

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENLİ ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ
ALAN HASTALARDA TEDAVİ SONRASI PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)
DEĞİŞİMİNİN VE MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (MRG) İLE YAPILAN PROSTAT KOGNİTİF FÜZYON BİYOPSİSİNİN
PROSTAT KANSERİNİ SAPTAMADAKİ TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Kayalı

Tez Danışmanı: Öğr. Gör. Dr. Muzaffer Akçay

HAZİRAN 2019

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENLİ ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ
ALAN HASTALARDA TEDAVİ SONRASI PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)
DEĞİŞİMİNİN VE MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (MRG) İLE YAPILAN PROSTAT KOGNİTİF FÜZYON BİYOPSİSİNİN
PROSTAT KANSERİNİ SAPTAMADAKİ TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Kayalı

Tez Danışmanı: Öğr. Gör. Dr. Muzaffer Akçay

HAZİRAN 2019

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Program Seviyesi : Uzmanlık

Anabilim Dalı : Üroloji Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Yunus Kayalı

Tez Başlığı : Prostat Spesifik Antijen (PSA) Yüksekliği Nedenli Antibiyotik Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Sonrası Prostat Spesifik Antijen (PSA) Değişiminin ve Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Yapılan Prostat Kognitif Füzyon Biyopsisinin Prostat Kanseri Saptamadaki Tanısal Değeri

Danışman Öğr. Gör. Dr. Muzaffer Akçay

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Habib Akbulut

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye Doç. Dr. Alper Ötünçtemur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye Dr. Öğr. Üyesi Bayram Doğan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Anabilim Dalının/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Habib Akbulut

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

XXXXXX

İmza

İsim ve Soyisim

Tarih

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, Tıp Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Dilek Sema ARICI'ya, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Dr. Öğr. Üyesi Habib AKBULUT'a bizlere sağladığı imkân ve ufuk nedeniyle çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde, hiçbir bilgi ve deneyimini esirgemeyen, öğrenmenin bir yaşının olmadığını ve daima çalışılması gerektiğini gösteren Prof. Dr. Şinasi Yavuz Önel'a, disiplin, saygı ve sevginin bir arada nasıl sergilenebileceğini bizlere gösteren ve cerrahide teknolojiyi yakalamamıza katkı sağlayan Prof. Dr. Abdullah Armağan'a, eğitimde yenilikçi ve özverili olunması gerektiğini bizlere öğreterek eğitimimiz için hiç durmadan çalışan ve daima elimizden tutan Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı'ya, azimle çalışılınca yapılamayacak hiçbir şeyin olmadığını sürekli ifade eden, akademik olarak bizleri sürekli çalışmaya ve okumaya sevk eden Prof. Dr. M. Derya Balbay'a, eğitimimizde bizlere yeni bakış açıları kazandırarak zenginleşmemizi sağlayan Prof. Dr. Recai Gürbüz'e, hem mesleki hem de sosyal açıdan çok değerli kazanımlar elde etmemi sağladıkları için çok teşekkür ederim.

Aslında ülke ve birey olarak bizlerin çok daha iyi işler yapabileceğimizi gösteren ve uluslararası üroloji camiasına giriş için açılması gereken kapıları bizlere sonuna kadar açan değerli abilerim Doç. Dr. Abdulkadir Tepeler ve Doç. Dr. M. Selçuk SILAY'a, aramızda bulunduğu sürece bizler için her türlü fedakârlığı yapan ve cerrahi tecrübelerini bizlere sunan abim Doç. Dr. Tolga AKMAN'a teşekkür ederim.

Tez danışmanım olan ve asistanlık süresince desteğini hiç esirgemeyen abim Öğr. Gör. Dr. Muzaffer Akçay'a ve tez hazırlama sürecinde değerli katkıları bulunan Öğr. Gör. Dr. Cevper Ersöz ve Dr. Öğr. Üyesi Bayram Doğan'a teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zor bir süreçte mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan ve eğitimimde katkıları bulunan değerli abilerim Dr. Öğr. Üyesi Bayram Doğan'a, Dr. Öğr. Üyesi Senad Kalkan'a, Öğr. Gör. Dr. Muzaffer Akçay'a, Öğr. Gör. Dr. Cevper Ersöz'e, Op. Dr. Fatih Gevher'e ve Op. Dr. Abdullah İlkaç'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim dönemimi beraber geçirmekten mutlu olduğum Op. Dr. İsmail Başbüyük'e, Op. Dr. Fatih Elbir'e, Op. Dr. Sina Kardeş'a, Op. Dr. Muhammed Tosun'a ve Dr. Seyidali Hamidli'ye teşekkür ederim.

Sevgisi ile bana desteğini hiç esirgemeyen ve hep daha başarılı olmam için çabalayan değerli annem ve babama, eğitim hayatımın en başından beri ilgisini ve desteğini bir gün olsun eksik etmeyen ablalarım Yasemin ve Yeliz'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik mesleğini seçmemde, bu seviyeye gelmemde ve asistanlık gibi zor bir süreci atlatmamda en fazla emeği geçen ve desteğini her gün hissettiğim canım eşim Yıldız ve ilham kaynağım oğlum Kemal'e çok teşekkür ederim.

Dr. Yunus Kayalı

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi.....	3
2.2. Prostatın Fizyolojisi.....	5
2.3. Prostatın Anatomisi.....	6
2.3.1. Prostatın lobar ve zonal anatomisi.....	6
2.3.2. Prostatın arteryal kanlanması ve venöz drenajı.....	7
2.3.3. Prostatın lenfatik drenajı.....	8
2.3.4. Prostatın sinir innervasyonu.....	9
2.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	9
2.4.1. PSA'nın tanımı ve işlevi.....	9
2.4.2. PSA'nın klinik kullanımı.....	10
2.4.3. PSA yüksekliği ve antibiyotik kullanımı.....	11
2.4.4. PSA yüksekliği ve prostat kanseri.....	12
2.5. Multiparametrik Prostat MRG (mpMRG).....	12
2.5.1. Multiparametrik Prostat MRG (mpMRG) hakkında genel bilgiler.....	13
2.5.2. MpMRG için prostatın fonksiyonel anatomisi.....	13
2.5.3. Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 2 (PIRADSv2) için yorum.....	18
2.5.4. MpMRG ile yapılan kognitif füzyon biyopsisi ve prostat kanseri tanısındaki başarısının değerlendirilmesi.....	19
2.6. Prostat Kanseri.....	20
2.6.1. İnsidans ve mortalite.....	20

2.6.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	22
2.6.3. Semptom ve belirtiler	23
2.6.4. Prostat kanserinde tanı yöntemleri.....	24
2.6.4.1. Parmakla rektal muayene (PRM)	24
2.6.4.2. PSA ve türevleri.....	24
2.6.4.3. Prostat biyopsisi.....	25
2.6.5. Prostat kanserinin mpMRG dışı radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri.....	26
2.6.6. Prostat kanserinde Gleason skorum sistemi.....	26
2.6.7. Prostat kanserinde evreleme.....	28
2.6.8. Prostat kanseri risk grupları.....	30
2.6.9. Prostat kanseri tedavisi.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENLİ
ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA TEDAVİ SONRASI
PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) DEĞİŞİMİNİN ve
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (MRG) ile YAPILAN PROSTAT KOGNİTİF FÜZYON
BİYOPSİSİNİN PROSTAT KANSERİNİ SAPTAMADAKİ TANISAL
DEĞERİ**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üroloji pratiğinde hekimlerimiz ön planda prostat kanseri düşünmediği hastalarda karşılaştığı PSA yüksekliği için antibiyotik uygulaması sonrasında PSA kontrolü görmektedir. Bu şekilde prostatit nedeni PSA yüksekliklerini dışlayarak gereksiz TRUS-Bx uygulamalarının engellenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda PSA yüksekliği nedeni antibiyotik kullanan ve PSA düşüşü sağlanan hastalarda, PSA düşüşünün prostat kanserini ekarte etmekteki yeterliliğinin sorgulanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 – Ocak 2018 döneminde hastanemiz üroloji polikliniğine başvurmuş ve PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-Bx yapılmış hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. PSA değeri 2,5 ve 30 ng/ml arasında olup bu nedenle 1 aylık siprofloksasin (500 mg, günde 2 kez p.o.) tedavisi verilen ve tedavi sonrasında PSA kontrolü yapılan 206 hastanın verileri kaydedildi. 206 hastanın 129 tanesine kognitif füzyon prostat biyopsisi, 77 tanesine ise standart 12 kadran TRUS-Bx yapıldığı saptandı. Hastalar mpMRG çekilen ve çekilmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta da ilk PSA ve antibiyotikle tedavi sonrası alınan PSA değerlerinin değişim oranı, PRM bulguları, yaş aralıkları karşılaştırıldı ve mpMRG çekilmiş grupta mpMRG bulguları ile tüm bu veriler karşılaştırılarak prostat kanserini saptamadaki değerleri açısından araştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $62,97 \pm 7,68$ yılıdır. Olguların 10'u (%4,9) 0-50 yaş arasında iken, 67'si (%32,5) 51-60 yaş arasında, 129'u (%62,6) 61 yaş ve üzerindedir. Hastalarımızdan 129 (%62,6) kişinin biyopsi öncesi mpMRG çekimi varken, 77 (%37,4) kişinin mpMRG çekimi yoktur. PSA'sı düşen olguların %34,5'inde, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %38,9'unda malignite tespit

edilmiş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). PIRADS I-II olanlarda, PIRADS III olanlarda ve PIRADS IV-V olanlarda PSA'sı düşen olgular ile PSA'sı aynı kalan veya artanların aralarında kanser insidansı açısından fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). PSA'sı düşen 116 olguda; patoloji sonucu benign olanlar ile malign olanların PSA düşüş yüzde ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). PRM tuşe bulgusu olan olgularda Gleason skorunun 4+3 ve fazlası olma oranı tuşe bulgusu olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.044$; $p<0.05$). İlk PSA'sı 2,5-4,0 arasında olanlarda, 4,1-10,0 arasında olanlarda, 10,1-15,0 arasında olanlarda ve 15,1 ve üzerinde olanlarda ayrı ayrı yapılan değerlendirilmelerde PSA'sı aynı kalan veya artan olgulardaki kanser insidansı ile PSA'sı düşen olgulardaki kanser insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). 0-50 yaş arası olgularda, 51-60 yaş arası olgularda ve 61 yaş ve üzeri olgularda yapılan analizlerde PSA'sı düşen olgulardaki kanser insidansı ile PSA'sı aynı kalan veya artanlardaki kanser insidansı arasında istatistiksel anlamlılığa rastlanılamamıştır ($p>0.05$). İlk PSA grupları için yapılan analizler ile yaş grupları için yapılan analizde mpMRG bulguları olan ve olmayan olarak alt grup analizleri de uygulanmış ve hiçbir altgrupta istatistiksel anlamlılığa rastlanılamamıştır ($p>0.05$). Patoloji sonucu malign olan olguların PSA dansitesi, benign olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$).

Sonuç: Antibiyoterapi sonrasında PSA düzeylerinde düşüş olan hastalar ile PSA düzeylerinde düşüş olmayan hastaların kanser insidansında fark gözlenmemiştir. Antibiyotik tedavisi sonrasında izlenen PSA düzeyinde düşme olması hastada prostat kanseri olmayacağını göstermez.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Antibiyotik tedavisi, PSA düşüşü

**DIAGNOSTIC VALUE of PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA)
CHANGES AFTER ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH
HIGH PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) LEVELS and PROSTATE
COGNITIVE FUSION BIOPSY MADE WITH MULTIPARAMETRIC
PROSTATE MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) IN DETECTING
PROSTATE CANCER**

SUMMARY

Introduction: Urology practitioners tend to check posttreatment PSA levels of the patients who received antibiotic therapy for high PSA levels, unless they do not suspect prostate cancer. Thus, by excluding high PSA levels caused by prostatitis, it is aimed to avoid unnecessary TRUS-Bx applications. The aim of this study is to investigate the adequacy of PSA decrease to rule out prostate cancer in patients of whose PSA levels fallen after receiving antibiotics for high PSA levels.

Material and Methods: The data of patients who admitted to our urology outpatient clinic between January 2017 and January 2018 and who underwent TRUS-Bx due to PSA elevation were retrospectively analyzed. Data of 206 patients who treated with ciprofloxacin (500 mg, twice daily, p.o.) for 1 month for elevated PSA values between 2,5 and 30 ng/ml was recorded and also PSA control after the treatment was recorded. Of the 206 patients, 129 patients underwent cognitive fusion prostate biopsy and 77 patients underwent standard 12 quadrant TRUS-Bx. The patients were divided into two groups with and without mpMRI. In both groups, the rate of change of PSA values obtained the first PSA and after antibiotic treatment, DRE findings, age ranges were compared and the results of mpMRI findings in the mpMRI group were compared with all the data for their value in detecting prostate cancer.

Results: The mean age of the patients was $62,97 \pm 7,68$ years. While 10 (4,9%) of the patients were between 0-50 years old, 67 (32,5%) were between 51-60 years old, 129 (62,6%) were 61 years and older. While 129 (62,6%) of our patients had mpMRI before biopsy, 77 (37,4%) had no mpMRI. Malignancy was detected in 34,5% of the cases with decreased PSA and 38,9% of the cases whose PSA remained the same or increased, and there was no statistically significant difference between them ($p > 0,05$). There was no difference in the incidence of cancer in patients with PIRADS

I-II, PIRADS III and PIRADS IV-V with or without PSA decrease ($p > 0,05$). In 116 patients with decreased PSA; there was no significant difference between the mean PSA decrease percentage of benign and malignant pathologies ($p > 0,05$). The rate of Gleason score being 4+3 or more was higher in patients with DRE findings than without DRE findings ($p:0,044$; $p < 0,05$). In subgroups with the first PSA was between 2,5-4,0, between 4,1-10,0, between 10,1-15,0 and 15,1 and above; there was no statistically significant difference between patients with or without decreased PSA in the incidence of cancer ($p > 0,05$). In the analyzes performed between 0-50 years old, 51-60 years old and 61 years and older, there was no statistically significant difference between patients with or without decreased PSA in the incidence of cancer ($p > 0,05$). Subgroup analysis with and without MRI findings were also applied in the the first PSA groups and in the age groups, and no statistical significance was found in any subgroup ($p > 0,05$). PSA density of patients with malignant pathology was significantly higher than benign cases ($p:0,001$; $p < 0,05$).

Conclusions: There was no difference in cancer incidence in patients with or without decreased PSA levels after antibiotherapy. Decrease in PSA level after antibiotic treatment does not indicate that the patient will not have prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, Antibiotic therapy, PSA decline

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PSA	Prostat Spesifik Antijen
PRM	Parmakla Rektal Muayene (DRE)
DRE	Digital Rectal Examination (PRM)
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TRUS-Bx	Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MpMRG	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
PI-RADS v2	Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
USG	Ultrason
Ca	Kanser
MR-TRUS	Manyetik Rezonans – Transrektal Ultrason
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
AR	Androjen Reseptör
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörleri
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
KLK3	Kallikrein 3
sPSA	Serbest PSA
tPSA	Total PSA
PSAD	PSA Dansitesi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
BCG	Bacillus Calmette-Guerin aşısı

TUR-P	Transüretral Rezeksiyon – Prostat
TUR-M	Transüretral Rezeksiyon – Mesane
EAU	European Association of Urology
DkMRG	Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (MRG için)
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (MRG için)
ADC	Görünüşteki Difüzyon Katsayısı (MRG için)
3T	3 Tesla
1,5T	1,5 Tesla
AFS	Anterior Fibromüsküler Stroma
TZ	Transizyonel Zon
CZ	Santral Zon
PZ	Periferal Zon
MR-TRUS	Manyetik Rezonans Görüntüleme – Transrektal Ultrasonografi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BRCA1	Breast Cancer Gene - 1
BRCA2	Breast Cancer Gene - 2
PIA	Proliferatif İnflamatuvar Atrofi
HGPIN	Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
5ARI	5-alfa Redüktaz İnhibitörü
T	Testosteron
DHT	Dihidrotestosteron
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
ISUP	International Society of Urological Pathology

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
RP	Radikal Prostatektomi
RT	Radyoterapi
ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
LHRH	Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
KT	Kemoterapi
ESMO	European Society for Medical Oncology
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prostatın Zonal Anatomisi

Şekil 2.2. Prostatın Lenf Nodları

Şekil 2.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA) Moleküler Yapısı

Şekil 2.4. MpMRG'de T2A Kesitlerde Prostat Görünümü

Şekil 2.5. T2 Ağırlıklı Görüntülerde Prostat Gland Anatomisi

Şekil 2.6. Sektör Haritalama

Şekil 2.7. 1975-2012 yılları arasında prostat kanseri insidansı

Şekil 2.8. 1930-2012 yıllarında prostat kanseri mortalitesi

Şekil 2.9. A - Orijinal Gleason skorlamasına ait histolojik evreler ve B - ISUP 2005 Gleason skorlamasına ait histolojik evreler

Şekil 3.1. Çalışma şeması

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Periferal Zon için PI-RADS Değerlendirilmesi

Tablo 2.2. Transizyonel Zon İçin PI-RADS Değerlendirilmesi

Tablo 2.3. Prostat kanseri için insidans ve mortalite oranları

Tablo 2.4. Yaşa göre PSA aralıkları

Tablo 2.5. ISUP evreleri

Tablo 2.6. Klinik ve patolojik TNM sınıflaması

Tablo 2.7. D'Amico risk sınıflaması

Tablo 2.8. EAU 2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Tablo 2.9. NCCN versiyon 1.2017 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Tablo 2.10. Risk sınıflamasına göre prostat kanseri tedavi önerileri

Tablo 4.1. Boy, kilo, VKİ ve yaş parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo 4.2. mpMRG çekimi olan olgularda PIRADS dağılımları (n=129)

Tablo 4.3. mpMRG çekilen olgularda lokasyon dağılımları (n=129)

Tablo 4.4. PSA ölçümlerine ilişkin bilgiler

Tablo 4.5. İlk PSA, PSA değişimi, PRM bulgusu, patoloji sonucu ve Gleason skor dağılımları

Tablo 4.6. PIRADS gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.7. PSA'sı düşen olgularda, patoloji sonucuna göre PSA değişim oranının (%) değerlendirilmesi

Tablo 4.8. PSA'sı düşen olgularda PIRADS gruplarına göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.9. Tüm olgularda PSA'sı düşen ve düşmeyen olguların Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.10. Gleason skoruna ilişkin değerlendirmeler

Tablo 4.11. İlk PSA gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.12. mpMRG bulgusu olmayan hastalarda ilk PSA gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.13. mpMRG bulgusu olan hastalarda ilk PSA gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.14. Yaş gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.15. mpMRG bulgusu olmayan olgularda yaş gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.16. mpMRG bulgusu olan olgularda yaş gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.17. Tüm olgularda, patoloji sonucuna göre PSA dansitesinin değerlendirilmesi

Tablo 4.18. mpMRG bulgusu olan olgularda, patoloji sonucuna göre PSA dansitesinin değerlendirilmesi

Tablo 4.19. PRM tuşe bulgusu olan ve olmayan olgularda PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Tablo 4.20. PRM tuşe bulgusu olan ve olmayan olgularda mpMRG bulgusu varlığına göre Ca insidansı değerlendirilmesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat, erkeklerde mesanenin altında bulunan ve geniş tabanlı mesane boynuna oturacak şekilde duran koni biçimli bir salgı bezidir. Prostat kanseri ise erkek popülasyonunda akciğer kanserinden sonra en yaygın olarak izlenen kanser olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Tüm kanser türlerinde olduğu gibi erken tanı büyük önem taşımaktadır.

