlayan S6 adı verilen başka bir kimyasal ile etkileşime sokularak sertleşmesi sağlanmaktadır. Bu süreç işlemin yapıldığı zamana göre hızlı (genellikle impregnasyon sonrası 2-3 gün içerisinde) veya yavaş (impresgnasyon sonrası bir veya birkaç hafta sonrasında) kürlenme olarak iki farklı şekilde yapılabilmektedir. S6 uygulamasından sonra, numunenin derinliklerine kadar tam kürlenmeyi sağlamak için numuneler, kullanılmadığı zamanlarda kapalı bir kaptan veya plastik torbada birkaç hafta saklanmalıdır (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.08.2021 tarih ve 2021/15 numaralı etik kurul onayı ile Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi (TOBB ETÜ) anatomi laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan kadavra, Ürolojik Cerrahi Derneği tarafından yurtdışından temin edilmiştir.

Çalışmamızın ilk aşamasında, taze erişkin erkek kadavrası örneği üzerinde Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN ve Araştırma Görevlisi Dr. Onur ÖZYAMAN tarafından retropubik radikal prostatektomi cerrahisi uygulanmış olup operasyon için kullanılan alet ve cihazlar şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kadavra üzerinde yapılan RRP cerrahisi için kullanılan alet ve cihazlar

Cerrahi esnasında ve plastinasyon sonrasında tüm aşamalar FUJIFİLM FINEPIX HS20 EXR marka dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandırılmıştır.

Çalışmamız cerrahi eğitime katkı sağlamak amacı ile kadavra üzerinde bir model oluşturulmaya yöneliktir. Bu çalışmada oluşturulan modelin cerrahi eğitime etkisi bir sonraki aşamada yeni bir çalışma projesi olarak ele alınacaktır. Bu nedenlerle mevcut çalışmamızda herhangi bir istatistiksel analize gerek duyulmamış ve kullanılmamıştır.

3.1. Radikal Retropubik Prostatektomi Cerrahi Aşamalarının Uygulanması

Çalışmamızda ilk olarak taze donmuş erişkin erkek pelvis kadavrası üzerine sinir koruyucu açık RRP uygulanmıştır. Bu aşamalardaki önemli anatomik yapılar bulgular kısmında ayrıntılı olarak paylaşılmıştır.

3.2. Plastinasyon

Çalışmamızın amacına uygun olarak, üzerinde RRP cerrahisi uygulanmış olan kadavrada doku bozulması olmadan uzun yıllar saklanabilmesi için silikon plastinasyon tekniği seçilmiş ve uygulanmıştır. Plastinasyon tekniğinin tüm aşamaları, TOBB ETÜ anatomi laboratuvarında gerçekleştirildi.

Kadavra teminini takiben formaldehit, fenol, alkol gibi herhangi bir fiksatif kullanılmadan kadvraya damar dolgusu yapıldı. Damar dolgusu aşamasında, daha sert olduğu için arterlerden poliüretan, venlerden ise lateks madde enjekte edildi. Daha sonra taze donmuş ve damar dolgusu tamamlanmış kadavra üzerinde cerrahi diseksiyon uygulandı. Ardından yapacağımız işlem süresince doku bozulmasını engellemek amacıyla, oda sıcaklığında %10'luk formalin solüsyonu ile standart formaldehit fiksasyonu uygulandı. İki hafta beklenerek fiksasyonun tamamlanması sağlandı. Daha sonra spesimen geniş bir kaba konularak, akan çeşme suyu altında 3 gün bekletilerek formalin uzaklaştırıldı. Gliserol veya fenol benzeri su ile uzaklaştırılamayan başka kimyasallar kullanmadığımız için %50'lik alkol solüsyonunda haftalarca bekletmek gibi ek bir işleme gerek olmadı.

Fiksasyon aşamasının ardından spesimen aseton solüsyonlarına koyularak dehidrasyon yapıldı. 1 birim spesimen için 10 birim aseton koyuldu. Günlük aseton takipleri yapılarak, difüzyon dengesine ulaşılan kadar banyoya devam edildi. Her bir banyo 10 gün kadar sürdü. Üçüncü banyonun sonunda %98 üzerinde aseton konsantrasyonu elde edilene kadar dehidrasyon işlemi sürdürüldü. Standart plastinasyon prosedüründe bu konsantrasyon %95 olarak kabul edilir. Dehidrasyon aşamasında, plastinasyon derin dondurucusu (Biodur Products, Heidelberg/ Almanya) içerisinde paslanmaz çelik tanklar (Biodur Products, Heidelberg/ Almanya) kullanılmıştır.

Dehidrasyon aşamasının ardından spesimen oda sıcaklığında tekrardan asetona maruz bırakılarak yağdan arındırma süreci tamamlandı. Bu işleme aseton rengi sarıya dönene kadar devam edildi.

Yağdan arındırma işleminin ardından spesimen üzerinde en az 3-4 cm silikon olacak şekilde, silikon karışımı içerisine konularak negatif basınçlı vakum cihazında aseton ile silikon polimerin yer değiştirmesi sağlandı. Silikon polimer olarak S10 polimer ve bunu aktifleştirerek silikon zincirlerinin uzamasını sağlamak için 100:1 oranında S3 katalizörü kullanıldı. Sonrasında cam kapak kapatıldı ve tankın bir çıkışına vakum pompası, bir çıkışına manometre, diğer iki çıkışına ise valfler yerleştirildi. Valfler, zorlu impregnasyon aşamasında salınan aseton baloncuğu miktarına göre vakumu ayarlamak amacıyla kullanıldı. Yaklaşık 750 mbar basınçla işleme başlandı ve kademeli olarak basınç azaldıkça cam kapaktan baloncuk çıkışı gözlenmeye başlandı. Baloncuk çıkışı duruncaya kadar işleme devam edildi. Bu aşama rutin prosedürde soğuk ortamda yapılmakta iken bizim çalışmamızda oda sıcaklığında yapılmıştır. Bunun sebebi, zorlu impregnasyon süresini 6 haftadan 3 haftaya indirmektir. Bu aşamada S10 silikon polimer (Biodur Products, Heidelberg/ Almanya) ile S3 katalizör madde (Biodur Products, Heidelberg/Almanya), 35 L kapasiteli, cam kapaklı, 4 çıkışlı vakumlama tankı ve sepeti (Biodur Products, Heidelberg/ Almanya), manometre (Greisinger marka) ve vakum pompası (Busch R5, Almanya) kullanılmıştır. Sonrasında spesimen silikon içerisinden çıkarıldı ve içerisindeki fazla silikonun kendiliğinden sızması için vakum tankı üzerinde bekletildi.

İşlemin son aşamasında, silikon polimerin sertleşmesi için S6 polimeri uygulandı ve bu şekilde çapraz bağlar oluşturarak silikon sertleşti. Plastik bir gaz kütleme tankı ve ince bir boru vasıtasıyla tank içinde hava sirkülasyonu sağlayan bir akvaryum hava pompası (Eheim, Deizisau/ Almanya) ile S6 (Biodur Products, Heidelberg/ Almanya) kullanılmıştır.



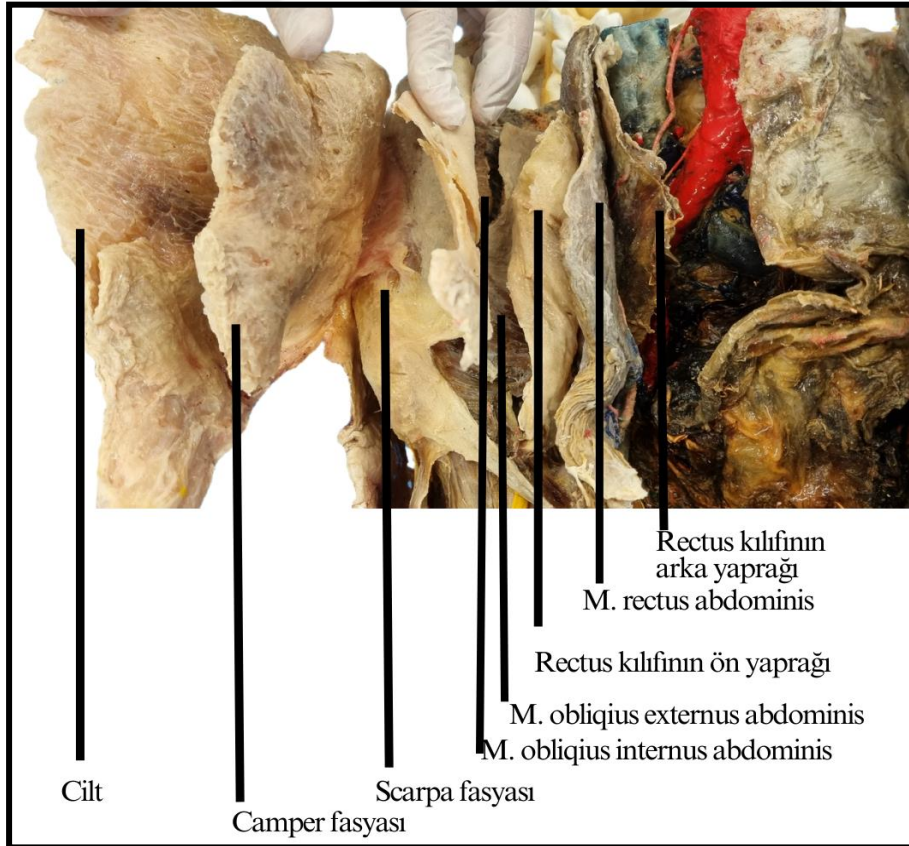
Şekil 3. Plastinasyon aşamasında kullanılan malzemeler