PSA yüksekliği ve/veya PRM ile şüpheli bulgu izlenmesi sonucunda yapılacak TRUS-Bx ile prostat dokusundan alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle prostat kanseri tanısı konulmaktadır (2). Prostat kanseri tarama, tanı ve kanser tedavi ile takibi için kullanılan PSA, kanser dışı prostat hastalıklarından ve prostata yönelik girişimlerden kolaylıkla etkilenebilir ve PSA düzeyleri de bu bağlamda değişiklikler gösterebilir (3). Prostat dokusuna özgü bir molekül olan PSA prostat kanserine özgü değildir ve bu nedenle prostat kanseri için özgüllüğü ve duyarlılığı da düşüktür (3,4). PSA düzeylerindeki bu değişikliklerden sorumlu olan patolojiler arasından semptomatik veya asemptomatik prostatitler ile sıklıkla karşılaşılmaktadır (4). Bu nedenle birçok üroloji uzmanının günlük pratiğinde, ön planda prostat kanseri düşünmediği hastalarda karşılaştığı PSA yüksekliği için antibiyotik uygulaması sonrasında tekrar PSA bakılmaktadır. Bu şekilde prostatit nedeni PSA yüksekliklerini dışlayarak gereksiz TRUS-Bx uygulamalarının engellenmesi amaçlanmaktadır.

Prostat kanserinde şüpheli olgularda prostatik lezyonu tespit edebilme, lokalize edebilme ve karakterini belirleyebilme kabiliyetleri sonucunda bu lezyona bağlı risk sınıflamasını belirleyerek uygun tedavi planını uygulamak konusunda MpMRG klinik kullanıma yeni bir soluk kazandırmıştır (5,6). Bu bağlamda MpMRG için veriler toplanarak yıllar içinde yorumlama ve raporlama önerileri geliştirilmiş ve günümüzde en güncel hali olan PI-RADS v2 ortaya konulmuştur (5). Son yıllarda MpMRG'nin

yaygınlaşması ve kılavuz bilgilerinin de gelişmesi ile MpMRG, teknolojinin de desteği ile prostatik kanserlerin tanısında da kullanım yeri kazanmıştır (7). Prostatik kanser tanısında MpMRG, lezyon tespiti ve tespit edilen lezyonun lokasyonunu belirlemede kullanılmaktadır (7). Bu bağlamda yeni geliştirilen yazılım ve donanım destekli USG cihazları ile MpMRG ve USG görüntüleri birleştirilerek MpMRG'nin şüpheli gördüğü lokalizasyonlardan TRUS-Bx imkanı sağlanmıştır (8). MR-TRUS füzyon biyopsi olarak tanımlanan bu teknik dışında kognitif füzyon biyopsi denilen bir teknik daha kullanıma girmiştir (8). Bu teknikte ise daha önceden MpMRG ile lokalizasyonları belirlenen prostatik lezyonların, TRUS-Bx ile örneklenmesi ve şüpheli alanlardan gerekli durumlarda ek örneklem alınması esasına dayanmaktadır (8). Bahsi geçen her iki füzyon biyopsi yönteminin de standart TRUS-Bx yönteminden daha üstün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9,10).

Çalışmamızda PSA yüksekliği nedeni antibiyotik kullanan ve PSA düşüşü sağlanan hastalarda, PSA düşüşünün prostat kanserini ekarte etmekteki yeterliliğinin sorgulanması amaçlandı. PSA düşüşünün var olan bir prostatik kanser tanısının geç konulmasına veya konulamamasına neden olabileceği düşünülerek bu çalışma düzenlendi. Planlanan çalışmada prostat biyopsi yöntemi, standart biyopsiden daha güvenilir sonuçlar ortaya koyması dolayısıyla MpMRG sonrasında alınan kognitif füzyon biyopsi olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi

Prostat hastalıkları arasında şüphesiz ki en yaygın ve en önemli iki hastalık BPH ve prostat kanseridir. Her iki hastalığın da patolojik deviniminde prostatın embriyolojik dönemdeki süreçlerinin yeniden aktive olması suçlanmaktadır (11). Bundan dolayı prostatın embriyolojisi ve histolojisi ile ilgili gelişmeler yakından takip edilmektedir.

Memeli embriyogenezinde ürorektal septum, üriner sistemin ve sindirim sisteminin distal kompartmanlarını oluşturmak için kloakayı ikiye ayırmaktadır (12). Bu oluşumun ventral kısmına primitif ürogenital sinüs denilmektedir. Primitif ürogenital sinüs ise kraniyal kısmından mesaneyi, kaudal kısmından ise üretrayı oluşturmaktadır (12). Erkek gelişimi gösteren embriyolarda mesane boynunun kaudalinde ürogenital sinüs epitelyumundan köken alan epitelyal tomurcukların proliferasyonu ile prostat oluşmaktadır. Bu tomurcukların her biri, farklı bir prostat zonunu oluşturacağı stereotipik lokalizasyonlara yerleşmektedir (12). Androjen bağımlı bir süreç olan epitelyal tomurcuklanma gestasyonun 10. haftasına denk gelmektedir (12-14).

Prostat gelişimi sürecinde AR sinyal yolağı etkin rol almaktadır ancak bu rol organ gelişimi sürecinde lokalizasyondan çok gelişim zamanı ile ilgili olarak gözlenmiştir (12,13). Burada en önde gelen kanıtımız ise AR sinyal yolağının alt genitoüriner sistemin tamamında yaygın olarak bulunmasıdır (13). Prostatik epitelyal tomurcuklar ise tam olarak oluşması gereken lokalizasyonlarda henüz belirlenememiş süreçlerin sonunda oluşmaktadır (14).

Mezenkimal dokudaki yoğunlaşma prostat gelişimi için yeterli değildir zaten hem erkek hem de kadın embriyo gelişimlerinde izlenmektedir. Epitelyal tomurcuk

gelişimi için elzem olan FGF ailesi bu mezenkimal yoğunlaşmada bolca bulunmaktadır ve bu sayede hücre içi ikinci haberci yolları etkinleştirerek doku büyümesini hızlandırır (15). Bu doku büyümesi prostatik dokuda, vücuttaki diğer salgı bezi yapısında olan organlarda olduğu gibi epitelyal dallanma morfogenezinin oluşumuna yol açar (15).

AR sinyal yolağı mezenkim için gerekli iken epitel için gerekli değildir (16). Geliştirilen hipotez ise mezenkimal dokunun AR sinyal yolağı aktivasyonuna indükleyici ajanlarla karşılık verdiği (17). Androjenler epitel üzerine indirekt etkiye bulunmaktadır (17).

Prostat mesane çıkımında üretrayı çepeçevre saran tek bir organ olmasına rağmen prostatı oluşturan zonların birbirinden farklı morfolojik ve moleküler özelliklere sahip olmaları nedeniyle farklı zonlardan farklı patolojilerin gelişme eğilimi mevcuttur (18). Bu durum için en iyi bilinen örnek, üretranın hemen yanında bulunan transizyonel zondan çoğunlukla BPH gelişirken, periferik zondan ise genellikle prostat kanseri gelişmesidir.

Prostat histolojisi epitelyal katman ve stromal katman olmak üzere iki ana yapıdan oluşmaktadır. Luminal sekretuar hücreler, intermediate hücreler, nöroendokrin hücreler ve bazal hücreler epitelyal katmanı oluştururlar ve bu katmanın ana görevi salgı üretimidir (19). Stromal katman ise fibroblast, düz kas hücreleri ve zengin bağ dokusu ile yapısal destek görevini ifa eder (20).

Epitelyal katmanın büyük çoğunluğunu oluşturan luminal sekretuar hücreler, prostatik sekresyonlardan ve epitelyal bariyer oluşumundan sorumludurlar (21). Temelde salgı hücresi olmaları nedeni hücre içinde bolca izlenen sekretuar granülleri ve morfolojik yapıları ile kolayca tanınırlarken, salgı granüllerinde ise yüksek oranda asit fosfataz, PSA, lösin amino peptidaz, 15-lipooksijenaz-2 ve AR bulundurlar (22). Luminal epitelyal hücreler tip 8 ve 18 keratin filamanları sentezlerler (23).

Epitelyal katmanın yaklaşık %10'luk kısmı bazal hücreler tarafından oluşturulur ve luminal epitelyal hücrelerden farklı olarak tip 5 ve tip 14 keratin filamanları sentezlenir (23). Morfolojik olarak bazal membran üzerine oturmuş piramit şekilli, kondanse kromatinli ve az stoplazmalı hücrelerdir (21). Son dönemde yapılan hayvan çalışmalarında prostatik kök hücrelerin, prostatik duktusların proksimal kısımlarında ve bazal tabakada olduğu gösterilmiştir (24).

Morfolojik olarak luminal hücreler ile bazal hücreler arasında özelliklere sahip olan intermediate hücreler, prostat kanseri hücrelerine benzemeleri dolayısıyla kanser prokürsörü oldukları yönünde hipotezlerin gelişimine yol açmışlardır (25,26). Bu hücreler aynı zamanda hem bazal hücrelerce hem de luminal hücrelerce üretilen keratin alt tiplerinin tamamını üretebilmektedir (27).

Nöral uyarıya hormon salgılayarak yanıt veren hücreler genel olarak nöroendokrin hücreler olarak isimlendirilirler. Prostatta ise sekretuar epitelyal hücre tabakası ve prostatik üretra epitelyumunda bulunurlar (28). Bu hücrelerle ilgili yapılan çalışmalar, hem benign hem de malign durumlarda, sekretuar aktivite, prostat epitelyumunun büyümesi ve farklılaşması gibi konularda etkin rol oynadıklarını ortaya koymuştur (29). Bu süreçleri ise otokrin veya parakrin etkilerle, salgıladıkları hormonal polipeptidler veya serotonin gibi biyolojik aminler üzerinden yaparlar (30).

Stromal tabaka, hücresele ve hücresele olmayan kısımlardan oluşmaktadır. Hücresele kısımlarını yüksek oranda fibroblast ve düz kas hücreleri oluşturmaktadır. Hücresele olmayan kısımda, prostatın fonksiyonlarında önemli görevler üstlenmekte olan bağ dokusu ve birçok prostatik hücre tipinin normal gelişimi sırasında önemli görevleri olan ekstrasellüler matriks bulunmaktadır (31). Ekstrasellüler matriksi oluşturan ana yapılar ise kapiller ve lenfatik damarlar, düz kas hücreleri, aksonlar, fibroblastlar ve nöroendokrin hücrelerdir (32). Prostatik bazal lamina ise glikolipid, glikozaminoglikan, polisakkarid ile tip 4 ve tip 5 kollajenden oluşan bir yapı olup epitel hücrelerinin üzerine dizildiği iskelet görevi görmektedir. Ekstrasellüler matrikste, hücrelerin bazal membrandaki tip 4 kollajene tutulmasını sağlayan glikoprotein formundaki yapı laminin olarak adlandırılır (33) ve BPH, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ile prostat kanserinde bu glikoprotein yapısı ve dağılımı bozulmaktadır (34).

2.2. Prostatın Fizyolojisi

Semenin görevi spermatozoanın canlılığını ve fonksiyonunu korumak için uygun koşulları sağlamaktır. Bir insanın ortalama ejakülat hacmi 2-6 cc olup, seminal veziküller, epididim, prostat, Littre ve bulboüretral bez (Cowper) salgılarının karışımı ile oluşmaktadır. Ejakülata en yüksek oranda katkı seminal veziküller (1,5-3 cc) tarafından yapılmaktadır. Prostatın ejakülata olan katkısı 0,5 cc iken Littre ve Cowper bezlerinin katkısı ise 0,1-0,2 cc olarak ölçülebilmektedir. Seminal sıvıda yüksek

oranda bulunan ve prostatik dokudan sentezlenerek salgılanan maddeler ise prostatik asit fosfataz, PSA, çinko, poliaminler, PSMA, sitrik asit ve prostat spesifik glutaminaz olarak sıralanabilir (35).

2.3. Prostatın Anatomisi

2.3.1. Prostatın lobar ve zonal anatomisi

Prostat anatomik yapısı ilk açıklanmaya başlandığında iki adet lateral lobdan bahsedilirken daha sonra orta lob da tanımlanmıştır. Zaman içerisinde prostat anatomisi netlik kazandıkça, anterior, posterior, median, sağ ve sol lateral loblar olmak üzere 5 lobdan oluştuğu ifade edilmiştir (36). Zaman içerisinde prostat anatomisinde lobar anatominin yerine zonal anatomi kavramı gelişmiş olup buna göre non-glandüler ve glandüler yapılar birbirinden ayrılmıştır (37). Non-glandüler yapılar preprostatik sfinkter ve anterior fibromüsküler stroma tarafından oluşturulurken, glandüler yapılar ise transizyonel zon, periferik zon ve santral zon olarak ayrılmışlardır.

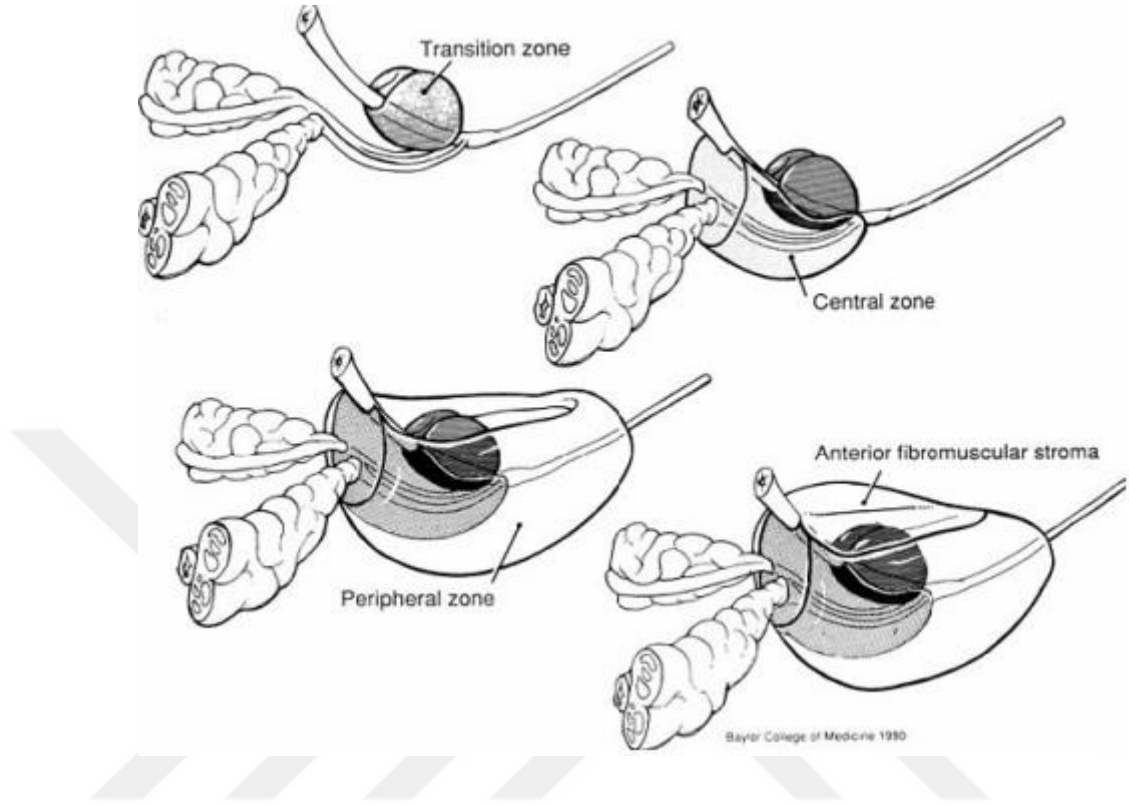
Günümüz tıbbında prostat hastalıkları için yapılan sınıflamalarda ve prostat kanseri anatomisinde lobar anatomi yerine zonal anatomi kullanımı öne çıkmaktadır.