4. BULGULAR



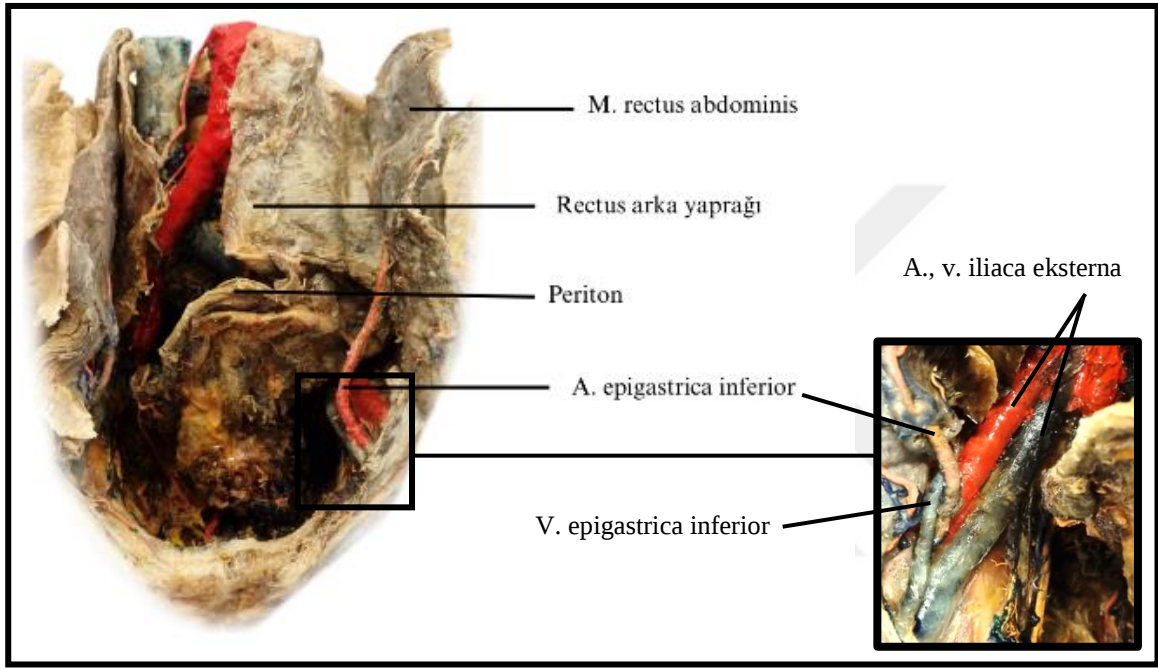
Şekil 4. Diseksiyon öncesi ve plastinasyon sonrası görünüm

Aşama 1: Göbek altı median insizyonda geçilen ciltten rektus kılıfının arka yaprağına kadar olan tüm cilt ve cilt altı dokular diseke edildi. Plastinasyon işlemi sonrası diseke edilen yapıların hepsinin doğal formlarını koruduğu tespit edildi.



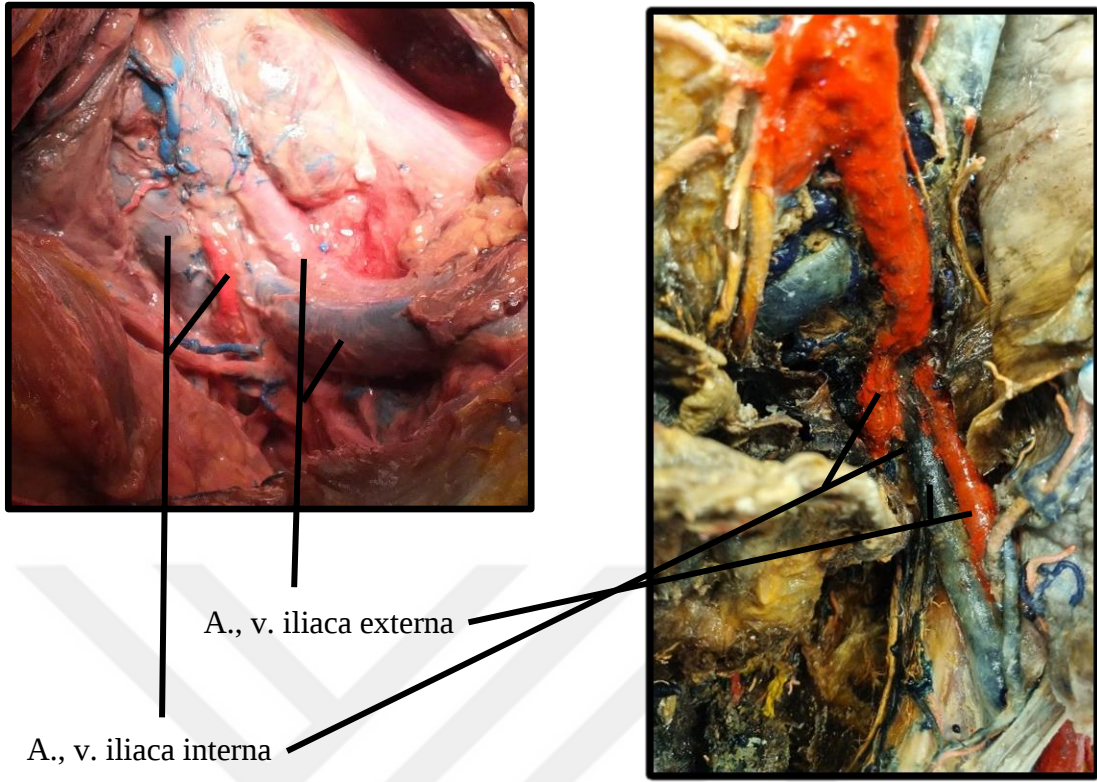
Şekil 5. Karın ön duvarı kas ve fasyal yapılarının görünümü

Laparoskopik trokar girişi, abdominal dren yerleştirilmesi gibi işlemler esnasında yaralanma riski olan inferior epigastrik arter ve ven özellikle diseke edildi. Renkli plastinasyon ve işlem öncesi uygulanan damar dolgusu sayesinde arter ve ven ile bunların seyirleri ayrı ayrı net bir şekilde ortaya konuldu. İnförior epigastrik arterin eksternal iliak arterden köken aldığı, transversus abdominis kası boyunca seyrettiğı ve rektus kası ile posterior rektus kılıfı arasından yükseldiğı görüldü.



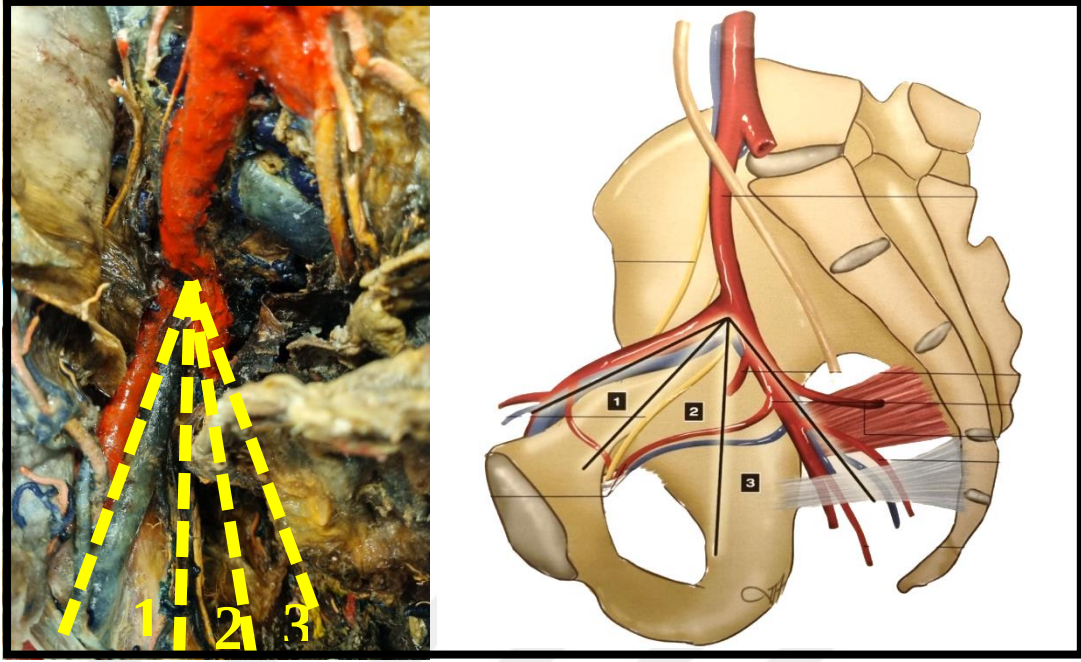
şekil 6. Rektus kası ve ilişkili damarsal yapıların görünümü

Aşama 2: İşlem esnasında prostat hareketli hale getirildiğı ve seminal veziküllerin içerisi dolgu materyali ile doldurularak görülebilir hale getirildiğı için periton serbestleştirilmesi esnasında sınırları belirleyen kranialde vas deferens ve iliak damarlar net olarak ortaya konulabildi. Plastinasyon sonrasında da hem damarlar hem de seminal vezikül için uygulanan dolgu materyali dayanıklılığını koruduğı görüldü.

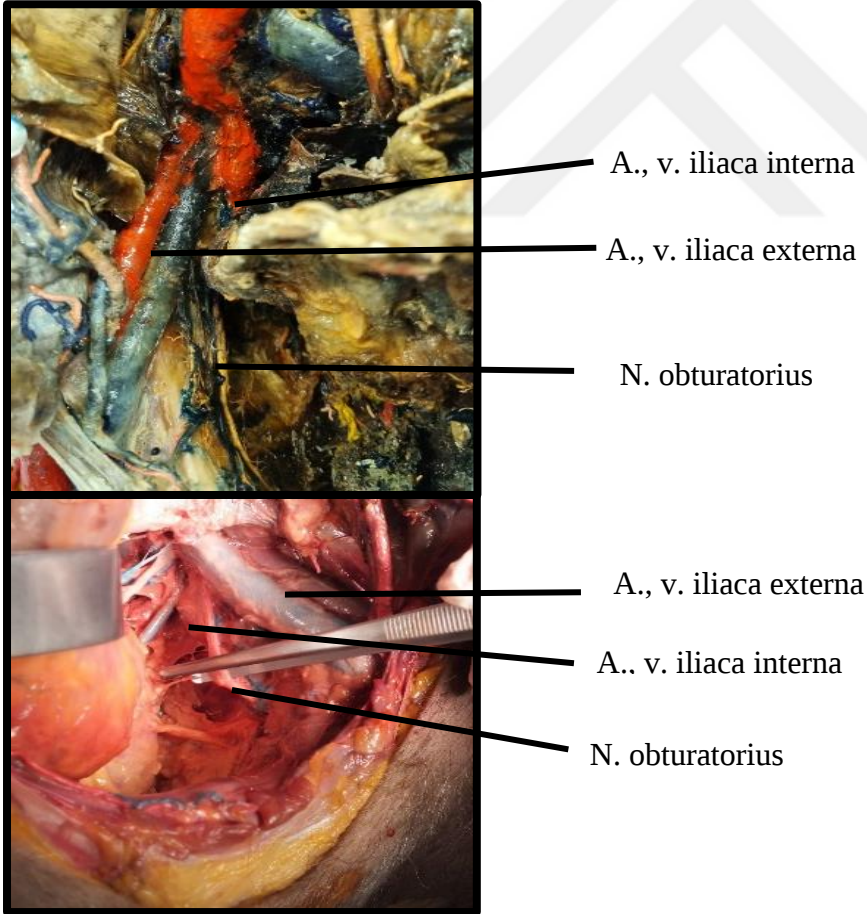


Şekil 7. İliak damarların görünümü

Aşama 3: Tüm lenf nodu diseksiyonu sınırları (sınırlı, standart, genişletilmiş ve süper genişletilmiş lenf nodu diseksiyonları) hem taze donmuş kadavra diseksiyonu esnasında hem de plastinasyon aşamaları sonrası net olarak gösterilebildi. Bu sınırları belirleyen oluşumlar canlı cerrahide komşuluklar nedeniyle rahat görülemez iken bu modelle çok daha kolay izlenebilir hale geldi. Lenf nodu diseksiyonu aşamasında sık karşılaşılan bir komplikasyon obturator sinirin diseksiyon esnasında zedelenmesidir. Plastinasyon sonrası obturator sinir net olarak kullanıcı tarafından görülebilir bir halde olduğu tespit edildi. Ancak plastinasyon sonrasında yağdan zengin bu sinir dokusunun beklenenden daha fazla oranda hacim kaybettiği tespit edildi.



Şekil 8. Standart(1+2) ve genişletilmiş(1+2+3) lenf nodu diseksiyonu sınırları



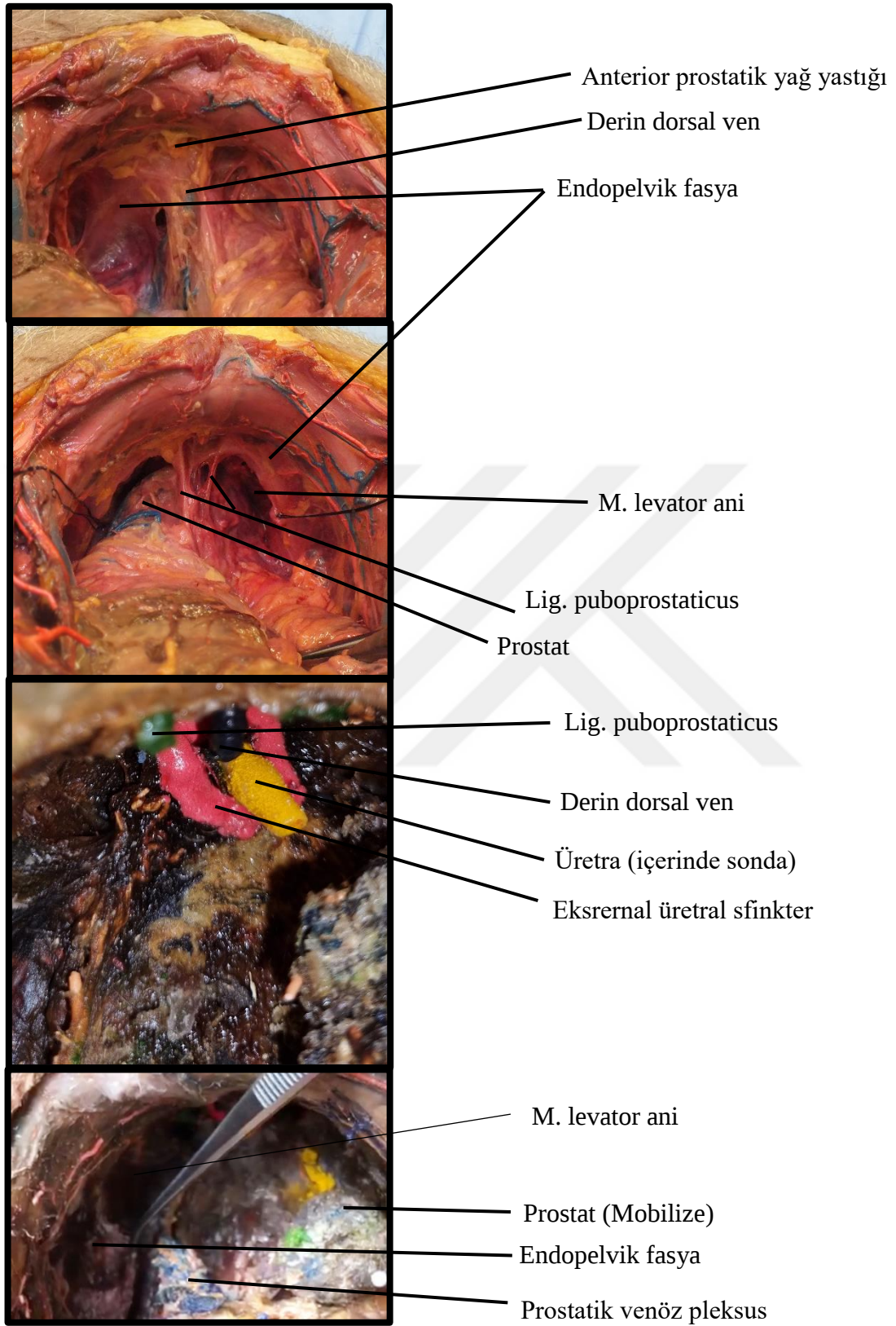
Şekil 9. Lenf nodu diseksiyonu aşamasında önemli damar ve sinir yapılarının taze donmuş kadavra ve plastinasyon sonrası görünümü

Aşama 4: Takip eden aşamada taze donmuş kadavra üzerinde işlem yapılırken prostat, endopelvik fasya, puboprostatik ligamanlar, prostat ve mesane boynu arasındaki bağlantı yağ dokusu ile kaplı olduğu görüldü. Ancak plastinasyon esnasında spesimen yağdan arındırıldığı için bu dokunun korunamadığı tespit edildi.

Aşama 5: Endopelvik fasya ve alt kısmında yer alan levator ani kası gösterildi. Plastinasyon işlemi sonrasında endopelvik fasyanın ilk halini koruyamadığı ve daha sert bir hale geldiği görüldü. Bunun diseksiyon sırasındaki taze doku rezistansı ile farklı olmasının gerçek cerrahiye taklit edemeyeceği için bir eksiklik olduğu düşünülmektedir.

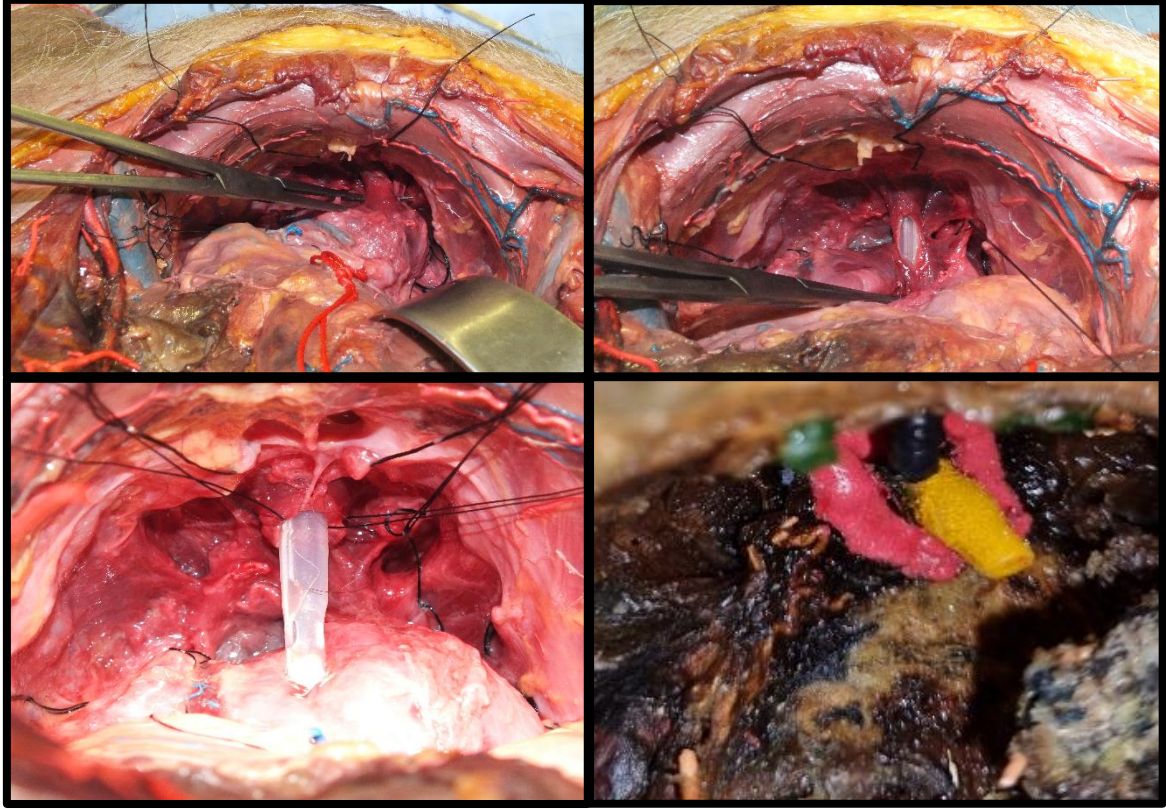
Aşama 6: Postoperatif kontinansın korunması açısından son derece önemli olan puboprostatik ligamentler, prostatın mobilize edilmesi için kesildi ve bu yapılara renkli plastinasyon işlemi uygulanarak belirgin hale getirildi. Eksternal üretral sfinkter ve dorsal ven kompleksi ile yakınlıkları özellikle gösterildi. Bu ligamentlerin işlem öncesi yapılarını korudukları ve canlı cerrahiye göre daha net bir şekilde izlenebildiği tespit edildi.

Aşama 7: Derin dorsal ven kompleksi, cerrahi esnasında ciddi kanamalara neden olması, cerrahi sınır pozitifliğinin en yüksek oranda olduğu prostat apeksine ve üriner sfinktere yakınlığı nedeniyle özellikle ortaya konuldu. Tüm bu anatomik yapıların birbirleriyle olan komşulukları prostatın hareketli hale getirilmesinin de yardımıyla net anlaşılır hale geldiği görüldü.



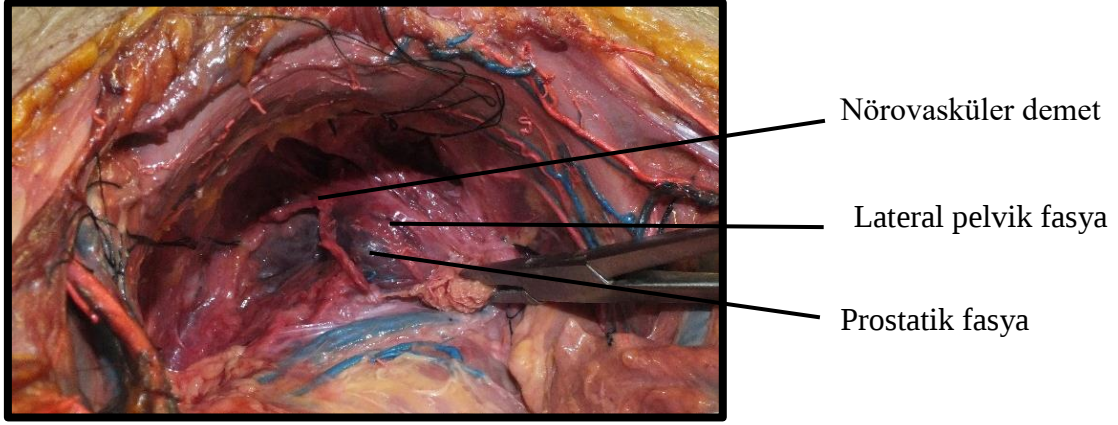
Şekil 10. Endopelvik fasya, puboprostatik ligament, derin dorsal ven, üretra ve ilişkili yapıların taze donmuş kadavrada ve plastinasyon sonrası görünümü

Aşama 8: Üretra ve eksternal üriner sfinkterin ilişkisi dokular arasındaki sınırların net olarak anlaşılması için renkli plastinasyon kullanılarak ortaya kondu. Ancak bu dokular gerçek doku elastikliğini koruyamadığı izlendi.