Non-glandüler yapılardan biri anterior fibromüsküler stromadır ve mesane boynundan çizgili kaslardan oluşan eksternal sfinktere kadar uzanır. Prostatın yaklaşık olarak %30'unu oluşturan anterior fibromüsküler stroma, elastin, düz ve çizgili kas ile kollajen içermektedir fakat glandüler yapı bulundurmamaktadır. Non-glandüler yapılardan diğeri ise preprostatik sfinkterdir. Üretrayı çepeçevre saran düz kas liflerinden oluşmaktadır ve retrograd ejakülasyonu önlemede primer sorumlu mekanizmadır (38).

Periferik zon prostatın posterior ve lateral yüzlerini oluşturması nedeniyle rektal muayene ile palpe edilebilen tek zondur (38). Periferik zon tek başına prostatın glandüler kısmının %70'ini oluşturmaktadır ve en önemli özelliği ise prostatik adenokarsinomların yaklaşık %70'inin bu zondan köken almasıdır (38,39).

Santral zon ejakülatör kanalları saran, tabanı mesane boynuna oturan koni benzeri bir yapıdadır (40). Prostat kanserlerinden %1-5 kadarı santral zondan köken almaktadır (41).

Transizyonel zon ise genel olarak BPH gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup glandüler prostat dokusunda %5 orana sahiptir (41). Buna rağmen unutmamak gereklidir ki prostat kanserlerinin %25-30'u transizyonel zondan gelişmektedir (42).



Şekil 2.1. Prostatın Zonal Anatomisi (43)

Bu zonlar genellikle USG ile birbirlerinden ayırt edilemezler. Periferik ve santral zonlar ultrason altında homojen ekojenitede izlenirken, transizyonel zon heterojen görünümündedir. Özellikle belirgin BPH'ı olan hasta popülasyonunda transizyonel zon santral ve periferik zondan sonografik olarak ayrılabilir. Bunun yanında transizyonel zon ile periferik zon arasında, cerrahi kapsül boyunca gözlenebilen kalsifikasyonlara korpora amilacea denilmektedir (44) ve bu yapı sonografik olarak zonların ayırımında kullanılabilir.

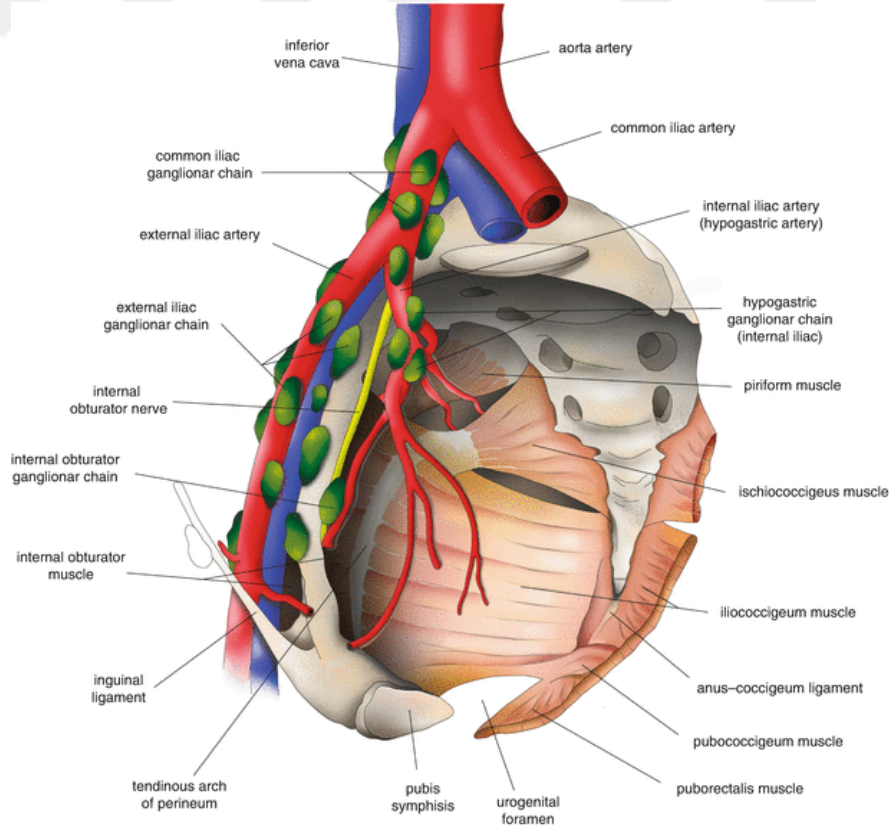
2.3.2. Prostatın arteriyel kanlanması ve venöz drenajı

Prostatın kanlanmasını sağlayan arterlerin en başında a. iliaca interna'nın dalı olan a. vesicalis inferior gelmektedir (45). Bunun dışında prostat kanlanmasına yardımcı olan diğer arterler ise a. pudenda interna ve a. rektalis media olarak sıralanabilir (45). Prostat superiorunda a. vesicalis inferior, prostatın glandüler dokusunu besleyen rr. prostatici ve membranöz üretra ile prostatik üretrayı besleyen rr. uretherici dallarını vermektedir (45).

Prostat venöz sistemi, prostattan drene olan kanın prostat çevresinde prostatik venöz pleksusu oluşturması ile başlar (46). Vena dorsalis profunda penis, küçük pelvis giriminde bir yüzeysel ve iki lateral dal vermektedir (47,48), bu dallardan yüzeysel olanı prostat ve mesane anteriorundan yukarıya doğru seyrederek prevezikal venöz pleksusa (Santorini ven ağı, Plexus venosus retropubicus) katılır. Prostatik venöz pleksustan bir takım venöz dallar da santorini ven ağına katılırlar (48). Prostatik venöz pleksus ile hemen süperiorunda bulunan vezikal venöz pleksus birbirleri ile birçok venöz yapı sayesinde ilişkili olup her ikisi de inferior vezikal ven ile internal pudental vene boşalmaktadırlar (46,49,50). Vena dorsalis profunda penisin yüzeysel dalı ve çevresindeki venöz dallar dorsal ven kompleksini oluşturarak prostatik venöz pleksusa drene olmaktadır (49).

2.3.3. Prostatın lenfatik drenajı

Prostatın lenf drenajı başlıca eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodu zincirlerine olmaktadır (51). Prostattan çıkan lateral duktuslar gruplar halinde eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına bağlanırken prostatın posterior duktusları ise sakral lenf nodlarına drene olmaktadır (51).



Şekil 2.2. Prostatın Lenf Nodları (52)

2.3.4. Prostatın sinir innervasyonu

Plexus hypogastricus inferior (plexus pelvicus), sempatik ve parasempatik, afferent ve efferent liflerden oluşmakta ve pelvik organların innervasyonunu sağlamaktadır (53). Plexus pelvicustan ayrılan lifler ise plexus rectalis medius, plexus vesicalis ve plexus prostaticus oluşumuna katılmaktadır (46). Plexus vesicalis ile plexus prostaticus, erkeklerde idrar kontinansını, ejakülasyonu ve ereksiyonu sağlayan lifleri içermektedir (54,55). Bu lifler mesane boynu, prostat ve seminal veziküllerin laterallerinden geçerken, prostatın anteriorundan çok az sayıda lif geçmektedir (54,56,57). Pelvik cerrahilerde bu anatomik durum göz önünde bulundurularak mümkün olan en az sinir hasarı amaçlanmaktadır.

Plexus prostaticus, erektil fonksiyonda çok büyük öneme sahip nn. cavernosi major ve nn. cavernosi minor dallarını vermektedir (46). Nervus pudendus'un n. dorsalis penis dalı ile nn. cavernosi major corpus cavernosum innervasyonunu sağlarken, nn. cavernosi minor ise bulbus penis, üretra ve corpus spongiosum innervasyonundan sorumludur (46). Ereksiyonda etkin olan bu sinir lifleri prostatın posterolateralinde nörovasküler demet oluşumuna katılırlar. Nörovasküler demete katılan diğer sinir lifleri ile birlikte bu demet hem ereksiyonda hem de sfinkter fonksiyonlarında önemli görevler üstlenmektedir (54,56,58).

2.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

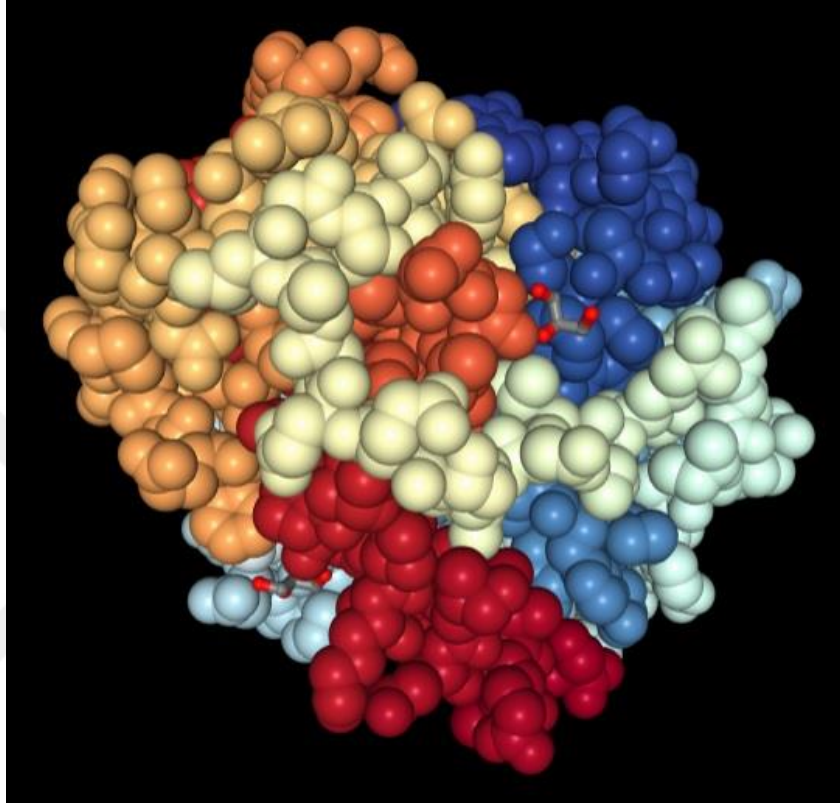
Prostat kelimesinin Türkçe karşılığını, Türk Dil Kurumu kestanecek olarak belirlemiştir (59). Prostat spesifik antijenin (PSA) tam Türkçe karşılığı ise Kestaneçiğe Özgü Madde olarak kullanılmıştır (60).

2.4.1. PSA'nın tanımı ve işlevi

Prostat spesifik antijen (PSA) semende bulunan ve semenin likefaksiyonundan sorumlu olan 33 kDa ağırlığında kimotripsin benzeri bir serin proteazdır. PSA, KLK3 geni tarafından kodlanmakta olup kallikrein ailesinin bir üyesidir. Yapısal olarak %93 peptit, %7 glukoz ihtiva eden glikoprotein yapıda bir enzimdir (61).

PSA tüm fonksiyonlarını semen içinde gerçekleştirir. Buna rağmen esas klinik kullanım alanı eser miktarlarda kana geçen PSA mevcudiyeti ve bu miktarın ölçülmesidir. Serumda, α 2-makroglobulin, α 1-antikimotripsin ve α 1-proteaz inhibitör ile bağlı bulunabilirken serbest formda (sPSA) da gözlemlenir.

PSA'nın kana geçişindeki ana etmen hücresel düzeyde meydana gelen, hücreler arası bağlantıların ve bazal membranın patolojik geçirgenliği olarak kabul görmektedir (62). Bu şekilde PSA'nın fizyolojik, patolojik ve iatrojenik sebeplerle yükselmesi ortak bir teori ile açıklanabilmektedir. Prostat kanseri olan olgularda bile kanserli hücrelerin PSA üretiminin artmamış olması bu teoriyi destekler niteliktedir.



Şekil 2.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA) Moleküler Yapısı (63)

PSA günümüz tıbbında, serumda serbest ve bağlı formlarda ölçülebilmekte ve bu bağlamda prostat kanseri açısından yeri doldurulamaz bir öneme sahip olmaktadır.

2.4.2. PSA'nın klinik kullanımı

BPH takibi ve prostat kanseri taraması başlıca kullanım alanını oluşturmakta olsa da metastatik olsun veya olmasın prostat kanseri takibinde de yeri doldurulamaz durumdadır. PSA her ne kadar kanser için daha ön planda kullanılıyor olsa da kansere özgü değil prostata özgü bir belirteçtir. Kansere özgü olması yolunda yıllar içinde PSA kullanılarak serbest PSA oranı, PSA artış hızı ve PSA dansitesi gibi birçok parametre geliştirilmeye çalışılmış olsa da klinik olarak PSA kullanımı sürmektedir.

Bunun yanında PSA, lokalize prostat kanseri risk skorlama sistemi olan D'amico sınıflama sisteminde önemli bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.4.3. PSA yüksekliği ve antibiyotik kullanımı

Daha önce de belirtildiği gibi PSA kansere yani hastalığa özgü değil organa özgü bir belirteçtir ve bu yüzden birçok durumdan etkilenecek serum seviyesinde değişiklikler gösterebilir. PSA seviyesinde değişiklik yapabilecek durumlar aşağıda sıralanmıştır.

- ❖ Yaş
- ❖ Irk
- ❖ Prostat volümü
- ❖ Vücut kitle indeksi (VKİ)
- ❖ BPH ve prostat kanseri
- ❖ Prostatit
- ❖ Rektal tuşe ve prostat masajı
- ❖ Üretral kateterizasyon
- ❖ TRUS ve TRUS-Bx
- ❖ Sistoskopi veya TUR-P
- ❖ Testosteron replasman tedavisi
- ❖ İntravezikal BCG tedavisi
- ❖ Ejakülasyon
- ❖ Yoğun egzersiz
- ❖ Bisiklete binmek
- ❖ Akut idrar retansiyonu
- ❖ Kabızlık

PSA yüksekliği yaş ile birlikte artma eğilimindedir. Prostat hastalığı olmayan 60 yaşındaki bir erkeğin PSA değeri 85 yaşına kadar her yıl 0,04 ng/mL artar (64). Prostat hacminde her mililitrelik artış serum PSA değerinde %4 artışa sebep olur (64). Siyahi ırktaki erkeklerde prostat kanseri olması veya olmaması durumu farketmeksizin PSA düzeyleri daha yüksek izlenmektedir (65). PSA ile VKİ arasındaki ters orantıyı gösteren çok sayıda çalışma olmasına karşın bu ters orantının nedeni tam olarak açıklanamamıştır (66-68).

Prostatitlerde ise PSA yükseldiği uzun süredir bilinmekte ve bu keşif ilk kez 1989 yılında Dalton tarafından belirlenmiştir. Bu sürede akut bakteriyel prostatit tanısı alan 2 hasta ele alınmış ve iki hastaya da antibiyotik tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrasında her iki hastada da oldukça ciddi oranlarda PSA düşüşü tespit edilmiştir (69). Bu süreç sonrasında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (70-72). Prostatit hastalığının PSA yükselişine neden olduğunun bilinmesi günümüzde de yaygın olarak kullanılan, PSA yüksekliği olan prostatit şüpheli hastalarda antibiyotik sonrasında tekrar PSA bakılması yaklaşımını doğurmuştur. Bu yaklaşımın en büyük dayanak noktasını ise Bulbul ve arkadaşlarının yaptığı PSA yüksekliği nedenli biyopsi endikasyonu konan hastaların %52'sinde 2 haftalık siprofloksasin tedavisi sonrasında biyopsi ihtiyacının kalmadığını ortaya koyan çalışma oluşturmaktadır (73).

2.4.4. PSA yüksekliği ve prostat kanseri

Birçok nedene bağlı olarak yükselebilen PSA prostat kanserinde de yükselmektedir. Bu nedenli taramalarda kullanılması uzun süredir tartışmalar doğurmuştur. Toplum taramalarında yaygın PSA kullanımı aşırı tanı ve aşırı tedavi olasılığını arttırırken, PSA kullanımının kısıtlanması ise prostat kanserlerinin daha geç ve metastatik dönemde yakalanabilmesine yol açmıştır (74,75).