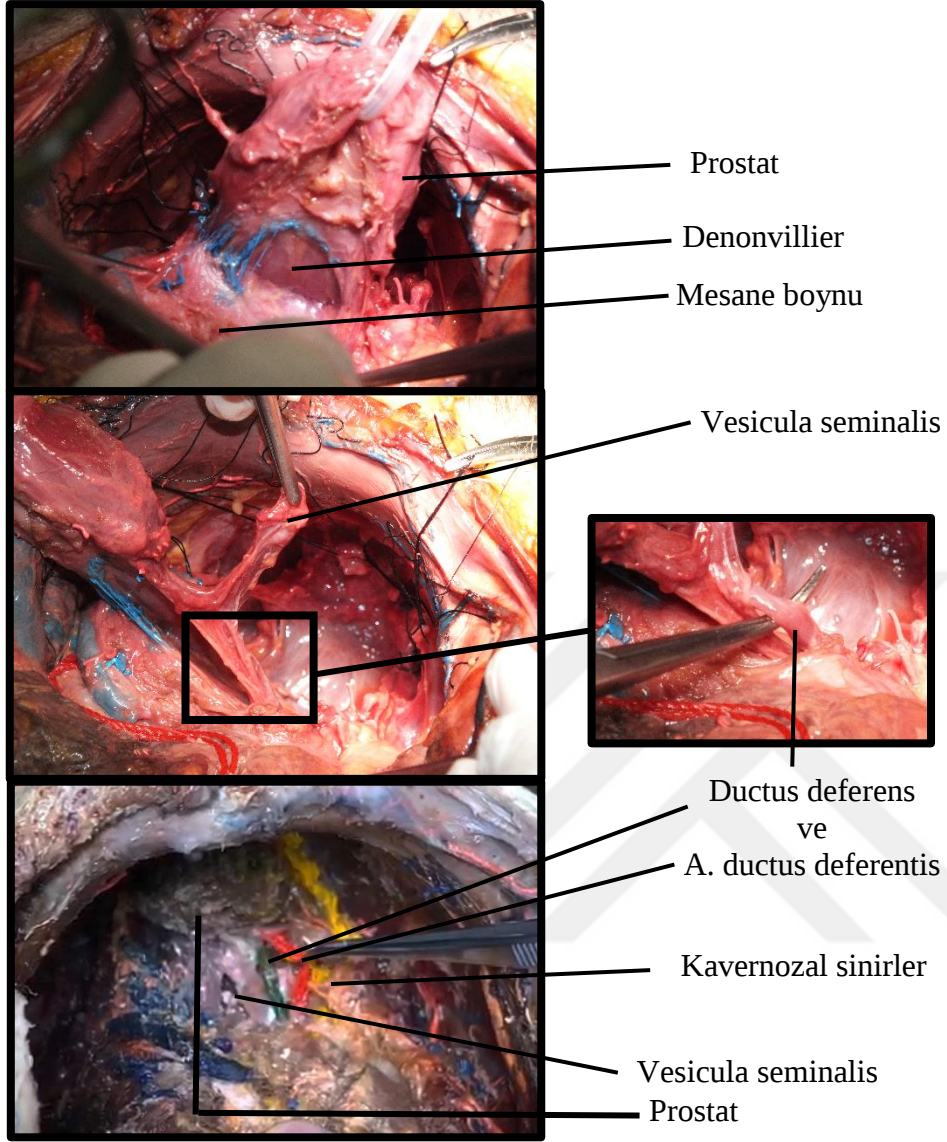
Şekil 11. Üretra ve üretral anastamoz süturlarının yerleştirilme aşamasının taze donmuş kadvrada ve plastinasyon sonrası görünümü

Aşama 9: Sinir koruma aşamasında önerilen prostatik fasya ile levator fasya arasındaki interfasyal aralıktan diseksiyon taze donmuş kadvra üzerindeki diseksiyonlarda gösterildi. Ancak bu aşamadaki periprostatik sinir yapıları plastinasyonun yağdan arındırma aşamasında fazla hacim kaybına uğraması nedeniyle bu yapıların istenilen düzeyde gösterilemediği tespit edildi.

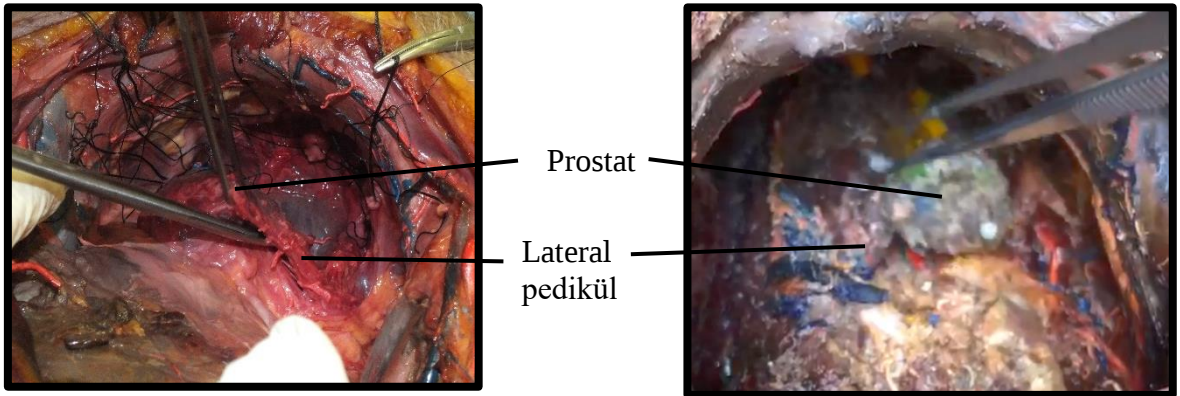


Şekil 12. Prostat ve çevresindeki fasyalar ve nörovasküler demetin taze donmuş kadavradaki görünümü

Aşama 10: Seminal veziküller ve duktus deferens içerisine uygulanan dolgu sayesinde bu yapılar belirgin hale geldi. Seminal vezikül uç kısmında sinir yapıları korunabildi ve gösterilebildi. Arterlere işlem öncesi uygulanan dolgunun canlı cerrahide veya kadavra diseksiyonunda görülmesi zor olan A. ductus deferentis ' in görülmesini sağladı. Prostat hareketli hale getirilir iken lateral pedikül bir tarafta korundu. Plastinasyon sonrası da bir tarafta lateral pedikül kolay bir şekilde görülebildi.

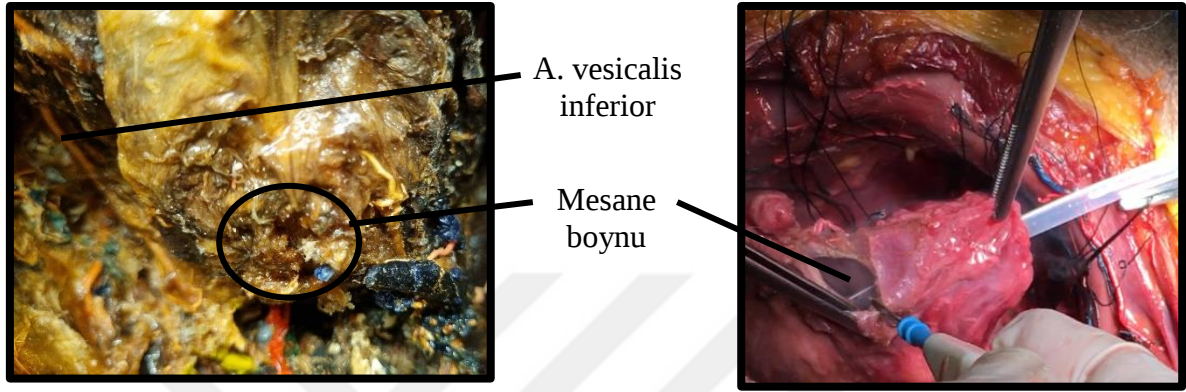


Şekil 13. Seminal vezikül, denonvillier fasyası, duktus deferens ve arterinin taze donmuş kadavrada ve plastinasyon sonrası görünümü



Şekil 14. Lateral pediküllerin taze donmuş kadavrada ve plastinasyon sonrası görünümü

Aşama 11: Prostat alt kısmında seminal vezikül, duktus deferens ve arterinin ortaya konması için prostat mesane boynundan ayrılmıştır. Mesaneye özel bir koruma ve hareketlendirme sağlanmadığı için kadavra mesanesinin doğal yapısını koruyamadığı görüldü. Mesane boynu plastine spesimende de izlenebildi. A. Vesicalis inferior' un mesaneye olan yakınlığı gösterilebildi.



şekil 15. Mesane boynunun taze donmuş kadavrada ve plastinasyon sonrası görünümü

5. TARTIŞMA

Radikal prostatektomi, organa sınırlı hastalıklarda altın standart tedavi yöntemi olmakla beraber bazı lokal ileri hastalarda da tedavinin bir parçası olmaya devam etmektedir (141). Açık, laparoskopik ve robot yardımlı olarak gerçekleştirilebilmektedir. Bu cerrahi prosedürlerden robot yardımlı radikal prostatektomi, teknolojik gelişmelerin etkisi ile her ne kadar önceki yıllara oranla daha sık tercih edilmeye başlansa da mevcut çalışmalarda onkolojik ve fonksiyonel açıdan bu üç yöntemin birbirlerine üstünlüklerinin gösterilmesinin yanı sıra 2023 EAU kılavuzunda hiçbir yöntemin diğerine tercih edilemeyeceği belirtilmektedir (2).

Hiçbir teknik diğerine üstün kabul edilmemekle beraber hangi teknik seçilirse seçilsin A grubu ameliyatlar arasında yer alan bu zorluk derecesi yüksek cerrahinin sonuçları cerrahi tecrübe ve hastane volümü ile doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (142-145). Bu cerrahi tecrübenin elde edilebilmesi için, her iki cerrahi teknikte de “öğrenme eğrisi” adı verilen süreç söz konusudur. Saito ve ark.’nın üroonkoloji asistanlarının öğrenme eğrisini değerlendirdikleri çalışmalarında; 20 vaka sonrası operasyon süresinin 150 dakikadan 120 dakikaya gerilediğini, 29. vakadan sonra ise kan kaybı oranını %9’dan %3’e gerilediğini paylaşmışlardır. Uzman statüsüne erişmek için, 200 vakalık bir serinin gerekli olduğu belirtilmiştir (146). Hu ve ark., en az 40 vaka sonrası genel komplikasyonlarda 2 kat azalma olduğunu bulmuşlardır (147). Kretschmer ve ark.’nın 2000’den fazla açık radikal prostatektomi uygulamış olan tek cerrahın deneyiminin cerrahi sonuçlarını analiz ettikleri çalışmada, başlangıç noktasında cerrahi sınır negatifliği oranı %70’lerde iken 750 vakadan sonra % 90’lara ulaştığı görülmektedir. İlk 1000 vakaya kadar operasyon süresinin azaldığı sonrasında bu sürenin plato çizdiği, araştırmanın bir diğer bulgusudur. İnkontinans açısından ise % 95’lik bir platoya ulaşmak için yaklaşık 300 vaka deneyimi gerektiğini paylaşmışlardır (148).

Açık radikal cerrahinin öğrenme eğrisindeki bu yüksek vaka sayılarına karşın, son yıllarda daha çok tercih edilen robot yardımlı ve laparoskopik radikal prostatektomi için öğrenme eğrilerinin daha az sayıda vaka ile sınırlı olduğu göze çarpmaktadır. Robot yardımlı radikal prostatektomi yönteminde, bir cerrahın bağımsız çalışması için yaklaşık 50-200 vaka gerekli olduğu tahmin edilmektedir (149). Ancak bu cerrahi tekniklerdeki önemli

problemlerden biri cerrahi esnasında diseksiyonun ilerlememesi ve kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle açık cerrahiye geçiştir. Bhayani ve ark. 2000-2005 yılları arasında yaptıkları 670 laparoskopik radikal prostatektomi hastasının dahil edildiği çalışmada, açık cerrahiye dönüş oranı %1,9 olarak bulunmuştur (150). Sharma ve ark. ise 2004-2010 yılları arasında 134.398 minimal invaziv radikal prostatektomi uygulanan hastanın dahil edildiği çalışmada, bu oranı %1,8 olarak açıklamışlar ve 2004 yılında %7,2 olan oranın 2010 yılında %0,7'ye gerilediğini belirtmişlerdir (151). Luzzago ve ark.'nın 2008-2015 yılları arasında yapmış oldukları 57.078 minimal invaziv radikal prostatektomi uygulanan hastanın dahil edildiği çalışmada, bu oran %0,6 olarak saptanmıştır. Tüm bu çalışmalarda, açık cerrahiye dönüşün prediktörleri obezite, önceki pelvik cerrahiler ve cerrahin deneyimi olarak tespit edilmiştir (152). Bu sonuçlar ile minimal invaziv çağında, tüm üroonkologlar için geri plana düşen açık cerrahinin ve eğitiminin önemi açıktır.

Öğrenme eğrisinin bu derece uzun olduğu bir cerrahi için, çoğunluğu açık cerrahi uygulanan hastaların tedavisinde üroonkoloji yan dal eğitimi almış cerrahlarla almamış olan cerrahları karşılaştıran bir çalışmada; eğitim almış grupta biyokimyasal nüks ve hastalık progresyonu açısından prognostik önemi kanıtlanmış olan pozitif cerrahi sınır oranının anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (%28,1 ile %49,2) (153). Üroonkoloji yan dal eğitimi alan Charles J. Rosser ve Ashish M. Kamat tarafından eğitimleri sonrası ilk yıllarında uyguladıkları radikal prostatektomi sonuçlarını paylaştıkları çalışmalarda, patoloji sonuçları ve komplikasyon oranlarının deneyimli cerrahlarla benzer olduğu ifade edilmiştir (154). Klein ve ark. da benzer şekilde, cerrahi deneyim ile biyokimyasal nüksün tüm risk gruplarında ilişkili olduğunu bulmuşlardır (155). Tüm bu çalışmalardan çıkarılabilecek ortak sonuç, radikal prostatektomi cerrahisinde öğrenme eğrisinin uzun olmakla beraber sonuçlarının cerrahi deneyimle yakın ilişkili olduğu açıktır. Cerrahi eğitimin, bu öğrenme eğrisini hızlandırdığı ve operasyon sonrası sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir. Çalışmamızın, üroonkoloji alanında uzmanlaşmak isteyen cerrahların eğitiminde önemli bir eğitim materyali olacağını ve öğrenme eğrisini kısaltacağını öngörmekteyiz.

Cerrahi eğitimin cerrahinin sonuçlarına etkisi bu yönde iken, hem yeni nesil üroloji asistanlarının eğitiminde engel teşkil eden hem de eğitimin daha iyi olmasını zorunlu hale getiren bir paradoks da medikal malpraktisttir. Colaco ve ark. 2014 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 2 laparoskopik, 5 robot yardımlı ve 18 açık radikal prostatektomi ile ilgili 25

malpraktis davasını incelemişlerdir. Bu hastaların 13'ü rektal yaralanma başta olmak üzere, cerrahinin gerçekleştirilmesi sürecindeki hatalar nedeniyle malpraktisin ortaya çıktığını savunmaktadır. Araştırmacılar bu durumun, iyi cerrahi eğitim ile ortadan kaldırılabileceğini belirtmişlerdir (156).

Üroloji eğitimi esnasında verilen üroonkoloji eğitimine ilişkin, asistan ve uzman cerrahların yeterlilik düzeyi birkaç çalışmayla incelenmiştir. Karagöz ve ark. 22 ülkeden 111 üroloğa yönelttikleri 18 soruluk anket yoluyla, asistanlık eğitimleri süresince aldıkları üroonkoloji eğitimin yeterliliğini ve ülkeler arasında eğitim farklılıklarını ölçmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmada, çoğu ülkede üroonkoloji eğitiminin yetersiz olduğu ve çoğu üroloğun üroonkolojik vakalara yaklaşımda çekimser davrandıkları sonucuna varmışlardır. Araştırmada PCa tanı ve tedavisi ile ilgili analizlere bakıldığında, ürologların sadece %37,83'ünün prostat kanserinin küratif tedavisinin tüm aşamalarını ve cerrahisini gerçekleştirdikleri görülmektedir. Buna karşın aktif izlem ve dikkatli bekleme seçeneklerinde, ürologların %68,46'sının bu süreçleri etkin yönetebildiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, gerek eğitimdeki yetersizlik gerekse ortaya çıkan komplikasyonları yönetmenin zorluğu ve medikolegal problemler nedeniyle üroonkolojik cerrahilerin daha ileri merkeze sevk edildiği bu nedenle üroonkoloji eğitiminin tekrar gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (157).

Ülkemizde üroloji asistanlık eğitiminin son senesindeki asistan doktorların dahil edildiği Avrupa Üroloji Asistanları Derneği (ESRU) sorgulama anketinin kullanıldığı bir çalışmada, birinci cerrah olarak üroonkolojik vakaları yapma oranı oldukça düşük bulunmuşken katılımcıların sadece %41'i açık cerrahi konusunda yeterli eğitim aldıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmaya katılanların % 40'ı üroonkoloji alanında uzmanlaşmak istediklerini belirtirken, sadece %21'i şu aşamada üroonkoloji ile ilgili gerekli tanı ve tedavi yeterliliğine sahip olduklarını ifade etmiştir (158). Hoag ve ark. da çalışmalarında, üroloji eğitimi almakta olan asistanların açık cerrahi konusunda kendilerine güvenmedikleri sonucuna varmıştır. Yazarlar, yeni kurslar ve eğitimlerle bu oranların yükseltilebileceği yorumunda bulunmuşlardır (159).

Uygulamalı kurslar ve kadavra diseksiyonları ile canlı cerrahi öncesinde cerrahi prosedürünün adım adım uygulanması işlemin öğretilmesinde, asistanların güven duygusu

ve becerilerinin arttırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Kadın hastalıkları ve doğum, ortopedi gibi birçok cerrahi branşta da bu kursların etkinliği gösterilmiştir (160).

Ürolojik Cerrahi Derneği tarafından 2019 yılında birinci sene üroloji asistanlarına yönelik olarak gerçekleştirilmiş olan sanal gerçeklik ile ürogenital sistem cerrahi anatomisi pratik eğitimine katılmış olan katılımcıların tamamı anatomik yapıları tanıyabilir hale gelmişlerdir. Katılımcıların tamamı uygulanan eğitimin ve tekniğin anatomi bilgilerine katkı sağladığı belirtmişlerdir (161).

Özcan ve ark. tarafından ülkemizde 50 üroloji asistanının dahil edildiği ve üroanatomi öğretiminde kadavra kurslarını inceleyen çalışmada, kadavra kurslarının tüm katılımcılarda olmasa da çoğunluğunda anatomi bilgisini arttırdığı bulunmuştur (162). Sharma ve ark. da yaptıkları çalışmalarda, kadavra eğitimlerinin cerrahi becerileri arttırmada etkili olduğunu göstermişlerdir (163).

Anatomi eğitiminde sanal gerçeklik, tıbbi görüntüleme, bilgisayar tabanlı öğrenme gibi birçok yöntem geliştirilse de mevcut yayınların çoğunda anatomi öğretimi için kadavra temelli öğretimden vazgeçilemeyeceği vurgulanmaktadır. İnsan kadavraları, gerçeğe en yakın boyut ve doku yapısı itibarıyla endoskopik, açık ve robotik cerrahi eğitimleri için modeldir. Çoğu hayvanda prostat olmaması nedeniyle birçok hayvan modeli yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerle, insan kadavraları mükemmel bir üç boyutlu eğitim avantajı sağlamaktadır (164).

Ancak kadavra bağışlarının yeterli düzeyde olmaması ve etik kaygıların yanında ölümden sonra dokuların en az yapısal değişiklik ile esnekliğinin korunması, aşırı sertleşmesinin, mantar ve bakteri üremesinin önlenmesi bu modellerin oluşturulabilmesi için karşılaşılan zorluklardır. Aynı zamanda çoğu kadavra modelinin, spesifik patolojiyi içermemesi (örneğin prostatik tümör) ileri cerrahi becerinin kazanılması (PCa olmadığı için çevre sinir yapılarına invazyonun gösterilememesi gibi) açısından problem teşkil edebilmektedir (164). Tüm bunların yanı sıra oluşturulan kadavra eğitim modelinin, kullanıcıların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek kimyasalları içermemesi gerekmektedir. Anatomistler bu zorlukları 19. yüzyıldan itibaren mumyalama ve birçok koruma tekniği ile aşmaya çalışmışlardır. Mumyalama teknikleri, formalin tabanlı ve formalin tabanlı olmayan solüsyonlarla yapılmaya çalışılmaktadır. Formalin tabanlı mumyalama tekniklerinden formalinin ciltte, gözde ve üst solunum yolunda tahriş edici

etkisi, nazofarinks kanseri ve lösemi gibi malignite risklerinde artışa neden olması gibi nedenlerle uzaklaştırılmıştır. Bu süreçte, daha az formalin maruziyetine neden olan Thiel mumyalama ve plastinasyon yöntemi ortaya çıkmıştır (165).