Günümüzde toplum taramalarında kullanımı çeşitli kılavuzlarda farklı şekillerde ifade edilse de en güncel ifade EAU tarafından "En az 10-15 yıl yaşam beklentisi olan 50 yaşından büyük her erkeğe olası risk ve faydaları anlatılarak PSA taraması yapılmalıdır. Aile öyküsü olanlar ya da Afrika-Amerikanlar için yaş sınırı 45'tir." olarak belirlenmiştir.

Prostat kanserinin tanısından çok tedavisinin izleminde PSA daha efektif bir kullanım alanı bulmaktadır. Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra tedavi ne olursa olsun tedavi izleminde en güvenilir belirteç PSA olacaktır.

2.5. Multiparametrik Prostat MRG (mpMRG)

Prostat kanserli hastalarda prostatın gland ve çevre dokularının incelenmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 1980'lerden bu yana klinik kullanımdadır (5).

Kullanılan MRG cihazları teknolojideki gelişmeler neticesinde hem yazılımsal hem de donanımsal gelişmeler göstermiştir. Bu gelişmeler neticesinde dinamik kontrastlı görüntüleme (DkMRG), MR proton spektroskopisi, fonksiyonel ve fizyolojik

değerlendirme için difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), anatomik değerlendirme için T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin bir türevi olan görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) haritası gibi yöntemler geliştirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) geliştirilmiştir (5).

Yeni geliştirilen görüntüleme teknikleri neticesinde 1980'lerde bölgesel kanser evrelemesi için kullanılan MRG günümüzde bu ilk kullanım alanının yanında kanser tespiti, lokalizasyonu, karakterizasyonu, kanser takibi, nüks değerlendirilmesi, fokal tedaviler ve biyopsiler için bile kullanılabilir hale gelmiştir (5).

2.5.1. Multiparametrik Prostat MRG (mpMRG) hakkında genel bilgiler

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) yöntemi anatomik yapıların incelendiği T2A ve T1A sekanslarının yanında fonksiyonel incelemenin yapıldığı dinamik kontrastlı inceleme ve DAG sekanslarından oluşur. Bu sekansların her birinden alınan görüntülere göre PIRADSv2 kılavuzunda belirtilen şekilde puanlama yapılır ve sonucunda alınan puan prostat kanser riskini ortaya koyar.

Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 kılavuzunda mpMRG için uygun görüntü kalitesini elde etmede yardımcı olabilecek çeşitli önerilerden bahsedilmektedir (5). Bunların başında görüntü kalitesini arttırmayı sağlayacak 3 Tesla (3T) ana mıknatıs gücüne sahip MRG cihazlarının kullanımı varken bir diğer önemli öneri ise endorektal koil kullanımınıdır. Bunun dışında TRUS-Bx yapılmış hastaların MRG çekimleri için 6-8 hafta beklenilmesi diğer bir öneridir.

MpMRG çekimi öncesinde hasta hazırlığı için bir fikir birliği olmamasına rağmen bazı görüşlere göre barsak peristaltizminden kaynaklanan hareket artefaktını azaltmak için spazmolitik ilaçlar kullanılabilir. Endorektal koil kullanımı önerilmekte ancak endorektal koil kullanılmıyor ise rektumdaki gaita ve hava imajlarının oluşturabileceği artefakt nedeni ile çekim öncesi rektal lavman önerilebilir. Seminal veziküllerin değerlendirilmesi veziküllerin dolu olması ile ilgili olduğundan çekimden en az 3 gün önce ejakülasyondan kaçınılması önerilebilir.

2.5.2. MpMRG için prostatın fonksiyonel anatomisi

MRG raporlanması sırasında prostat dokusu, süperiordan inferiora doğru bazal (mesanenin hemen altı), midgland ve apex olarak 2 eksen ile 3 parçaya ayrılır.

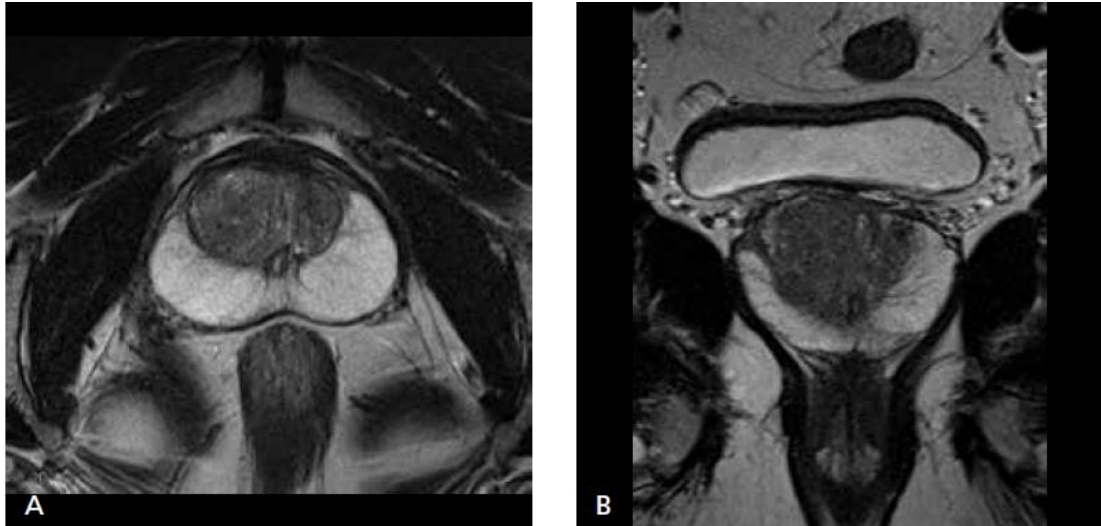
Prostat zonlarının 4 ana bölgeden oluştuğu daha önce prostat anatomisi kısmında ele alınmıştı.

- ❖ Anterior fibromüsküler stroma (AFS); gland yapısı içermez.
- ❖ Transizyonel Zon (TZ); verumontanum proksimalinde üretrayı çepeçevre sarar ve glandüler dokunun %5'lik kısmını ihtiva eder.
- ❖ Santral Zon (CZ); ejakülatör kanalların çevresinde bulunur ve toplam glandüler dokunun %20'si bu bölgededir.
- ❖ Periferal Zon (PZ); toplam glandüler dokunun %70-80'lik kısmını içermektedir.

MpMRG'de santral zonun transizyonel zondan ayrımı sinyal intensitesindeki benzerliklerden ve anatomik yerleşim yerinden dolayı güçtür.

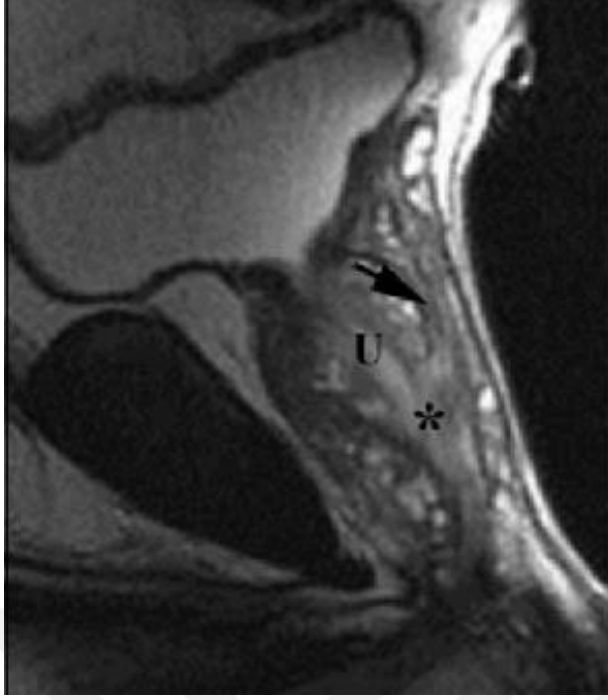
T2A görüntülerde prostat kapsülü ince bir çizgi halinde görülebilir ve ekstrakapsüler yayılım belirlenmesinde oldukça büyük bir öneme sahiptir.

Prostat posterolateralinde saat 5 ve 7 hizasında korpora kaverosanın sinirleri, inferior vezikal arter ve ven paketi ile beraber seyrederek prostatın nörovasküler ağını meydana getirirler. Prostat apeksinde ve tabanında küçük sinir lifleri prostatik kapsülü deler ve olası bir prostat kanserinin ekstrakapsüler yayılımına zemin hazırlar.

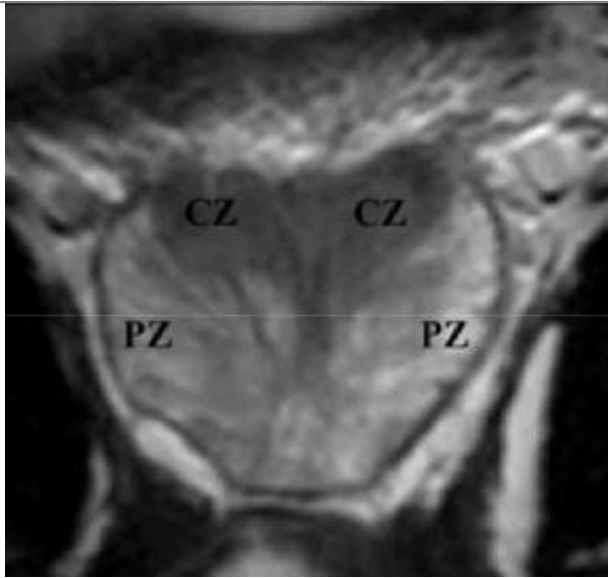


Şekil 2.4. MpMRG'de T2A Kesitlerde Prostat Görünümü (76)

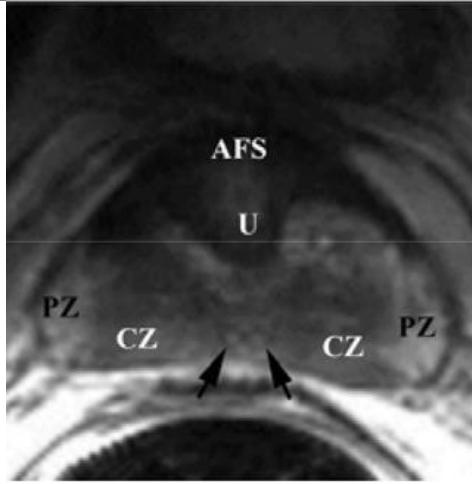
Yukarıdaki MRG'de aksiyel (A) ve koronal (B) T2 ağırlıklı görüntülemelerde PZ yüksek sinyal intensitesindedir. Transizyonel zon BPH nodülleri içermektedir (76).



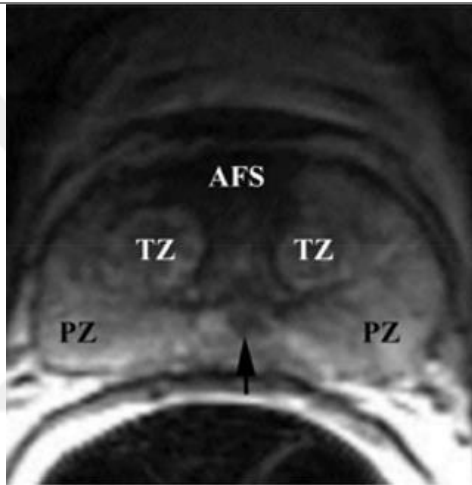
Prostatın sagittal görüntüsünde; üretra (U), ejakülatör kanal (ok), ejakülatör kanalların birleştiği ve prostatik üretranın orta bölümüne açıldığı seviye olan verumontanum (*) gösterilmektedir.



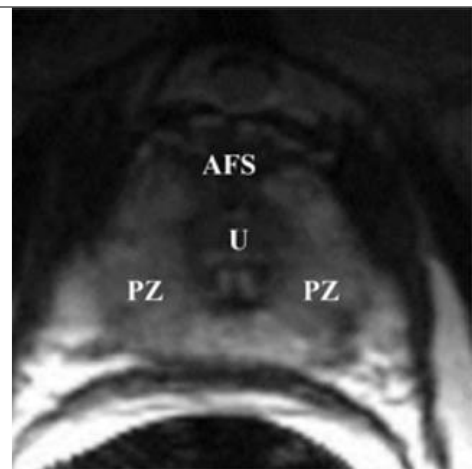
Prostatın koronal görüntüsünde; santral zon (CZ) ve periferal zon (PZ) gösterilmektedir. CZ'nin ters huni şeklinde olduğuna ve tabanının prostatın tabanı ile aynı yönde olduğuna dikkat ediniz. Ayrıca glandüler dokudan ziyade stromadan daha zengin olduğundan homojen hipointens görülmektedir. Gençlerde CZ daha iyi seçilirken yaş ilerledikçe transizyonel zonda BPH'ye ikincil genişleme, santral bölgenin yer değiştirmesine ve görüntülemeye zorluklara neden olur.



Prostat tabanının aksiyel görüntüsünde; düz kas içeren ve daha sonra üretra (U) etrafındaki kas fibrilleri ile mesane boynunda birleşecek olan anterior fibromüsküler stroma (glandüler doku içermediğinden belirgin şekilde hipointens), ejakülatör kanalları (oklar) saran santral zon (CZ), prostatın posterior ve lateral alanlarını oluşturan periferal zon (PZ) gözlenmektedir. Prostatın 1/3 proksimal kısmını oluşturur.

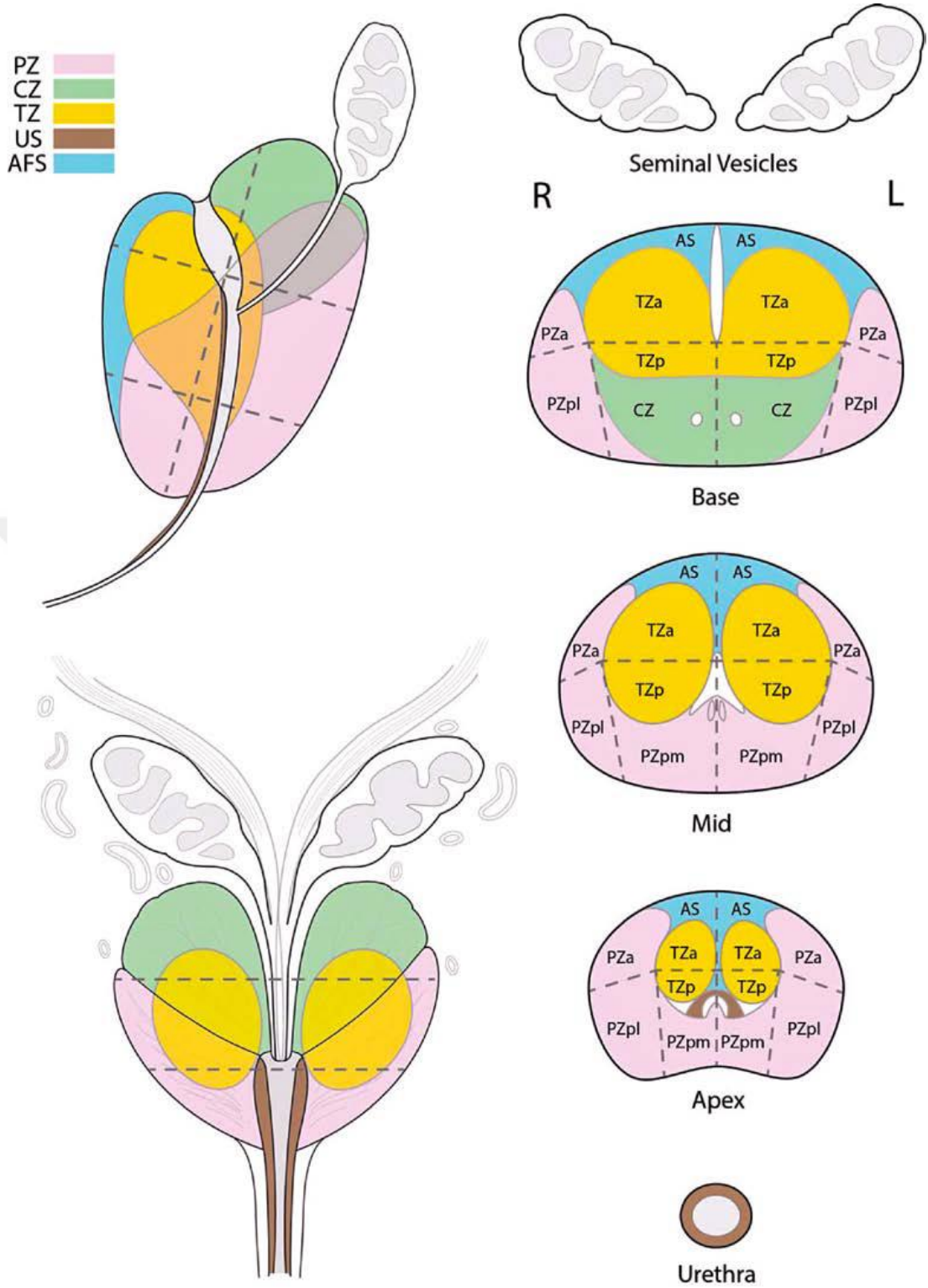


Midglandın aksiyel görüntüsünde; izlenen midgland prostatın orta 1/3'ünü oluşturur. Prostatik üretranın ortasında yer alan verumontanumu kapsar. Anterior fibromüsküler stroma (AFS) ve üretra etrafında yerleşen transizyonel zon (TZ). Prostat glandın lateral ve posterior bölümlerini oluşturan periferal zonun (PZ) midglandda daha görünür hale geldiğine ve bariz hiperintens olduğuna dikkat ediniz. Oklar verumontanumda prostatik üretraya açılmakta olan ejakülatör kanalları göstermektedir.