Çalışmamızda kullanılan plastinasyon tekniği diğer formalin bazlı mumyalama yöntemlerinden farklı olarak; kokusuz, sağlık açısından toksik etkisi olmayan, çıplak elle temas edilebilen ve dokuların görece korunması sebebiyle cerrahi aşamalarındaki oluşumların canlı dokularla benzer özellik ve görünümde olması açısından tercih edilmiştir. Bu yöntem sayesinde oluşturulan örnekler, uzun yıllar boyunca herhangi bir mikroorganizma üremeden ve bozulmadan korunabildiği için kadavra bağışlarının düşük ve etik kaygıların üst düzeyde olduğu çağımızda eğitim amaçlı kadavra gereksinimi de azaltılmaktadır. Ayrıca bu teknik anatomi, radyasyon onkoloji, patoloji ve radyoloji gibi disiplinler ile etkileşimi güçlendirerek tanı ve tedavi aşamalarının optimize edilmesinde fayda sağlayabilir. Bu avantajların yanında en önemli dezavantaj finansal maliyetlerdir. Çalışmamızın maliyeti yaklaşık olarak 26.000 Euro'dur. Ancak bu maliyet oluşturmuş olduğumuz eğitim materyalinin farklı disiplinler tarafından kullanılmasıyla maliyet etkinliğinin artırılabilir. Günümüz radyodiagnostik kesitsel görüntüleme yöntemlerinin rezolüsyonlarındaki düşüklük göze alındığında şu aşamada olmasa da bu görüntüleme yöntemlerinin rezolüsyonlarının artması ve üç boyutlu modelleme yöntemlerinin de gelişmesiyle gelecekte radyolojik çalışmalar açısından da değerli bir eğitim materyali olacağı öngörmekteyiz. Çalışmamız özelinde, işlem uygulanan spesmenin büyüklüğü nedeniyle var olan derin pelvik yapıların vakum işlemi normal beklenen süreden uzun sürmüştür. Ayrıca işlem öncesinde beklenildiği gibi sinir dokulardaki fazla miktardaki yağ oranı nedeniyle yağdan uzaklaştırma işlemi sırasında sinir dokularda büzüşme meydana gelmiş, bu da sinirsel yapıların gösterilmesinde büyük problem yaratmıştır. Mesaneye özel bir koruma ve hareketlendirme sağlanmadığı için kadavra mesanesinin doğal yapısını koruyamaması nedeniyle, üretra-mesane anastomozu net olarak gösterilememiştir.

Halsted'in "gör, yap, öğret" methodu, teknolojiye gelişmeler ve anatomiye hakimiyetle birlikte cerrahi prosedürlerdeki karmaşıklık, hasta beklentilerinin yükselmesi, artan hasta güvenliği bilinci gibi faktörler sonucu artık güncelliğini kaybetmiştir. Üroloji eğitiminde, bu yüksek standartları sağlayabilmek amacıyla hasta güvenliğini de riske atmadan cerrahi eğitim için çoğunluğu endoürolojik, laparoskopik ve robotik olmak üzere

birçok eğitim modeli geliştirilmiştir. Ancak radikal prostatektomi eğitimi için eğitim modelleri oldukça sınırlıdır. (166).

Clarebrough ve ark. bir eğitim modeli oluşturarak, sinir koruyucu radikal prostatektomi için oluşturdukları bir cerrahi beceri laboratuvarında bu modelin etkisini analiz etmişlerdir. Çalışma grubu; 22F foley kateter (kapsülü temsil eder), içerisine 50cc jel (prostat dokusunu temsilen) ile doldurmuş ve bunun üzerine balon ve delikli bir kumaş (nörovasküler demeti ifade eder) kullanarak oluşturdukları basit, düşük maliyetli ve tekrarlanabilir bir model tanımlamışlardır. 14'ü asistan 16'sı kıdemli 30 katılımcı üzerinde yapılan değerlendirmede, bu modelin katılımcıların anatomik ve klinik becerilerinde anlamlı artış sağladığı sonucuna ulaşılmıştır (167) (168). Dalpiaz ve ark. ise radikal prostatektomi esnasında korunması ve onarılması gereken prostat ve üretra etrafındaki fasyal yapıları Thiel's mumyalama yöntemini kullanarak bir kadavra çalışması ile incelemişlerdir. Ancak bu çalışmada tekniğin avantaj ve dezavantajlarından söz edilmemektedir (169). Bu çalışmalar ve taze donmuş kadavra kursları hariç açık radikal prostatektomi eğitimi için sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Plastinasyonun, cerrahi anatomi eğitiminde kullanımına dair sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen birçok anatomik yapının plastinasyonu yapılmış ve bunlar klinik olarak önemli eğitim araçları olmuşlardır. Ortopedi, baş ve boyun cerrahisi, patoloji, diş hekimliği gibi birçok bölüm eğitiminde kullanılmak üzere geliştirilmiş plastine spesmenler hazırlanmıştır. İlgili branşlarda kullanıcılar, bu spesmenlerin eğitimlerine katkısı olduğunu belirtmişlerdir (170, 171). Bu eğitim araçlarının yine bir diğer popüler eğitim aracı olan üç boyutlu baskılı materyallerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; temel anatomi eğitiminde üç boyutlu baskılar daha uygun görülmüşken, plastine örnekler karmaşık anatomi eğitiminde daha uygun bulunmuştur (172). Ayrıca bu plastine materyallerin karmaşık anatomi içerisinde kullanıcı tarafından doğal navigasyonun oluşturulması açısından etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Ürolojik açıdan ise daha önce puboprostatik ligamentlerin, corpora-glans ligamentin ve tüm erkek genitalyanın plastinasyonları yapılmıştır (173-175). Mevcut literatür bilgilerimize göre bizim çalışmamızla literatüre eklemekte olduğumuz radikal prostatektomi için plastine kadavra modeli dünyada ilk kez yapılmıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında, altın standart cerrahi olmayı sürdüren RRP cerrahi eğitimi gerek cerrahi anatominin karışıklığı gerekse de hasta beklentilerinin yükselmesi nedeniyle, üroloji eğitiminin problemli kısımlarından biri olmaya devam etmektedir. Minimal invaziv cerrahilerden açık cerrahiye geçiş oranları, minimal invaziv cerrahilerin maliyeti, malpraktis davalarının çoğunluğunun cerrahi anatomi ile ilgili bilgi eksikliklerinden kaynaklandığının gösterilmesi, hastaların cerrahi sonrası kontinans ve erektil fonksiyonlarının korunma düzeyinin anatomi ile yüksek ilişkisi göze alındığında açık cerrahideki anatomik önemli yapıların tüm üroloji özellikle de üroonkoloji ile ilgilenen uzmanlar tarafından bilinmesinin önemi açıktır. Çalışmamız ile ilk kez bu eğitimin verilebileceği taze donmuş kadavralardan farklı olarak, tekrarlanabilirliği olan bir eğitim modeli literatüre eklenmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erkeklerde en sık görülen 2. ve kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer alan prostat kanserinin tedavi seçeneklerinden olan radikal prostatektominin, onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından cerrahi deneyim ve volümle ilişkisi kanıtlanmış ancak gerek anatominin karmaşık doğası gerekse de cerrahiye bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonları yönetmenin zorluğu ve adli sonuçları nedeniyle üroloji uzmanlık eğitimi sürecinde kendisine yeterli yer bulamayan bir cerrahi olmaya devam etmektedir.

Cerrahi anatomi eğitiminde, günümüzde en etkili yöntem kadavra diseksiyonlarıdır. Kadavra bağışlarının az olması ile taze donmuş kadvraların tekrarlanabilirlik, spesmenlerde üreyen mikroorganizmalar ve kullanılan formalinin sağlık üzerine olumsuz etkileri gibi problemler nedeniyle thiel mumyalama yöntemi ve plastinasyon gibi teknikler popüler hale gelmiştir. Radikal prostatektomi eğitimi açısından oldukça sınırlı sayıda eğitim materyali olmasını da göz önünde bulundurarak yapmış olduğumuz çalışmamızda, kokusuz, çıplak elle temas edilebilen, dokuların normal dokusuna uygun ve özel bir bakım gerektirmeden uzun yıllar saklanabilen spesmenler üretmeye izin veren plastinasyon yöntemi kullanılmamıştır. Bu sayede eğitim amacıyla tekrar tekrar kullanılabilir cerrahi esnasındaki önemli temel anatomik noktaların vaka başı eğitim öncesi deneyimsiz cerrahlara öğretilbileceği literatürde ilk niteliğinde bir eğitim materyali elde edilmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız literatürde plastinasyon yöntemi ile RRP eğitimi için kullanılan ilk materyal olmakla beraber bu çalışma, bu eğitim materyalini tanımlama çalışması olarak planlanmıştır. Kullanıcıların görüşlerini ve eğitimlerine katkısını içermemektedir ve bu amaçla ek çalışmalara ihtiyaç olacağı açıktır. Bir diğer nokta, her ne kadar cerrahinin tüm aşamalarını gerçek operasyon öncesi kullanıcıya gösterse de kanama olmaması gerçeği simüle etmesi açısından eksikliğidir. Üçüncü sınırlama, işleme bağlı olarak özellikle sinir yapılarının gösterilmesinde zorlanılmış ve mesane için özellikle bir koruma işlemi yapılmadığı için cerrahinin üretra-mesane anastomuzu kısmının simüle edilmesinde eksiklikler bulunmasıdır. Son olarak maliyet olarak oldukça yüksek bir ücrete mal olsa da maliyet etkinlik açısından değerlendirilmemiştir.

Radikal prostatektomi eğitimi, üroloji uzmanlık eğitimi esnasında edinilmesi gereken bir cerrahi deneyim olup bu eğitim için sanal gerçeklik, kadavra çalışmaları başta olmak üzere yeni materyallerin geliştirilmesi gerektiği aşıkardır. Birçok üroloji uzmanının yetişmesinde büyük emekleri olan ve radikal prostatektomi konusunda ülkemizin önde gelen mentör hocalarından Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN ve Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN' in bu alanda mevcut olan eğitim materyali eksiği nedeniyle vizyoner bir bakış açısıyla ortaya koydukları proje, türlü zorluklarla karşılaşılsa da bu alandaki açığı kapatmak üzere başarıyla tamamlandı. Çalışmamızın bundan sonraki çalışmalar için yön gösterici olacağına inanmaktayız.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Mottet N, Cornford P., van den Bergh R., Briers E., De Santis M. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer. In: Mottet N, editor. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines2022.
3. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: A cochrane systematic review. *BJU international*. 2017;121(6):845–53.
4. Herrmann TR, Rabenalt R, Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Imkamp F, Tezval H, et al. Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: Does surgical approach and surgical experience matter? *World journal of urology*. 2007;25(2):149-60.
5. Yüce A, Benli E, Çırakoğlu A. Asistanlık eğitimi sırasında edinilmeyen Radikal Prostatektomi (RRP) eğitimi için her şey bitmiş midir? *Yeni Üroloji Dergisi*. 2018;13(1):28-33.
6. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(3):565-75, viii-ix.
7. Anafarta K, Arıkan, N. , Bedük, Y. Temel Üroloji. 4 ed: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. 14-5 p.
8. Arıncı K, Elhan, A. Anatomi. 4 ed. Güneş Tıp Kitabevi2006. 334-5 p.
9. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.
10. Partin AW PC, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi. *CAMPBELL-WALSH Üroloji*. 10 ed: Elsevier; 2014. p. 33-73.
11. Oğuz B, Kader. D. Pelvis morfolojisi, radyolojik ve klinik anatomisi. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. 2021;2(3):57-72.
12. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(3):473-90.
13. Choi HM, Jung SY, Kim SJ, Yang HJ, Kim JH, Kim YT, et al. Clinical anatomy of the puboprostatic ligament for the safe guidance for the prostate surgery. *Urology*. 2020;136:190-5.
14. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, Te A, et al. Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: A novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology*. 2007;69(4):726-31.
15. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Description of the technique and continence outcomes. *European Urology*. 2009;56(3):472-8.
16. Eickmeyer SM. Anatomy and physiology of the pelvic floor. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2017;28(3):455-60.
17. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2010;57(2):179-92.
18. Soga H, Takenaka A, Murakami G, Fujisawa M. Topographical relationship between urethral rhabdosphincter and rectourethralis muscle: A better understanding of the apical dissection and the posterior stitches in Radical Prostatectomy. *International Journal of Urology*. 2008;15:729-32.
19. Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian journal of andrology*. 2001;3(4):251-8.

20. Zlotta AR, Roumeguère T, Ravery V, Hoffmann P, Montorsi F, Türkeri L, et al. Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients undergoing radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. *European Urology*. 2004;46(1):42-9.
21. Myers RP. Detrusor apron, associated vascular plexus and avascular plane: Relevance to Radical Retropubic Prostatectomy--anatomic and surgical commentary. *Urology*. 2002;59(4):472-9.
22. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(1):21-7.
23. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for Radical Prostatectomy: An update. *European Urology*. 2016;70(2):301-11.
24. Reeves F, Everaerts W, Murphy DG, Costello A. The Surgical Anatomy of the Prostate. In: Mydlo JH, Godec CJ, editors. *Prostate Cancer Science and Clinical Practice*: Academic Press; 2016. p. 253-63.
25. Huland H, Noldus J. An easy and safe approach to separating Denonvilliers' fascia from rectum during Radical Retropubic Prostatectomy. *The Journal of Urol*. 1999;161(5):1533-4.
26. Kirby RS, Partin, A.W., Feneley, M., & Parsons, J.K. Anatomic Considerations in Radical Prostatectomy. In: Myers VA, editor. *Prostate Cancer: Principles and Practice*. 1 ed. UK: CRC Press; 2006. p. 701-13.
27. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: A histological analysis of 79 Radical Retropubic Prostatectomy specimens. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(8):463-8.
28. Moulin B, Di Primio M, Vignaux O, Sarrazin JL, Angelopoulos G, Hakime A. Prostate artery embolization: Challenges, tips, tricks and perspectives. *Journal of personalized medicine*. 2022;13(1).
29. Henry BM, Pékala PA, Vikse J, Sanna B, Skinningsrud B, Saganiak K, et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: A meta-analysis and review of implications in Radical Prostatectomy. *The Journal of urology*. 2017;198(2):345-53.
30. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clinical anatomy (New York, NY)*. 2003;16(2):119-30.
31. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU international*. 2004;94(7):1071-6.
32. Moore KL, Persaud TVN. *Ürogenital Sistem. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2002. p. 265-9.
33. Ittmann M. *Anatomy and histology of the human and murine prostate. Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(5).
34. Junqueira LC, Carneiro J. *Erkek Üreme Sistemi. Temel Histoloji: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2009. p. 429-33.
35. Hall JE, Hall ME, Hall J. Reproductive and hormonal functions of the male (and function of the pineal gland). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Fourteenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1011-25.
36. David M, Berman M, Ronald Rodriguez M, PhD., Robert W. Veltri P. Development, molecular biology, and physiology of the prostate. In: Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ., editor. *Campbell Walsh Wein Urology*. 3. 10 ed: Elsevier 2014. p. 2533-69.
37. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology*. 2020;77(1):38-52.

38. IARC. Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, Asia, World, Turkey, males, all ages [15.10.2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
39. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
40. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global trends of latent prostate cancer in autopsy studies. *Cancers*. 2021;13(2).
41. IARC. Estimated cumulative risk mortality in 2020, prostate, males, ages 0-74 2020 [15.11.2023]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=cum_risk&sex=1&cancer=27&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=14&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D.
42. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
43. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU international*. 2016;117(4):576-83.
44. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature genetics*. 2018;50(7):928-36.
45. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019;79(4):333-9.
46. Mano R, Tamir S, Kedar I, Benjaminov O, Baniel J, Tabachnik T, et al. Malignant abnormalities in male BRCA mutation carriers: Results from a prospectively screened cohort. *JAMA oncology*. 2018;4(6):872-4.
47. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *European Urology*. 2015;68(2):186-93.
48. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9(1):48.
49. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
50. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European Urology*. 2014;66(6):1012-20.
51. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254-9.
52. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1308-11.
53. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA, Mangold LA, Bruzek DJ, Mohr P, et al. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing Radical Prostatectomy. *The Journal of urology*. 2005;174(4 Pt 1):1266-70.

54. Shi R, Berkel HJ, Yu H. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: A meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2001;85(7):991-6.
55. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index and prostate cancer: A follow-up of 950 000 Norwegian men. *British Journal of Cancer*. 2003;89(7):1237-42.
56. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns and prostate cancer risk and mortality: A 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control : CCC*. 2016;27(9):1049-58.
57. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin d and prostate cancer risk: Results from the selenium and vitamin e cancer prevention trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(8):1494-504.
58. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;202:39-46.
59. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition journal*. 2015;14:125.
60. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT). *Jama*. 2009;301(1):39-51.
61. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2012;72(4):269-76.
62. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(2):e038902.
63. Hu X, Wang YH, Yang ZQ, Shao YX, Yang WX, Li X. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Translational andrology and urology*. 2020;9(6):2519-32.
64. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: Observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology*. 2015;193(1):80-6.
65. Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, Li EV, Schaeffer EM, Hanauer SB, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer. *European Urology*. 2019;75(5):846-52.
66. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and prostate cancer incidence: An updated meta-analysis of 21 epidemiologic studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1902-10.
67. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, et al. Association between cd exposure and risk of prostate cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2708.
68. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020;23(2):132-8.
69. Zhou CK, Levine PH, Cleary SD, Hoffman HJ, Graubard BI, Cook MB. Male pattern baldness in relation to prostate cancer-specific mortality: A prospective analysis in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183(3):210-7.
70. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klatte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: A systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *European urology focus*. 2019;5(5):756-87.

71. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: Updated results with an additional decade of follow-up. *European Urology*. 2016;70(6):974-82.
72. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *International journal of cancer*. 2012;131(6):1015-23.
73. Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: A meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2015;18(4):352-7.
74. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, Farrell AM, Trost LW, Hamilton RJ, et al. The association between vasectomy and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2017;177(9):1273-86.
75. Gnanapragasam VJ, Greenberg D, Burnet N. Urinary symptoms and prostate cancer—the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC Medicine*. 2022;20(1):264.
76. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
77. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, 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):149-54.
78. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer research*. 1980;40(7):2428-32.
79. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17(2):159-63.
80. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Salo J, Stenman UH. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology*. 2000;56(2):267-72.
81. Cózar JM, Hernández C, Miñana B, Morote J, Alvarez-Cubero MJ. The role of prostate-specific antigen in light of new scientific evidence: An update in 2020. *Actas urológicas españolas*. 2021;45(1):21-9.
82. Wagaskar VG, Sobotka S, Ratnani P, Young J, Lantz A. A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. *Cancer reports (Hoboken, NJ)*. 2021;4(4):e1357.
83. Singh JC. Cut-off value for PSA: Do we need a change? *Journal of postgraduate medicine*. 2009;55(2):150-1.
84. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R IA, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
85. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
86. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *The Prostate*. 2020;80(16).
87. Beduschi MC, Oesterling JE. Prostate-specific antigen density. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24(2):323-32.
88. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.

89. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1521-7.
90. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
91. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2918-25.
92. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9.
93. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
94. Dijkstra S, Hendriks RJ, Leyten GHJM, Mulders PFA, Schalken JA. Biomarkers for Prostate Cancer. In: Bolla M, van Poppel H, editors. *Management of prostate cancer: A multidisciplinary approach*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 77-96.
95. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of ultrasound in the diagnosis, treatment, and follow-up of prostate cancer: State of the art. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(Supplement 3):13S-8S.
96. Ganie FA, Wanie MS, Ganie SA, Lone H, Gani M, Mir MF, et al. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer. *Journal of education and health promotion*. 2014;3:38.
97. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243(1):28-53.
98. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: High-frequency doppler us imaging for cancer detection. *Radiology*. 2002;225(1):71-7.
99. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiologic clinics of North America*. 2014;52(4):811-37.
100. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging - reporting and data system: 2015, version 2. *European Urology*. 2016;69(1):16-40.
101. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology*. 2018;286(1):186-95.
102. An JY, Sidana A, Holzman SA, Baiocco JA, Mehralivand S, Choyke PL, et al. Ruling out clinically significant prostate cancer with negative multi-parametric MRI. *International urology and nephrology*. 2018;50(1):7-12.
103. Wysock JS, Mendhiratta N, Zattoni F, Meng X, Bjurlin M, Huang WC, et al. Predictive value of negative 3T multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate on 12-core biopsy results. *BJU international*. 2016;118(4):515-20.
104. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective evaluation of PI-RAD version 2 using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *The Journal of urology*. 2017;198(3):583-90.
105. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: Indications and technique. *The Journal of urology*. 2003;169(1):12-9.
106. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.