Apeksin aksiyel görüntüsünde; prostatın alt 1/3'ünü izlenmekte olup üretranın (U) hemen önünde hipointens anterior fibromüsküler stroma (AFS) izlenmektedir. Prostatın apeksinin büyük kısmını periferal zon (PZ) oluşturmaktadır.

Şekil 2.5. T2 Ağırlıklı Görüntülerde Prostat Gland Anatomisi (77).



Şekil 2.6. Sektör Haritalama (5).

PI-RADS v2'de kullanılan ve yukarıda şekilde verilmiş olan sektör haritalama sistemi 36 prostat, 2 seminal vezikül ve 1 eksternal üriner sfinkter sektöründen oluşan 39 sektörden meydana gelmiştir. Bu haritalama sistemi sayesinde patologlar, radyologlar ve ürologlar arasında prostatik lezyon tarifi veya mpMRG raporlarında bulunan patolojik gözlemlerin lokalizasyonları rahatça belirlenebilecektir (5).

2.5.3. Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 2

(PIRADSv2) için yorum

Prostat için mpMRG'nin asıl kullanım amacı klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinde meydana gelen prostat dokusundaki değişiklikler ile lokalizasyonlarının belirlenmesi ve 5 mm'den küçük boyutlu orta ve yüksek dereceli kanserlere tanı koyabilme olanağıdır.

PI-RADS v2'de klinik olarak anlamlı prostat kanseri aşağıda sıralanan ölçütlerden bir veya birkaçını sağlayan kanserler olarak tanımlanmıştır (5).

- Histopatolojik Gleason skorlaması ≥ 7 (3+4 veya daha üstü bir gleason skoruna sahip veya baskın olmayan gleason 4 paterni olan kanserler)
- Volüm $\geq 0,5$ cc (kansere boyutu)
- Ekstraprostatik yayılım varlığı

MpMRG ile T2A, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DkMRG) bulguları kombine edilerek yorumlanır ve 5 puan üzerinden klinik anlamlı prostat kanseri için olasılık tahmini yapılır.

- PI-RADS 1 (P1): Çok düşük (klinik anlamlı kanser ihtimali neredeyse yok)
- PI-RADS 2 (P2): Düşük (klinik anlamlı kanser ihtimali düşük)
- PI-RADS 3 (P3): Orta (şüpheli klinik anlamlı kanser)
- PI-RADS 4 (P4): Yüksek (muhtemel klinik anlamlı kanser)
- PI-RADS 5 (P5): Çok yüksek (çok yüksek ihtimalle klinik anlamlı kanser)

PI-RADS v2 için periferik ve transizyonel zon ayrı ayrı değerlendirmeye alınmaktadır ve bu bağlamda periferik zon için DAG, transizyonel zon için T2A öne çıkmaktadır.

T2A ve DAG görüntülemeler DkMRG görüntülemelerden daha kıymetli veriler sunmaktadırlar. Tablo 2.1.'de görüldüğü üzere DkMRG özellikle periferik zonda PI-RADS 3 lezyon varlığında öne çıkmaktadır. Periferik zonda izlenen PI-RADS 3 lezyon için bakılan DkMRG'de pozitif bulguların izlenmesi bu lezyonun kategorisini PI-RADS 4 yapacaktır.

Tablo 2.1. Periferel Zon için PI-RADS Değerlendirilmesi (5).

DAG	T2A	DkMRG	PI-RADS
1	Herhangi biri*	Herhangi biri	1
2	Herhangi biri	Herhangi biri	2
3	Herhangi biri	-	3
		+	4
4	Herhangi biri	Herhangi biri	4
5	Herhangi biri	Herhangi biri	5

**Herhangi biri": 1-5 arası tüm kategorileri kapsar.

Tablo 2.2. Transizyonel Zon İçin PI-RADS Değerlendirilmesi (5).

T2A	DAG	DkMRG	PI-RADS
1	Herhangi biri*	Herhangi biri	1
2	Herhangi biri	Herhangi biri	2
3	≤4	Herhangi biri	3
	5	Herhangi biri	4
4	Herhangi biri	Herhangi biri	4
5	Herhangi biri	Herhangi biri	5

**Herhangi biri": 1-5 arası tüm kategorileri kapsar.

2.5.4. MpMRG ile yapılan kognitif füzyon biyopsisi ve prostat kanseri tanısındaki başarısının değerlendirilmesi

Günümüzde yaygın şekilde kullanımı süren 12 kadran standart transrektal prostat biyopsisinin bazı sınırlılıkları vardır. Bunların en başında biyopsi duyarlılığının %53 gibi düşük bir oranda izlenmesi gelmektedir (78,79). Kanser yakalama oranı %27-40 arasında kalan standart TRUS-Bx ile klinik önemli kanserlerin de %20-25 kadarı atlanabilirken önemli miktarda da klinik olarak önemsiz kanser tanısı konulabilmektedir (79,80). Bu nedenlerden dolayı klinik önemli kanser tanısını arttıran ve klinik önemsiz kanser tanısı azaltan biyopsi yöntemleri aranmış ve mpMRG ile hedefe yönelik biyopsiler geliştirilmiştir. Hedefe yönelik biyopsiler için 3 farklı yöntem tanımlanmıştır.

Direkt MRG kılavuzluğunda biyopsi tekniğinde hasta MRG gantrisinde iken çekilen mpMRG ile lezyonlar belirlenir ve belirlenen lezyonlardan yine MRG kılavuzluğunda biyopsi alınır. Bu tekniğin en önemli avantajı iğnenin mpMRG ile belirlenen lezyonun içine girdiğini gördükten sonra biyopsi alınması (81) dolayısıyla yüksek doğrulukla lezyon patolojisi sağlamasıdır. En önde gelen dezavantajı ise beraberinde standart 12 kadran biyopsi yapma imkanının olmamasıdır.

Gerçek zamanlı MR-TRUS füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopside ise hastaya önce mpMRG çekilir ve prostat sınırları ile şüpheli lezyonlar radyolog tarafından işaretlenir. Daha sonra bu işaretli mpMRG görüntüleri özel yazılımlı USG cihazlarına yüklenir ve TRUS-Bx sırasında MRG görüntüsü ile USG görüntüsü birleştirilir. Böylece TRUS-Bx işlemini yapan operatör mpMRG ile daha önceden belirlenmiş şüpheli alanlardan biyopsi alma imkanı bulur. Bu işlem sayesinde şüpheli lezyon biyopsileri yüksek doğruluk ile sağlanabilirken aynı zamanda standart 12 kadran TRUS-Bx imkanı da mevcuttur.

Kognitif füzyon biyopside ise daha önceden mpMRG ile şüpheli lezyonları belirlenen hastaya TRUS-Bx işlemi yapılırken şüpheli lezyonların lokalizasyonlarında anormal USG görüntüleri hedeflenerek biyopsi alınır. MpMRG görüntülerindeki şüpheli lezyonlar bazen USG altında normal prostat dokusu ile izoekojen izlenebilir ve böyle bir durumda hedefli biyopsi güçleşebilir. Kognitif füzyon biyopsinin en önemli avantajı mpMRG görüntüleri ve TRUS dışında MRG cihazı ve MRG uyumlu donanım ya da özel füzyon cihazlarına ihtiyaç duymamasıdır. Bu nedenle hem daha hızlı hem de daha az maliyetli bir şekilde gerçekleştirilir (9,82). Dezavantajlarını ise başarı oranının operatör deneyimine bağlı olması ve standardizasyondaki aksaklıklar oluşturmaktadır (83,84). Standart biyopsi ve mpMRG ile yapılan kognitif füzyon biyopsilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, kognitif füzyon biyopsi grubunda kanser saptama oranları ve klinik anlamlı kanser saptama oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir (85). Bu durum kognitif füzyon biyopsinin standart biyopsi üzerine üstünlüğünü göstermektedir.

2.6. Prostat Kanseri

2.6.1. İnsidans ve mortalite

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1984'ten beri erkek popülasyonunda en sık 2. kanserdir (86). Prostat kanseri insidansında 1975'ten 1980'lerin sonuna kadar yılda yaklaşık %2'lik bir artış söz konusudur (87). Bundan sonraki dönemlerde ise PSA kullanımı devreye girmiş ve prostat kanseri insidansı PSA kullanımı ile ilintili olarak artmış veya azalmıştır (86). Sağlık Bakanlığı tarafından gözlemlenen Türkiye ortalaması %0,037 (88), ProstatTürk çalışmasında ise %0,035 olarak tespit edilmiştir (89).

ABD’de kanser ölümlerinin 2. sık sebebi olan prostat kanseri kanser kaynaklı ölümlerin %10’undan sorumludur (86). İnsidansı dünya genelinde farklı coğrafyalarda farklı düzeylerde izlenmekle birlikte en yüksek Kuzey Amerika’da, en düşük ise Asya’dadır (90). Bunun yanında etnik kökeni aynı olan insanların farklı coğrafyalarda ve farklı kültürlerde yaşaması da insidanda farklılıklar oluşturmaktadır (91,92).



Şekil 2.7. 1975-2012 yıllarında prostat kanseri insidansı (2).

Aynı insidanta olduğu gibi prostat kanseri için mortalite oranında da Dünya’nın farklı coğrafyalarında farklı oranlar vardır.

Tablo 2.3. Prostat kanseri için insidans ve mortalite oranları (93).

Yaş	İnsidans	Mortalite
< 49	%0.3	< %0.1
50-59	%2.1	%0.1
60-69	%5.8	%0.3
> 70	%10	%3.1

Prostat kanseri mortalitesinde 1991 yılından itibaren bir düşüş yaşanmış ve bu düşüşün olası nedenlerinin aşağıda sıralananlar olduğu düşünülmektedir (94):

- Ölüm kayıtlarındaki değişiklikler
- İlerlemiş hastalık tedavisindeki gelişmeler
- PSA taraması ile erken tanı
- Küratif tedavilerin etkinliğinin ve kullanımının artması
- Diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarının artmış olması



Şekil 2.8. 1930-2012 yıllarında prostat kanseri mortalitesi (2).

Son 30 yılda tanı alan prostat kanserlerinin tanı anındaki evreleri daha önceki yıllara kıyasla daha düşük olarak gözlenmiş ve bunun en önde gelen nedeninin ise PSA taramasının olduğu belirlenmiştir (95).

2.6.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanseri etiyojisinde diğer kanserlerden daha yüksek oranda kalıtsal değişkenler rol almaktadır ve yapılan ikiz çalışmalarında bu oranın %40 üzeri olduğu gösterilmiştir (96). Prostat kanseri için yapılan genetik çalışmalarda 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 19, 22 ve X kromozomları üzerinde yer alan 70’den fazla genin prostat kanseri için duyarlılaştırıcı allellere rastlanılmıştır (97,98).

Meme kanseri etiyojisinde sıkça konuşulan BRCA1 e BRCA2 genlerinin de prostat kanseri etiyojisinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Prostat kanseri riskini 65 yaş altı erkeklerde BRCA1 geninin 1,8-3,5 kat, BRCA2 geninin ise 4,6-8,6 kat arttırdığı düşünülmektedir (99). BRCA2 başta olmak üzere BRCA genleri ile ilişkili prostat kanserlerinin daha kötü prognozlu oldukları bilinmektedir (100).

Enfeksiyon zemininde gelişen proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA), erken dönem kanser veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIIN) komşuluğunda bulunmakta (101-103) bu nedenle de prostat kanserinde kronik enfeksiyonun da etiyojide olduğu bazı çalışmalarla desteklenmektedir (101). Ancak son zamanlarda yapılan enfeksiyon-prostat kanseri ilişkili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekte ve günümüzde enfeksiyon etkenlerinden hiçbirinin prostat kanserine neden olduğu kanıtlanamamıştır.

Prostat kanseri gelişiminde etkili olabilecek veya kanser gelişiminden koruyucu olabilecek moleküller veya davranış biçimleri birçok çalışmaya konu olmuş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmesi dolayısı ile birçok molekülün prostat kanseri gelişiminde etkin rol oynadığı kanıtlanamamıştır.

Kanser gelişiminde etkili olabilecek moleküller:

- Östrojenler
- İnsülin benzeri büyüme faktörü
- Leptin
- Sigara
- Obezite

Kanser gelişiminden koruyucu olabilecek molekül veya davranış biçimleri:

- Vitamin D
- Ejakülasyon

Tüm bu faktörlerin içinde androjenlerin ayrı bir yeri vardır. Prostat kanseri gelişimi ve androjenler arasındaki ilişkiyi sorgulayan ve 5-alfa redüktaz inhibitörü (5ARI) ile testosteronun (T) daha potent formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünün engellendiği Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) ve Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmalarında prostat kanseri insidansında %25-30 azalma izlenmiştir (104,105). Yapılan bu çalışmalar DHT düzeylerindeki düşüşün prostat kanserinden koruyucu olabileceğini düşündürürken 18 prospektif çalışmanın yer aldığı bir analizde çalışılan serum testosteron, serbest testosteron, DHT, dihidroepiandrosteron, androstanediol glukuronid, östrodiol ve serbest östrodiol moleküllerinden hiçbiri ile prostat kanseri arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir (106). Bu sonuçlar ile serum sex hormonlarının prostat kanseri için risk faktörü olarak kullanılamayacağı anlaşılmaktadır.

2.6.3. Semptom ve belirtiler

PSA kullanımının yaygınlaştığı günümüz şartlarında prostat kanseri henüz asemptomatik olduğu lokalize hastalık evresinde tanı almaktadır (94).

Prostat kanseri çoğunlukla üretraya uzak lokalizasyondaki periferik zondan kaynaklandığı için erken dönemde asemptomatik izlenmektedir. Periferik zon kaynaklı kanserlerin obstrüktif semptomlara yol açabilmesi için belirli bir büyüklüğe

ulaşarak lokal ileri hastalık düzeyine gelmesi gerekmekte iken %15-20 oranında görülen transizyonel zon kaynaklı kanserler erken dönemde obstrüksiyon ile karşımıza gelebilirler.

Prostat kanseri metastazı en sık lenf nodlarına olurken bunun ardından vertebra, kosta, pelvik kemik, femur ve omuz sırasıyla aksiyel iskelet sistemine gerçekleşmektedir. Bu nedenle metastatik prostat kanserinde kalça ve sırt ağrıları gözlenebilirken ileri evre metastazlarda patolojik kırıklar da meydana gelebilir (107,108).

Lokal yayılım ile trigon ve üreter orifis tutulumu hidronefroza ve yan ağrısına neden olurken korpus kavernozumların tutulumu priapizme neden olabilmektedir. Yine aynı şekilde prostat kenarındaki nörovasküler ağın invazyonu erektil disfonksiyona neden olabilir iken rektum invazyonu ise rektal kanama ve kabızlık yapabilmektedir. Metastatik kemik lezyonlarının kemik iliği tutulumu anemi nedeni olabilirken kemik tutulumu ve yıkımı hiperkalsemiye neden olabilmektedir. Prostat kanseri erken evrede bulgu vermez iken lokal ileri veya metastatik evrede tutulan organa göre semptom geliştirmektedir.

2.6.4. Prostat kanserinde tanı yöntemleri

2.6.4.1. Parmakla rektal muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene (PRM) PSA kullanımının yaygınlaşmasından önce prostat kanserini saptamada tek seçenek idi. PSA kullanımı ile güvenilirliğinin de yeterli olmadığı anlaşıldı. Özellikle serum PSA düzeyi 3 ng/ml'nin altında olan olgularda PRM güvenilirliğinin oldukça düştüğü bildirilmiştir (109). Bundan dolayı PRM ve PSA birlikte değerlendirilmelidir.

2.6.4.2. PSA ve türevleri

PSA kanser tanısında, tedavi planlamasında, aktif izlemde ve tedavi sonrası takipte kullanılmakta olduğundan bugün onkolojide bu denli yaygın kullanılan tek belirteçtir. Ancak unutulmamalıdır ki PSA kansere özgü bir belirteç değil, organa özgü bir belirteçtir. Bundan dolayı prostatik hastalıkların tamamında yükselme eğiliminde izlenir. PSA yükselmesine neden olabilecek durumlardan daha önce bahsedilmiştir.

Prostate Cancer Prevention Trial çalışması bize 0,5 ng/ml'nin bile altındaki PSA seviyelerinde prostat kanseri saptanabileceğini göstermiş (110) ve bu nedenle de

PSA'nın prostat kanserini daha net belirleyebileceği yeni ölçütler aranmaya başlanılmıştır.

Yaşa özgü PSA: Yaşlanan bireylerde her yıl 1,8 ml prostat dokusu armakta (111) ve bu da PSA'da 0,1-0,5 ng/ml artışa neden olmaktadır. Yaşa göre PSA değerleri belli aralıklarda belirlenmiş ve böylece genç hastalarda PSA'nın duyarlılığını arttırmak ve yaşlılarda klinik önemsiz kanser tanısından kaçınmak mümkün kılınmıştır (64).

Tablo 2.4. Yaşa göre PSA aralıkları (64).