107. Castellani D, Pirola GM, Law YXT, Gubbiotti M, Giulioni C, Scarcella S, et al. Infection rate after transperineal prostate biopsy with and without prophylactic antibiotics: Results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *The Journal of urology*. 2022;207(1):25-34.
108. Wilcox Vanden Berg RN, George AK, Kaye DR. Should transperineal prostate biopsy be the standard of care? *Current urology reports*. 2023;24(3):135-42.
109. Hong CW, Amalou H, Xu S, Turkbey B, Yan P, Kruecker J, et al. Prostate biopsy for the interventional radiologist. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2014;25(5):675-84.
110. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urologia internationalis*. 2010;84(4):395-9.
111. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2020;204(2):224-30.
112. Maccagnano C, Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Angiolilli D, Montorsi F, et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: Which is the most effective technique? *Urologia internationalis*. 2011;87(1):1-13.
113. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2009;19(3):232-7.
114. Bostwick DG, Cheng L. Neoplasms of the Prostate. In: Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG, editors. *Urologic Surgical Pathology 4ed*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 415-525.e42.
115. Magi-Galluzzi C. Prostate cancer: Diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Modern Pathology*. 2018;31(1):12-21.
116. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society Of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
117. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
118. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):849-51.
119. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline, part I: Introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *Journal of Urology*. 2022;208(1):10-8.
120. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. *European Urology*. 2018;73(4):560-9.
121. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN Guidelines® insights: Prostate cancer, Version 1.2023. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2022;20(12):1288-98.
122. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: Results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology*. 1997;157(3):902-6.
123. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkman LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten JA. Multiparametric magnetic resonance imaging should be preferred over digital rectal examination for prostate cancer local staging and disease risk classification. *Urology*. 2021;147:205-12.
124. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology*. 2016;96:1-7.

125. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer. *68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nuclear medicine communications*. 2017;38(12):1094-102.
126. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
127. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2014;43(11):1503-13.
128. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die geschichte der prostatektomie - von den anfangen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urologie*. 2012;43(4):228-30.
129. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *The Journal of urology*. 1982;128(3):492-7.
130. Horuz R, Göktaş C, Çetinel CA, Akça O, Cangüven Ö, Şahin C, et al. Simple preoperative parameters to assess technical difficulty during a radical perineal prostatectomy. *International urology and nephrology*. 2013;45(1):129-33.
131. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1051-60.
132. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(41):1-313.
133. Gershman B, Meier SK, Jeffery MM, Moreira DM, Tollefson MK, Kim SP, et al. Redefining and contextualizing the hospital volume-outcome relationship for robot-assisted radical prostatectomy: Implications for centralization of care. *The Journal of urology*. 2017;198(1):92-9.
134. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
135. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):132-42.
136. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-24.
137. Luo X, Yi M, Hu Q, Yin W. Prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Surgery : SJS*. 2021;110(1):78-85.
138. von Horst C, von Hagens R, Sora C-M, Henry RW. History and development of plastination techniques. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2019;48(6):512-7.
139. Sora M-C, Latorre R, Baptista C, López-Albors O. Plastination—A scientific method for teaching and research. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2019;48(6):526-31.
140. Henry RW, von Hagens G, Seamans G. Cold temperature/Biodur®/S10/von Hagens'—Silicone plastination technique. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2019;48(6):532-8.
141. Li HP, Guo LJ. Robot-assisted radical prostatectomy: An update. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. 2022;28(5):450-6.
142. Ploussard G, Grabia A, Beauval JB, Mathieu R, Brureau L, Rozet F, et al. Impact of Hospital volume on postoperative outcomes after radical prostatectomy: A 5-Year nationwide database analysis. *European urology focus*. 2022;8(5):1169-75.

143. Xia L, Sperling CD, Taylor BL, Talwar R, Chelluri RR, Raman JD, et al. Associations between hospital volume and outcomes of robot-assisted radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2020;203(5):926-32.
144. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1360-5.
145. Chun FK, Briganti A, Antebi E, Graefen M, Currlin E, Steuber T, et al. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. *BJU international*. 2006;98(6):1204-9.
146. Saito FJ, Dall'Oglio MF, Ebaid GX, Bruschini H, Chade DC, Srougi M. Learning curve for radical retropubic prostatectomy. *International Brazilian Journal of Urology*. 2011;37(1):67-78.
147. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(3):401-5.
148. Kretschmer A, Mandel P, Buchner A, Stief CG, Tilki D. Surgical learning curve for open radical prostatectomy: Is there an end to the learning curve? *World journal of urology*. 2015;33(11):1721-7.
149. Ryan JPC, Lynch O, Broe MP, Swan N, Moran D, McGuire B, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy-impact of a mentorship program on oncological outcomes during the learning curve. *Irish journal of medical science*. 2022;191(1):479-84.
150. Bhayani SB, Pavlovich CP, Strup SE, Dahl DM, Landman J, Fabrizio MD, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: A multi-institutional study of conversion to open surgery. *Urology*. 2004;63(1):99-102.
151. Sharma V, Meeks JJ. Open conversion during minimally invasive radical prostatectomy: Impact on perioperative complications and predictors from national data. *The Journal of urology*. 2014;192(6):1657-62.
152. Luzzago S, Rosiello G, Pecoraro A, Deuker M, Stolzenbach F, Mistretta FA, et al. Contemporary rates and predictors of open conversion during minimally invasive radical prostatectomy for nonmetastatic prostate cancer. *Journal of endourology*. 2020;34(5):600-7.
153. Nayak JG, Drachenberg DE, Mau E, Suderman D, Bucher O, Lambert P, et al. The impact of fellowship training on pathological outcomes following radical prostatectomy: A population based analysis. *BMC Urology*. 2014;14:82.
154. Rosser CJ, Kamat AM, Pendleton J, Robinson TL, Pisters LL, Swanson DA, et al. Impact of fellowship training on pathologic outcomes and complication rates of radical prostatectomy. *Cancer*. 2006;107(1):54-9.
155. Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Kattan MW, Pontes JE, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2212-17.
156. Colaco M, Sandberg J, Badlani G. Influencing factors leading to malpractice litigation in radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1770-5.
157. Karagöz MA, Bağcıoğlu M. Current status of uro-oncology training during urology residency and the need for fellowship programs: An international questionnaire study. *Turkish journal of urology*. 2020;46(6):455-9.
158. Huri E, Acar C, Binbay M, Erikson S, Muslumanoğlu AY, Esen T. 'Evaluation of residencies' in Turkey. The first report of the ESRU questionnaire in the Europe 'home version'. *Urologia internationalis*. 2009;83(2):206-10.
159. Hoag NA, Mamut A, Afshar K, Amling C, Mickelson JJ, Macneily AE. Trends in urology resident exposure to minimally invasive surgery for index procedures: A tale of two countries. *Journal of surgical education*. 2012;69(5):670-5.
160. Selcuk İ, Tatar I. Cadaveric anatomy and dissection in surgical training. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2019;16(1):72-5.

161. Mungan NA. Ürolojik Cerrahi Derneği ve Proje Öncelikli Yaklaşım. In: Alıcı B, Esen AA, Mungan NA, Sarıkaya Ş, Tekgül S, Türkeri L, editors. Çıktık Açık Alınla Ürolojik Cerrahi Derneği' nin İlk On Yılı 2021. p. 213-4.
162. Özcan S, Huri E, Tatar İ, Sargon M, Karakan T, Yağlı Ö F, et al. Impact of cadaveric surgical anatomy training on urology residents knowledge: A preliminary study. *Turkish journal of urology*. 2015;41(2):83-7.
163. Sharma G, Aycart MA, Najjar PA, van Houten T, Smink DS, Askari R, et al. A cadaveric procedural anatomy course enhances operative competence. *The Journal of surgical research*. 2016;201(1):22-8.
164. Huri E, Ezer M, Chan E. The novel laparoscopic training 3D model in urology with surgical anatomic remarks: Fresh-frozen cadaveric tissue. *Turkish journal of urology*. 2016;42(4):224-9.
165. Musiał A, Gryglewski RW, Kielczewski S, Loukas M, Wajda J. Formalin use in anatomical and histological science in the 19th and 20th centuries. *Folia Med Cracoviensia*. 2016;56(3):31-40.
166. Al-Jabir A, Aydin A, Al-Jabir H, Khan MS, Dasgupta P, Ahmed K. Current status of wet lab and cadaveric simulation in urological training: A systematic review. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2020;14(11):E594-e600.
167. Lawrentschuk N, Lindner U, Klotz L. Realistic anatomical prostate models for surgical skills workshops using ballistic gelatin for nerve-sparing radical prostatectomy and fruit for simple prostatectomy. *Korean Journal of Urology*. 2011;52(2):130-5.
168. Clarebrough E, Christidis D, Lindner U, Fernandes K, Fleshner N, Lawrentschuk N. Analysis of a practical surgical skills laboratory for nerve sparing radical prostatectomy. *World journal of urology*. 2019;37(5):799-804.
169. Dalpiaz O, Anderhuber F. The fascial suspension of the prostate: A cadaveric study. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;36(4):1131-5.
170. James HK, Chapman AWP, Dhukaram V, Wellings R, Abrahams P. Learning anatomy of the foot and ankle using sagittal plastinates: A prospective randomized educational trial. *Foot (Edinburgh, Scotland)*. 2019;38:34-8.
171. Maeta M, Uno K, Saito R. The potential of a plastination specimen for temporal bone surgery. *Auris, nasus, larynx*. 2003;30(4):413-6.
172. Radzi S, Chandrasekaran R, Peh ZK, Rajalingam P, Yeong WY, Mogali SR. Students' learning experiences of three-dimensional printed models and plastinated specimens: A qualitative analysis. *BMC medical education*. 2022;22(1):695.
173. Xu Z, Chapuis PH, Bokey L, Zhang M. Nature and architecture of the puboprostatic ligament: A macro- and microscopic cadaveric study using epoxy sheet plastination. *Urology*. 2017;110:263.e1-e8.
174. Ruthig VA, Labrash S, Lozanoff S, Ward MA. Macroscopic demonstration of the male urogenital system with evidence of a direct inguinal hernia utilizing room temperature plastination. *Anatomy*. 2016;10(3):211-20.
175. Jiang W-B, Li C, Gilmore C, Yu S-b, Sui H-J. Detailed anatomy of the corpora-glans ligament via the p45 plastination method. *International Journal of Morphology*. 2023;41(1):264-7.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/08/2021
TOPLANTI NO : 2021/15

KARARLAR :

4- Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Türk Üroloji Eğitim Tarihinde Bir İlk; Plastinasyon Yöntemi ile Radikal Prostatektomi Eğitimi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. İ. Etem PİŞKİN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.