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

PSA dansitesi: Serum PSA düzeyinin prostat hacmi ile orantılı olarak yükseldiği bilinmekte ve buradan yola çıkılarak ortaya atılan fikirde serum PSA değeri prostat hacmine bölünerek bulunan PSA dansitesinin kansere özgüllüğünün PSA ölçümüne göre yüksek olması beklenir.

Serbest/Total PSA oranı: Bu konudaki ilk çalışmalar serbest PSA düzeylerinin kanserli hastalarda daha düşük saptanması ile başladı (112) ve kanser ile BPH ayrımında Serbest/Total PSA oranının, serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda PSA'dan daha üstün olduğu anlaşıldı. Ancak PSA >10 ng/ml olan ve prostat kanseri tanısı alan hastalarda tanı değeri yoktur.

2.6.4.3. Prostat biyopsisi

İlk prostat biyopsi protokolü 1989 yılında 6 kadran olarak tanımlanmış ancak zaman içinde yapılan çalışmalar ile 12 kadran standart TRUS-Bx protoklü oluşturulmuştur.

Prostat biyopsi için kontrendikasyonlar belirgin koagülopati, akut prostatit ve immün sistem baskılanmış durumlar olarak sıralanabilir. İşlem transrektal olarak yapılacağından rutin profilaksi tüm hastalara kılavuzlarca önerilmektedir.

İşlem genel hatları ile güvenli olarak bilinse en sık komplikasyonu olan üriner sistem enfeksiyonu yıllar içinde artan oranlarda hospitalizasyona neden olmuştur

(113). Bu hastaların düşük bir kısmında sepsis ve septik şok nedenli mortalite bile izlenebilmektedir. TRUS-Bx sonrasında gelişen ciddi üriner sistem enfeksiyonları için dünya genelinde yaygın kullanımına bağlı olarak artan florokinolon dirençli rektal bakterilerin varlığı suçlanmaktadır (114). Tüm bunlara rağmen TRUS-Bx sonrasında gelişen enfeksiyon komplikasyonlarının %1'den az olduğu gösterilmiştir (115).

2.6.5. Prostat kanserinin mpMRG dışı radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri

Direkt grafi: Direkt grafilerin gelişen görüntüleme yöntemleri ile prostat kanserinde kullanım alanları sınırlanmış olsa da metastaz düşünülen hastalarda metastatik kemik patolojileri ile primer kemik patolojileri ayırımında kullanışlı olabilmektedir. Bu bağlamda kemik sintigrafisinde tutulum olan ve direkt grafide patoloji gözlenmeyen lezyonlar için metastaz düşünmek gerekmektedir (116).

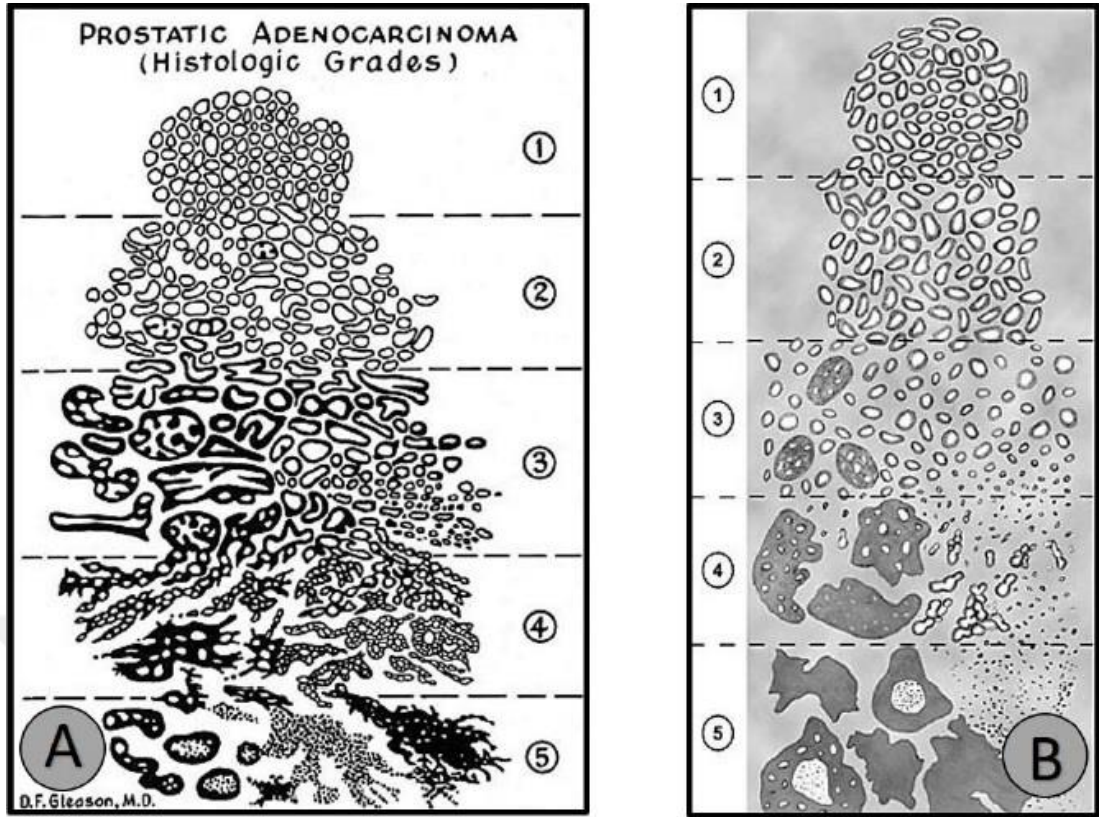
Transrektal USG: Prostat kanseri tanısında prostat sınırlarını, vas deferens ve periprostatik komşulukları değerlendirmek için kullanılabilir olsa da günümüzde daha çok biyopsi için yardımcı araç olarak kullanılmaktadır.

Ga-68 PSMA PET Sintigrafisi: Ga-68 PSMA prostat kanserinin metastazlarını saptamada diğer bilinen yöntemlere göre önemli bir üstünlük sağlamıştır. Lenf nodu metastazlarını saptamada BT veya MRG'ye göre çok daha iyi sonuçlar verdiği yapılan çalışmalar ile anlaşılmıştır (117). Yapılan başka bir çalışmada ise lenf nodlarındaki patolojik radyofarmasötik tutulumunun duyarlılığı %100 olarak belirtilmiştir (118).

Kemik sintigrafisi: Metastaz şüpheli durumlarda kullanımı önerilmektedir ancak kısıtlılığı primer kemik patolojileri ile metastaz ayırımının net yapılamamasıdır. Bu nedenle primer kemik patolojileri ile ayırıcı tanı yapılması gerekliliğinde direkt grafi, BT veya MRG gibi doğrulayıcı görüntüleme yöntemleri gerekebilmektedir.

2.6.6. Prostat kanserinde Gleason skora sistemi

Gleason skora sistemi ilk defa 1966 yılında Dr. Donald Floyd Gleason tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar çeşitli modifikasyonlar ile ulaşarak prostat kanserinde en yaygın kullanılan skora sistemi olmuştur (119-121). Gleason skora sistemi hücre bazlı sitolojik değerlendirmelere göre değil prostatik dokunun glandüler morfolojisine dayanarak geliştirilmiştir.



Şekil 2.9. A - Orijinal Gleason skorlamasına ait histolojik evreler (121) ve B - ISUP 2005 Gleason skorlamasına ait histolojik evreler (122)

International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 yılında klasik Gleason skorlama sistemi üzerinde birtakım güncellemeler yaparak günümüzde kullanılan haline getirmiştir (122). Bu sisteme göre en sık izlenen gleason paterni primer patern olarak ilk sırada, ikinci sık izlenen gleason paterni ise sekonder patern olarak ikinci sırada yazılmakta iken tek patern görülmesi halinde hem birinci hem de ikinci patern olarak dökümente edilmektedir. Şayet spesmende 3 farklı patern var ise en sık olanı primer patern olarak yazılır ve ikinci sırada sıklığa bakılmaksızın en yüksek patern yazılır. Üç farklı patern olması durumunda eğer paternlerden bir tanesi %5'in altında bir oranda ise tersiyer patern olarak kayıt edilmelidir.

Gleason skorlama sisteminde Gleason skor 1 ve 2 raporlanmadığından raporlarda Gleason skor 3 ve üstü paternler gözlenmektedir. Primer ve sekonder paternlerin skorlarının toplamı ile toplam gleason skoru elde edilir.

Gleason skoru 3+4 ve 4+3 olan iki farklı prostat kanserinin toplam gleason skorları aynı olmasına rağmen prognostik farklılıkları mevcuttur (123). Bu sayısal farklılıkların ortaya atacağı risk gruplamalarındaki karışıklığı çözmek için

International Society of Urological Pathology tarafından ISUP evrelemesi oluşturulmuştur (123,124).

Tablo 2.5. ISUP evreleri (124)

Gleason skorları	ISUP evresi
Gleason skor 2-6	ISUP 1
Gleason skor 3+4	ISUP 2
Gleason skor 4+3	ISUP 3
Gleason skor 8	ISUP 4
Gleason skor 9-10	ISUP 5

2.6.7. Prostat kanserinde evreleme

Prostat kanserinde diğer kanserlerin birçoğunda olduğu gibi klinik evreleme ve patolojik evreleme birbirlerinden farklı ele alınmaktadır. Klinik evreleme için rektal muayene, PSA, radyolojik veya sintigrafik görüntülemeler ve biyopsi sonucu gibi tedavi öncesi yapılan tetkikler ve muayene bulguları kullanılmaktadır. Patolojik evreleme ise prostat, seminal veziküller ve lenf nodlarının histopatolojik incelemesini içermektedir bu nedenle prostatektomi sonrasındaki dönemde uygulanabilmektedir.

Patolojik evreleme prognoz ve hastalık invazyonu açısından daha kesin bilgiler vermektedir. Prostat kanserinde evreleme sistemi için Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Zaman içerisinde bu evreleme sistemi bir çok kez güncellenmiş olup günümüzde kullanılan son hali aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2.6. Klinik ve patolojik TNM sınıflaması (2).

Primer tümör (T) Klinik evreleme	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör
T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun <%5'inde tespit edilmiş
T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun >%5'inde tespit edilmiş
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (ör; PSA yüksekliği nedeniyle)
T2	Tümör prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış
T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı)
Primer tümör (T) Patolojik evreleme	
T2	Tümör prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş
T3	Prostat dışına uzanım
T3a	Prostat dışı uzanım veya mesane boynunda mikroskopik tutulum
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş
T4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı tutulumu
Bölgesel lenf nodları (N) Klinik evreleme	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
Bölgesel lenf nodları (N) Patolojik evreleme	
Nx	Bölgesel lenf nodu örnekleme yok
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Kemik metastazı olsun veya olması diğer bölge(ler)

2.6.8. Prostat kanseri risk grupları

Prostat kanserinde hastalık progresyonunu ve moratlitesini belirleyen birçok faktör olduğundan dolayı progresyon belirlenebilmesi amacıyla çeşitli risk gruplamaları yapılmıştır.

Tablo 2.7. D'Amico risk sınıflaması (125).

	PSA (ng/ml)		Gleason skoru		Klinik evre
Düşük risk	<10	ve	<7	ve	T1-2a
Orta risk	10-20	veya	7	veya	T2b
Yüksek risk	>20	veya	>7	veya	>T2c

Tablo 2.8. EAU 2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması (126).

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng/ml ve Gleason <7 (ISUP Grade 1) ve klinik evre T1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason 7 (ISUP Grade 2/3) veya klinik evre T2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason ≥8 (ISUP Grade 4/5) veya klinik evre T2c	Herhangi PSA veya Gleason skoru, klinik evre T3-4 veya N+ Herhangi ISUP Grade
Lokalize			Lokal ileri

Tablo 2.9. NCCN versiyon 1.2017 kılavuzuna göre risk sınıflaması (127).

Çok düşük risk	T1c Gleason skoru ≤6 PSA <10 ng/ml <3 kor pozitif, korlarda ≤%50 tümör PSA dansitesi <0.15 ng/ml/g
Düşük risk	T1-T2a Gleason skoru ≤6 PSA <10 ng/ml
Orta risk	T2b-T2c veya Gleason skoru 7 veya PSA 10-20 ng/ml
Yüksek risk	T3a veya Gleason skoru 8-10 veya PSA >20 ng/ml
Çok yüksek risk	Primer Gleason paterni 5 veya >4 korun Gleason skoru 8-10

2.6.9. Prostat kanseri tedavisi

Prostat kanseri çok farklı davranış ve prognostik özelliklere sahip bir hastalık olup her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla risk gruplamaları yapılmış ve bu risk gruplamaları sayesinde de hangi hastaya ne tedavi verilmesi gerektiği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Esas amaç klinik önemsiz kanserlerde tedavi vererek oluşabilecek mortalite, komplikasyonlar ve yaşam kalitesindeki bozukluklardan kaçınmak iken klinik önemli kanserlerde ise tedavi gecikmesinden kaçınarak sağkalıma katkı sağlamaktır.

Hastalığın bu geniş spektrumlu prognozundan kaynaklı olarak bekleyerek izlem, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoterapi, HIFU, androjen baskılama tedavisi, kemoterapi ve bunlardan iki veya daha fazlasının kombinasyonları gibi çok sayıda tedavi ve izlem modalitesi geliştirilmiştir.

Bekleyerek izlem özünde bir prostat kanseri tedavi modalitesi değildir. Hastanın aktif tedavi almaması veya alamaması durumunda başvuru ve hastanın semptomatik olduğunda semptomlarının tedavi edildiği veya gerekli durumda hastaya palyatif tedavi verildiği bir modalitedir. Özellikle hastalığın doğal seyrinin hastanın beklenen yaşam süresinden uzun olduğu veya komorbiditeleri nedeni ile tedavi alamayacak olan ileri yaştaki hastalarda söz konusu olmaktadır (128,129).

Aktif izlem küratif tedavi şansını kaybetmeyecek şekilde tedavinin ötelenerek hastanın yakın izlemine ifade etmektedir. Aktif izlemin amacı ve avantajı, belki de hastanın hayatı boyunca mortaliteye neden olmayacak bir kanser tedavisi neticesinde meydana gelebilecek morbidite ve yaşam kalitesindeki düşüşlerinin önüne geçebilmesidir (130). Aktif izlemin en önemli basamağını uygun hasta seçimi oluşturmaktadır. Günümüzde aktif izlem için birçok öneri mevcut olsa da kesin bir fikir birliği sağlanamamış ve farklı klinikler farklı aktif izlem kriterleri belirlemişlerdir.

Aktif izlem için uygun bulunmuş hastalar belirli aralıklarla PSA, PRM ve TRUS-Bx ile takip edilmelidirler. Bu araların uzun tutulmaması hastalığın ilerlemesi durumunda aktif tedavi şansının ötelenmemiş olmasına neden olacaktır (129).

Unutulmamalıdır ki aktif izleme alınan hastalar prostat kanseri risk gruplamalarına göre gruplanarak düşük risk gruplarından seçilmelidir.

Prostat kanserinde zaman içerisinde yaşanan onkolojik olumlu gelişmeler ve radikal tedavinin komorbiditesi fokal tedavilerin önünü açmıştır. Bu bağlamda günümüzde fokal tedavi olarak HIFU ve kriyoterapi kullanılmaktadır (131,132). HIFU üzerine yapılan çalışmaların henüz çok yeni olması nedeniyle uzun dönem sonuçları bilinmemekte ancak ara dönem sonuçları umut vadetmektedir (133).

Fokal tedavilerle ilgili EAU kılavuzlarında, küratif tedavilere bir alternatif oluşturmadığı ve sadece klinik çalışmalarda önerilmesi gerektiği açıkça belirtilmektedir (134).

Radikal prostatektomi günümüz tıbbında lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir. Prostat kanserinde tedavi planlaması risk gruplamaları üzerinden yapılmaktadır.

Düşük riskli kanser olarak sınıflanan hasta gruplarında aktif izlem ile radikal prostatektomi (RP) karşılaştırma çalışmalarında prostat kanserinden ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmez iken (135,136) RP grubunda uzak metastaz oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (135). Hastalığa özgü ölüm oranlarında anlamlı fark izlenmemesinden dolayı klinik önemsiz kanseri olan hastalarda mutlaka aktif izlem seçenekleri arasında bulundurulmalıdır.

Orta riskli hasta grubunda yapılan çalışmalarda, RP grubunda prostat kanserine bağlı ölüm oranlarında, uzak metastaz oranlarında ve herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarında azalma gözlenmiştir (135,136). Küratif tedavi uygulanmayan hastalarda 10 ve 15 yıllık kansere özgü ölüm oranları sırası ile %13 ve %19,6 olarak tespit edilmiştir (137). Tüm bu nedenlerden dolayı orta riskli hasta grubuna radikal prostatektomi önerilmektedir. Prostat kanserinde lenf nodu tutulumu riskini öngörmek adına belirlenmiş olan nomogramlar bu hasta gruplarında uygulanmalı ve lenf nodu tutulumu %5 ve üzeri olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu da operasyona eklenmelidir (138).

Yüksek riskli hastalık için mevcut bir fikir birliği sağlanamamış olsa da hasta özelinde prostat kanseri için kullanılan mevcut tedavilerin bir ya da birkaçının kombinasyonu şeklinde bir şema oluşturulabilir. Daha önceki yıllarda bu hasta gruplarında radyoterapi (RT) ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ön planda tercih edilir iken günümüzde patolojik evrelemeye katkı sağlaması ve kansere özgü mortalite

oranlarında düşme sağlanması nedeni ile radikal prostatektomi de artan oranlarda uygulanmaktadır (139).

Günümüzde yapılan çalışmalar göstermiştir ki radikal prostatektomi sadece orta ve yüksek riskli hastalıklarda değil oligometastatik hastalıklarda da ölüm riskinde azalma (140), daha yüksek oranda 5 yıllık sağkalım (141,142) ve kansere özgü mortalite oranlarında azalma (143) sağlamaktadır.

Küratif tedavi seçeneklerinden biri olarak RT uygulanan hastaların %63'ünde PSA nüksü izlenirken bu PSA nüksü izlenen hastaların ise %20-30 kadarında lokal nüks tespit edilmektedir (144). Lokal nüks tespit edilmiş daha önceden RT almış olan hasta gruplarında da salvage (kurtarma) radikal prostatektomi uygulanması seçilmiş hasta gruplarında (>10 yıl yaşam beklentisi olan, T1-T2, Gleason skoru 7 ve altında olan, PSA<10 ve lenf nodu metastazı olmayan) fayda sağlamaktadır (145).

Radyoterapi lokalize, lokal ileri hastalık ve postoperatif lokal nüks durumlarında küratif tedavi seçeneği iken, metastatik hastalıkta palyatif amaçla kullanılmaktadır. Zaman içerisinde gelişen teknoloji ve teknikler ile birçok RT tekniği tanımlanmış ve kullanıma girmiştir.

Radyoterapi ile birlikte androjen deprivasyon tedavisinin sadece radyoterapiye olan üstünlüğü çalışmalar ile gösterilmiştir (146-150). Bu nedenle EAU 2016 kılavuzu önerilerinde orta riskli hastalarda radyoterapiye kısa dönem, yüksek riskli hastalarda ise uzun dönem ADT eklenmesi önerilmekte iken düşük riskli hastaların radyoterapisine ADT eklenmesi önerilmemektedir (151).

Androjen deprivasyon tedavisi ile metastatik hastalık tedavisinde prostat kanseri hormona direnç kazanana kadar kanseri kontrol altında tutmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla günümüzde Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonistleri ve antagonistleri kullanılsa da geçmiş yıllarda cerrahi kastrasyon ve östrojenler kullanılmıştır (152). Ancak ADT için primer metod günümüzde hala cerrahi kastrasyondur. Cerrahi kastrasyon 12 saatten daha kısa sürede testosteronu kastre seviyelere geriletirken en başta gelen dezavantajı aralıklı tedaviye olanak sağlamamasıdır. Östrojenler ise yan etkileri dolayısı ile terkedilmişlerdir (153).

Maksimal androjen blokajı (MAB) bir ADT modalitesidir. Bu yöntem ile hem testislerden salınan testosteron miktarını azaltmak hem de sürrenallerden dolaşıma verilen androjenleri reseptör düzeyinde baskılamak amaçlamaktadır (154).

Hormon tedavisi metastatik hastalarda sürekli verilmesi gerektiği halde bir zaman sonra kanser progresyonu sürmekte olduğundan kanser hormonal tedaviye dirençli hale gelmektedir (155). Bu noktadan sonraki tedavi basamağını kemoterapi (KT) oluşturmaktadır. Prostat kanseri için yapılan çalışmalarda dosetaksel içeren KT kombinasyonlarında sağkalımın uzadığı gözlenmiştir (156,157).

Son yıllarda yüksek riskli veya lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda uygulanan neoadjuvan KT protokollerinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (158). Aynı zamanda bu çalışmalarda lökopeni ve nötropeni gibi ciddi yan etkilere de dikkat çekilmektedir.

Prostat kanseri tedavisinde hangi aşamada ne tedavi verilmesi gerektiği hala yüksek oranda netliğe kavuşmamıştır. Yukarıda bahsi geçen tedavi yöntemlerinden bir ya da birkaçının kombinasyonu günümüzde hasta bazlı tedavilerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Her hasta kendi içinde değerlendirilerek yaşam beklentisi, yaşı, komorbiditesi, hasta beklentileri, merkez olanakları ve hekim tecrübeleri göz önünde bulundurularak bir tedavi planlaması yapılmalıdır. Günümüz tıbbında prostat kanseri tedavisinde birçok branş söz sahibi olduğundan başta üroloji, radyoloji, patoloji, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji ve nükleer tıp ihtisaslarından uzamanların yer aldığı bir ortak akıl ile yapılacak tedavi planlaması en doğru seçenektir.

Aşağıdaki tabloda bir özet halinde risk sınıflamalarına göre prostat kanseri tedavi modalitelerinin farklı kuruluşlarca yapılan önerileri mevcuttur.

Tablo 2.10. Risk sınıflamasına göre prostat kanseri tedavi önerileri.

	Prostat Kanseri Yol Haritası (159)	EAU 2016 (160)	NCCN versiyon 1.2017 (127)		ESMO Eylül 2016 Güncellemesi (161)
Çok Düşük Risk	-	-	≥20 yıl yaşam beklentisi	Aktif izlem RT veya brakiterapi RP+LND	-
			10-20 yıl yaşam beklentisi	Aktif izlem	
			<10 yıl yaşam beklentisi	Bekleyerek izlem	
Düşük Risk	Aktif izlem RP RT	Bekleyerek izlem Aktif izlem RP RT Kriyoterapi, HIFU	≥10 yıl yaşam beklentisi	Aktif izlem RT veya brakiterapi RP+LND ADT	Aktif izlem Brakiterapi RP RT
			<10 yıl yaşam beklentisi	Bekleyerek izlem	
Orta Risk	RP RT+ADT (kısa dönem)	Bekleyerek izlem RP RT ADT (asemptomatik hastalarda yeri yok)	≥10 yıl yaşam beklentisi	RP+LND RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi Yalnız brakiterapi ADT	Brakiterapi RP + LND RT ± neoadjuvan ADT
			<10 yıl yaşam beklentisi	RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi Yalnız brakiterapi ADT Bekleyerek izlem	
Yüksek Risk	RP RT±ADT (uzun dönem)	Bekleyerek izlem RP RT ADT	RT ± ADT (2–3 yıl) RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl) RT + ADT (2-3 yıl) + dosetaksel RP+LND	Neoadjuvan ADT + RT + adjuvan ADT RP + LND	
Çok Yüksek Risk	-	-	RT ± ADT (2–3 yıl) RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl) RT + ADT (2-3 yıl) + dosetaksel RP+LND (seçilmiş vakalarda) ADT (seçilmiş vakalarda)	-	

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul'unun 11.04.2018 tarih ve 5830 sayılı onayı ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

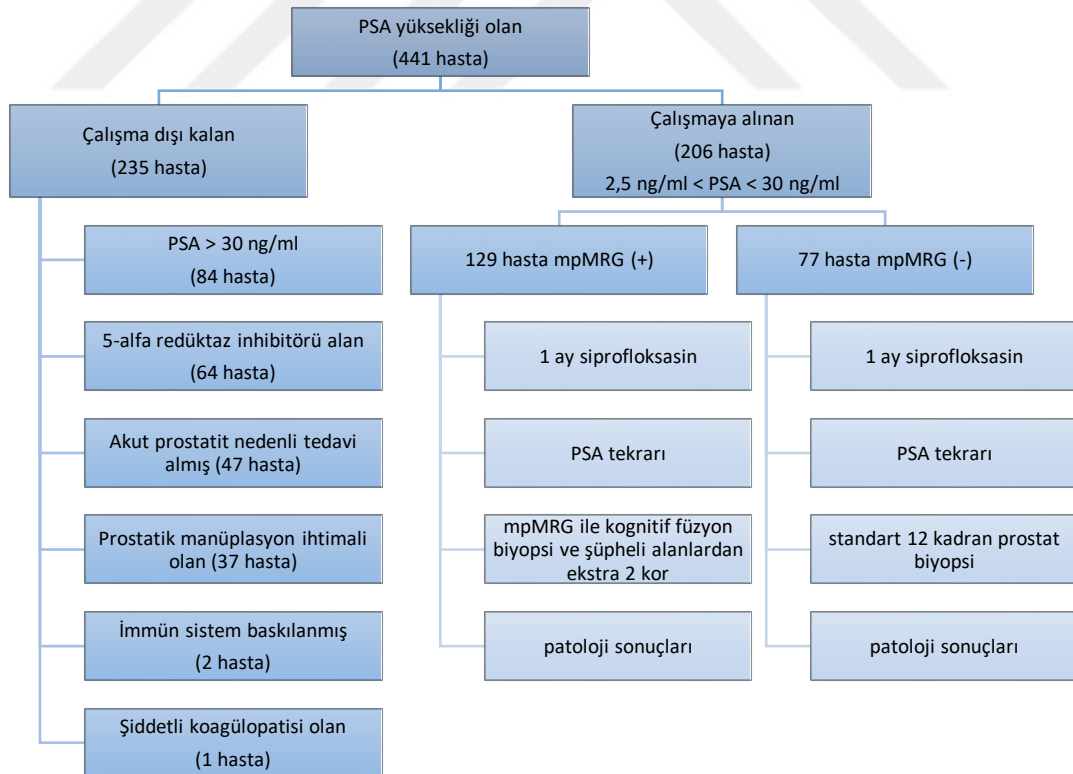
Ocak 2017 – Ocak 2018 döneminde hastanemiz üroloji polikliniğine çeşitli nedenler ile başvurmuş ve PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-Bx yapılmış 441 hastanın verileri HBYS ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. PSA yüksekliği için alt sınır 2,5 ng/ml kabul edilmiş olup PSA değeri 30 ng/ml üzerinde olan 84 hasta çalışma dışı bırakıldı. İmmün sistemi baskılanmış 2, şiddetli koagülopatisi olan 1 hasta ile akut prostatit nedeni ayaktan veya yatarak tedavi almış 47 hasta çalışma dışı bırakıldı. Benign prostat hiperplazisi nedeniyle 5-alfa redüktaz inhibitörü tedavisi alan 64 hasta çalışmaya alınmadı. Prostatik manüplasyon ihtimali olan ve bu nedenle PSA yüksekliği oluşabileceği düşünülen (sondalı olan, son 3 ayda sistoskopi/TUR-P/TUR-M operasyon öyküsü olan, prostatit öyküsü olan ve ciddi üriner retansiyonu olan) 37 hasta çalışma dışı bırakıldı. PSA değeri 2,5 ve 30 ng/ml arasında olup bu nedenle 1 aylık siprofloksasin (500 mg, günde 2 kez p.o.) tedavisi verilen ve tedavi sonrasında PSA kontrolü yapılan 206 hastanın verileri kaydedildi. İkiyüzaltı hastanın 129 tanesine kognitif füzyon prostat biyopsisi, 77 tanesine ise standart 12 kadran TRUS-Bx yapıldığı saptandı. Hastaların multiparametrik prostat MRG çekimleri Siemens Magnetom Avanto marka 1,5T gücünde MRG cihazı ile yapıldı. Multiparametrik MRG çekilen 129 hastanın raporunda PIRADS 3, PIRADS 4 ve PIRADS 5 lezyonları olan hastalarda MRG raporunda tariflenen olası tümöral alanlardan standart 12 kadran iğne biyopsiye ek 2 adet iğne biyopsi alınarak patolojiye MRG şüpheli alan biyopsisi olarak gönderildi. (Şekil 3.1.)

Biyopsi öncesi tüm hastalara lavman (libalaks, 10 gr, rektal) uygulandı. Prostat biyopsisi işlemi için rektal prob yerleştirilmesi öncesinde tüm hastalara parmakla

rektal muayene yapıldı ve tüm hastalarda biyopsi işlemine başlanmadan önce transrektal prob ile prostat boyutları ölçüldü. Prostat biyopsi işlemi tüm hastalarda %2 lidokainli cathejell marka lubrikan jel ile lokal anestezi altında, sol lateral dekübit pozisyonunda gerçekleştirildi. Biyopsi işlemi için Toshiba Xario SSA-660A Ultrasound cihazı ve 6,5 MHz biplan transrektal prob kullanılmış olup parçalar 18G 25 cm Geotek marka biyopsi iğnesi ile alındı. Biyopsi sonrası tüm hastalar postop erken dönem komplikasyonlar için 2 saat gözlem altında tutuldu.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılmış PSA değerleri, parmakla prostat muayenesi bulguları, boy, kilo ve yaş gibi demografik verileri ile mpMRG raporları, prostat boyutları ve patoloji sonuçları taramalar sonucunda kaydedildi.

Hastalar mpMRG çekilen ve çekilmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta da ilk PSA ve antibiyotikle tedavi sonrası alınan PSA değerlerinin değişim oranı, DRE bulguları, yaş aralıkları karşılaştırıldı ve mpMRG çekilmiş grupta mpMRG bulguları ile tüm bu veriler karşılaştırılarak prostat kanserini saptamadaki değerleri açısından araştırıldı.



Şekil 3.1. Çalışma şeması

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılmadığı saptandı. Bu doğrultuda çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışma yaşları 44 ile 84 arasında değişmekte olan, toplam 206 erkek hasta üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalamaları $62,97 \pm 7,68$ yıldır. Olguların 10'u (%4,9) 0-50 yaş arasında iken, 67'si (%32,5) 51-60 yaş arasında, 129'u (%62,6) 61 yaş ve üzerindedir. Çalışmaya alınan hastalarımızdan 129 (%62,6) kişinin biyopsi öncesi mpMRG çekimi varken, 77 (%37,4) kişinin mpMRG çekimi yoktur.

Tablo 4.1. Boy, kilo, VKİ ve yaş parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Minimum	Maximum	Ort±SS
Boy	214	150	192	171,12±6,07
Kilo	214	46	145	81,11±12,97
VKİ	214	16,49	53,91	27,72±4,43
Yaş	214	44	84	62,97±7,68

Tablo 4.2. mpMRG çekimi olan olgularda PIRADS dağılımları (n=129)

PIRADS	n	%
I	8	6,2
II	50	38,8
III	22	17,1
IV	39	30,2
V	10	7,8

Çalışmaya alınan hastalardan mpMRG sonucu olan olguların %6,2'sinde PIRADS I, %38,8'inde PIRADS II, %17,1'inde PIRADS III, %30,2'sinde PIRADS IV ve %7,8'inde PIRADS V lezyon raporlanmıştır.

Tablo 4.3. mpMRG çekilen olgularda lokasyon dağılımları (n=129)

LOKASYON	n	%
SAĞ BAZAL LATERAL	2	1,6
SAĞ BAZAL LATERAL+SOL BAZAL MEDİAL+SOL LATERAL+SOL MEDİAL+SAĞ BAZAL LATERAL+SAĞ BAZAL MEDİAL+SAĞ LATERAL+SAĞ MEDİAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL+SOL LATERAL	2	1,6
SAĞ BAZAL LATERAL+SOL LATERAL+SOL APEX LATERAL+SAĞ BAZAL LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL+SOL APEX LATERAL	1	0,8
SAĞ MEDİAL+SAĞ APEX MEDİAL	1	0,8
SAĞ MEDİAL+SAĞ APEX MEDİAL+SAĞ BAZAL LATERAL	1	0,8
SAĞ MEDİAL+TRANSİZYONEL ZON	1	0,8
SAĞ APEX LATERAL	8	6,2
YAYGIN PROSTATİK	38	29,5
YAYGIN PROSTATİK+TRANSİZYONEL ZON	2	1,6
TRANSİZYONEL ZON	14	10,9
SOL LATERAL	10	7,8
SOL LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SOL LATERAL+SOL MEDİAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SOL LATERAL+SOL MEDİAL+SAĞ LATERAL+SAĞ MEDİAL+SAĞ APEX LATERAL+SAĞ APEX MEDİAL	1	0,8
SOL LATERAL+SOL APEX LATERAL	1	0,8
SOL LATERAL+SOL APEX LATERAL+SAĞ LATERAL	1	0,8
SOL LATERAL+SOL APEX LATERAL+SAĞ LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SOL LATERAL+SAĞ LATERAL	3	2,3
SOL LATERAL+SAĞ LATERAL+TRANSİZYONEL ZON	1	0,8
SOL MEDİAL	1	0,8
SOL MEDİAL+SOL APEX MEDİAL	1	0,8
SOL APEX LATERAL	10	7,8
SOL APEX LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	2	1,6
SOL APEX LATERAL+TRANSİZYONEL ZON	1	0,8
SOL APEX LATERAL+SOL APEX MEDİAL	3	2,3
SOL APEX LATERAL+SOL APEX MEDİAL+SAĞ APEX LATERAL+SAĞ APEX MEDİAL	2	1,6
SOL APEX LATERAL+SAĞ BAZAL LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SOL APEX MEDİAL	1	0,8
SOL APEX MEDİAL+SAĞ LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL,SAĞ BAZAL MEDİAL,SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL+SAĞ LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL LATERAL+SAĞ LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8
SAĞ BAZAL MEDİAL+SAĞ LATERAL	1	0,8
SAĞ LATERAL	7	5,4
SAĞ LATERAL+SAĞ MEDİAL	1	0,8
SAĞ LATERAL+SAĞ APEX LATERAL	1	0,8

Tablo 4.4. PSA ölçümlerine ilişkin bilgiler

	Minimum	Maximum	Ortalama	Std.Sapma	Medyan
İlk PSA	2,59	29,80	8,07	5,16	6,37
Tedavi sonrası 4.hafta PSA	1	27	6,90	4,09	5,95
PSA değişim oranı (%)	-88,67	62,50	-7,49	28,70	-3,65
PSA dansitesi	0,03	1,05	0,17	0,14	0,12
Prostat Volumu	15	190	58,72	28,99	52

Olguların ilk PSA düzeyleri 2,59 ile 29,8 arasında değişmekte olup, ortalaması $8,07 \pm 5,16$, medyanı 6,37'dir. Antibiyotik verilmesi sonrasında 4. hafta PSA düzeyleri 1 ile 27 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,9 \pm 4,09$, medyanı 5,95'tir. PSA değişim oranları % 88,67 ile % 62,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $-7,49 \pm 28,7$, medyanı -3,65'tir. PSA dansitesi 0,03 ile 1,05 arasında değişmekte olup, ortalaması $0,17 \pm 0,14$, medyanı 0,12'dir. Prostat volumu 15 ile 190 arasında değişmekte olup, ortalaması $58,72 \pm 28,99$, medyanı 52'dir.

Tablo 4.5. İlk PSA, PSA değişimi, PRM bulgusu, patoloji sonucu ve Gleason skor dağılımları

		n	%
İlk PSA	2,5-4,0	33	16,0
	4,1-10,0	123	59,7
	10,1-15,0	28	13,6
	15,1 ve üzeri	22	10,7
PSA değişimi	Düşen	116	56,3
	Aynı kalan veya artan	90	43,7
PRM	Tuşe bulgusu yok	176	85,4
	Tuşe bulgusu var	30	14,6
Patoloji	Benign	131	63,6
	Malign	75	36,4
Gleason skor (n=75)	3+3	40	53,3
	3+4	24	32,0
	4+3 ve fazlası	11	14,7

Olguların %16'sının ilk PSA ölçümleri 2,5 ile 4 arasında, %59,7'sinin 4,1 ile 10 arasında, %13,6'sının 10,1 ile 15 arasında değiştiği izlenirken %10,7'sinin 15,1 ve

üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %56,3'ünün PSA'sında düşme görülürken %43,7'sininki aynı kalmış veya artmıştır.

Olguların %14,6'sında tuşe bulgusu vardır. Hastalarımızın %36,4'ünün patoloji sonucu maligndir. Malign olan olguların %53,3'ünün Gleason skoru 3+3 iken, %32'sinin Gleason skoru 3+4 ve %14,7'sinin Gleason skoru 4+3 ve daha fazladır.

Tablo 4.6. PIRADS gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
PIRADS I-II	10 (%30,3)	8 (%32)	¹ 1,000
PIRADS III	5 (%35,7)	2 (%25)	² 1,000
PIRADS IV-V	12 (%50)	12 (%48)	¹ 1,000

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

PIRADS I-II olanlarda; PSA'sı düşen olguların %30,3'ünde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %32'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

PIRADS III olanlarda; PSA'sı düşen olguların %35,7'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %25'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

PIRADS IV-V olanlarda; PSA'sı düşen olguların %50'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %48'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.7. PSA'sı düşen olgularda, patoloji sonucuna göre PSA değişim oranının (%) değerlendirilmesi

PSA Düşen Olgular		n	PSA Değişim Oranı (%)		p
			Ort±SS	Medyan	
Patoloji	Benign	76	-26,86±23,84	-17,7	0,567
	Malign	40	-23,52±21,78	-20,5	

Mann Whitney U Test

PSA'sı düşen 116 olguda; patoloji sonucu benign olanlar ile malign olanların PSA düşüş yüzde ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.8. PSA'sı düşen olgularda PIRADS gruplarına göre Ca insidansı değerlendirilmesi

PSA Düşen	Patoloji		p
	Benign	Malign	
	n (%)	n (%)	
PIRADS I-II	23 (%69,7)	10 (%30,3)	0,312
PIRADS III	9 (%64,3)	5 (%35,7)	
PIRADS IV-V	12 (%50)	12 (%50)	

Ki-kare test

PSA'sı düşen ve mpMRG sonucu olan 71 olguda; PIRADS grupları arasında malignite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). PIRADS I-II olan olguların %30,3'ünde, PIRADS III olan olguların %35,7'sinde ve PIRADS IV-V olan olguların %50'sinde malignite tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. Tüm olgularda PSA'sı düşen ve düşmeyen olguların Ca insidansı değerlendirilmesi

PSA	Patoloji		p
	Benign	Malign	
	n (%)	n (%)	
Düşen	76 (%65,5)	40 (%34,5)	0,514
Aynı kalan veya artan	55 (%61,1)	35 (%38,9)	

Ki-kare test

PSA'sı düşen olguların %34,5'inde, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %38,9'unda malignite tespit edilmiş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Gleason skoruna ilişkin değerlendirmeler

		Gleason 3+3	Gleason 3+4	Gleason 4+3 ve fazlası	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
PRM	Tuše bulgusu yok	33 (%58,9)	18 (%32,1)	5 (%8,9)	¹ 0,044*
	Tuše bulgusu var	7 (%36,8)	6 (%31,6)	6 (%31,6)	
PSA değişimi	Duşen	22 (%55)	12 (%30)	6 (%15)	¹ 0,924
	Aynı kalan veya artan	18 (%51,4)	12 (%34,3)	5 (%14,3)	
mpMRG Bulgusu	mpMRG bulgusu yok	11 (%61,1)	7 (%38,9)	0 (%0)	² 0,093
	mpMRG bulgusu var	16 (%51,6)	8 (%25,8)	7 (%22,6)	
PSA Düşüş yüzdesi _{Ort±SS (medyan)}		-29,58±25,42	-12,06±9,03	-24,19±18,10	³ 0,057*
(PSA düşen olgularda)		(-26,30)	(-11,19)	(-21,72)	

¹Ki-kare test²Fisher Freeman Halton Test³Kruskal Wallis Test

*p<0.05

PRM tuše bulgusu olan olgularda Gleason skorunun 4+3 ve fazlası olma oranı (%31,6), tuše bulgusu olmayan olgulardan (%8,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.044; p<0.05).

PSA'sı düşen olgular ile aynı kalan veya artan olgular arasında Gleason skor dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.924; p>0.05).

Hastalarımızdan mpMRG çekimi olan ve mpMRG sonucu PIRADS III,IV veya V olarak raporlanmış olan olgular mpMRG bulgusu olan olgular olarak sınıflandırılmıştır. Bu hasta grubumuzda Gleason skorunun 4+3 ve fazlası olma oranı (%22,6), mpMRG bulgusu olmayan olgulardan (%0) daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.093; p>0.05).

PSA'sı düşen olgularda Gleason skorlarına göre PSA düşüş yüzdeleri arasındaki fark anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır (p:0.057; p>0.05).

Tablo 4.11. İlk PSA gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

İlk PSA	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
2,5 - 4,0	4 (%28,6)	9 (%47,4)	¹ 0,464
4,1 – 10,0	23 (%34,8)	20 (%35,1)	¹ 1,000
10,1 - 15,0	7 (%36,8)	2 (%22,2)	² 0,670
15,1 ve üzeri	6 (%35,3)	4 (%80)	² 0,135

¹Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact test *p<0.05

İlk PSA'sı 2,5-4,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %28,6'sında, PSA'sı aynı kalan veya artanların %47,4'ünde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

İlk PSA'sı 4,1-10,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %34,8'inde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %35,1'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

İlk PSA'sı 10,1-15,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %36,8'inde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %22,2'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

İlk PSA'sı 15,1 ve üzerinde olanlarda; PSA'sı aynı kalan veya artan olgularda kanser görülme oranı (%80), PSA'sı düşen olgulardan (%35,3) daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.12. mpMRG bulgusu olmayan hastalarda ilk PSA gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

İlk PSA	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
2,5 – 4,0	2 (%40)	2 (%66,7)	² 1,000
4,1 - 10,0	7 (%25,9)	6 (%28,6)	¹ 1,000
10,1 – 15,0	1 (%16,7)	1 (%25)	² 1,000
15,1 ve üzeri	3 (%42,9)	8 (%100)	² 0,194

¹Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact test

Hastalarımızın mpMRG bulgusu olmayanlarında;

İlk PSA'sı 2,5-4,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %40'ında, PSA'sı aynı kalan veya artanların %66,7'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 4,1-10,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %25,9'unda, PSA'sı aynı kalan veya artanların %28,6'sında kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 10,1-15,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %16,7'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %25'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 15,1 ve üzerinde olanlarda; PSA'sı aynı kalan veya artan olgularda kanser görülme oranı (%100), PSA'sı düşen olgulardan (%42,9) daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. mpMRG bulgusu olan hastalarda ilk PSA gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

İlk PSA	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	P
	n (%)	n (%)	
2,5 – 4,0	2 (%22,2)	7 (%43,8)	² 0,401
4,1 - 10,0	16 (%41)	14 (%38,9)	¹ 1,000
10,1 – 15,0	6 (%46,2)	1 (%20)	² 0,596
15,1 ve üzeri	3 (%30)	0 (%0)	² 1,000

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

Hastalarımızın mpMRG bulgusu olanlarında;

İlk PSA'sı 2,5-4,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %22,2'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %43,8'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 4,1-10,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %41'inde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %38,9'unda kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 10,1-15,0 arasında olanlarda; PSA'sı düşen olguların %46,2'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %20'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk PSA'sı 15,1 ve üzerinde olanlarda; PSA'sı düşen olgularda kanser görülme oranı (%30), PSA'sı aynı kalan veya artan olgulardan (%0) daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Yaş gruplarında PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Yaş	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
0-50	4 (%50)	1 (%50)	² 1,000
51-60	10 (%30,3)	8 (%23,5)	¹ 0,727
61 ve üzeri	26 (%34,7)	26 (%48,1)	³ 0,124

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

³Ki-kare test

0-50 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olgular ile PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %50'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

51-60 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olguların %30,3'ünde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %23,5'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

61 yaş ve üzeri olgularda; PSA'sı düşen olguların %34,7'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %48,1'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.15. mpMRG bulgusu olmayan olgularda yaş gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Yaş	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
0-50	1 (%33,3)	0 (%0)	² 1,000
51-60	2 (%20)	1 (%16,7)	² 1,000
61 ve üzeri	10 (%31,3)	12 (%48)	¹ 0,310

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

Hastalarımızın mpMRG bulgusu olmayanlarında;

0-50 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olguların %33,3'ünde, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %0'ında kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

51-60 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olguların %20'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %16,7'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

61 yaş ve üzeri olgularda; PSA'sı düşen olguların %33,3'ünde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %48'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.16. mpMRG bulgusu olan olgularda yaş gruplarında ayrı ayrı PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

Yaş	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
0-50	3 (%60)	1 (%100)	² 1,000
51-60	8 (%34,8)	7 (%25)	¹ 0,650
61 ve üzeri	16 (%37,2)	14 (%48,3)	¹ 0,490

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

Hastalarımızın mpMRG bulgusu olanlarda;

0-50 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olguların %60'ında, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %100'ünde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

51-60 yaş arası olgularda; PSA'sı düşen olguların %34,8'inde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %25'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

61 yaş ve üzeri olgularda; PSA'sı düşen olguların %37,2'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artanların %48,3'ünde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.17. Tüm olgularda, patoloji sonucuna göre PSA dansitesinin değerlendirilmesi

Patoloji	n	PSA Dansite		p
		Ort±SS	Medyan	
Benign	131	0,14±0,11	0,10	0,001*
Malign	75	0,21±0,18	0,14	

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

Patoloji sonucu malign olan olguların PSA dansitesi, benign olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

Tablo 4.18. mpMRG bulgusu olan olgularda, patoloji sonucuna göre PSA dansitesinin değerlendirilmesi

mpMRG Pozitif	n	PSA Dansite		p	
		Ort±SS	Medyan		
Patoloji	Benign	40	0,13±0,08	0,09	0,003*
	Malign	31	0,23±0,18	0,14	
<i>Mann Whitney U Test</i>		<i>*p<0.05</i>			

Hastalarımızdan mpMRG çekilmiş ve PIRADS III,IV veya V olarak raporlanmış olan olgularda patoloji sonucu malign olan olguların PSA dansitesi, benign olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.004; p<0.05).

Tablo 4.19. PRM tuşe bulgusu olan ve olmayan olgularda PSA değişimine göre Ca insidansı değerlendirilmesi

PRM	PSA Düşen	PSA Aynı kalan veya artan	p
	n (%)	n (%)	
Tuşe bulgusu yok	32 (%32)	24 (%31,6)	¹ 0,953
Tuşe bulgusu var	8 (%50)	11 (%78,6)	² 0,215

¹Ki-kare test ²Continuity (yates) düzeltmesi

PRM tuşe bulgusu olmayan olgularda; PSA'sı düşen olguların %32'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %31,6'sında kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

PRM tuşe bulgusu olan olgularda; PSA'sı düşen olguların %50'sinde, PSA'sı aynı kalan veya artan olguların %78,6'sında kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.20. PRM tuşe bulgusu olan ve olmayan olgularda mpMRG bulgusu varlığına göre Ca insidansı değerlendirilmesi

PRM	PIRADS		p
	MRG Bulgusu yok	MRG bulgusu var	
	n (%)	n (%)	
Tuşe bulgusu yok	17 (%30,9)	21 (%38,2)	¹ 0,547
Tuşe bulgusu var	1 (%33,3)	10 (%62,5)	² 0,546

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test

PRM tuşe bulgusu olmayan olgularda; mpMRG bulgusu olmayan olguların %30,9'unda, mpMRG bulgusu olan olguların %38,2'sinde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

PRM tuşe bulgusu olan olgularda; mpMRG bulgusu olmayan olguların %33,3'ünde, mpMRG bulgusu olan olguların %62,5'inde kanser görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Yaş arttıkça PSA düzeylerinin yükseldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (66,162). Prostat hacminin artışı ile PSA düzeylerindeki yükselme de bilinmektedir (163). Bunların yanında PSA düzeylerini etkileyebilecek diğer durumlar ise akut ve kronik prostatit, üriner retansiyon, prostatik manipülasyonlar, ürolojik girişimler ve prostat kanseri olarak sıralanabilir. Klinik kullanıma girdiği ilk günden bu yana prostat kanseri için kullanılıyor olsa da hastalığa değil organa spesifik bir belirteç olan PSA düzeyleri, prostatın etkilendiği tüm hastalıklarda veya girişimlerde yüksek olarak saptanabilir.

Serum PSA düzeyleri için 4,0 ng/ml sınır değer olarak kabul görmüş olsa da prostat kanseri tanılı hastaların %20 kadarında PSA değerleri 4,0 ng/ml altında izlenmektedir (164). Kanser tespiti için yapılan bir incelemede %20 oldukça yüksek bir gözden kaçma payı olduğundan son yıllarda bu sınır değer 2,5 ng/ml olarak kabul görmektedir (164). Bizim çalışmamızda da PSA için alt sınır değer 2,5 ng/ml alınmış olup normal dağılımdan sapma olacağı ve muhtemel dökümente edilememiş enfeksiyöz durumların karışabileceği nedeni ile PSA üst sınırı da 30 ng/ml olarak alınmıştır.

Günümüzde prostat kanseri için en değerli histolojik tanı yöntemi prostat biyopsisidir. Prostat biyopsi kararında kullanılan belirleyiciler ise PRM bulguları ve PSA düzeyleridir. Bu iki belirteç birlikte kullanıldığı halde TRUS-Bx için yeterli duyarlılık ve özgüllük oluşturamamaktadır. PSA yüksekliği nedeni TRUS-Bx yapılan hastalarda %34 oranında prostat kanseri saptanmaktadır (165). Diğer bir deyişle yapılan prostat biyopsilerinin %66'sı gereksiz yere yapılmakta ve bu hastaların bir kısmında biyopsi komplikasyonları gözlenebilmektedir. Ayrıca yine aynı hasta grubunda %30 kadar hastada var olan kanser tanısı TRUS-Bx ile atlanabilmektedir ve sonrasında tekrarlayan biyopsiler gerekebilmektedir (166). Bu nedenle kanser tanısı alması muhtemel hasta grubunu selim PSA yüksekliklerinden ayırmak için yine PSA

kullanılarak çok çeşitli parametreler geliştirilmiştir. Bunlar içinde en önde gelenleri PSA dansitesi, serbest PSA'nın oranı, PSA velositesi (167,168) ve antibiyoterapi sonrası PSA düşüşü olarak sayılabilir (73,169). Bunun dışında yine TRUS-Bx sensitivitesini ve spesifitesini arttırmak için son dekada pratik kullanıma da girmiş mpMRG kullanılmaktadır (5).

Antibiyotik tedavisinin PSA düşüşü üzerine olumlu etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir (73,169-172). Ayrıca antibiyotik sonrası izlenen bu PSA düşüşünün prostat kanseri için klinik kullanılabilirliğini sorgulayan ve PSA düşüşünün prostat kanseri riskini azalttığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (73,173).

Bulbul ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PSA düzeyleri 5,0-28,5 ng/ml arasında olan 48 hasta değerlendirilmiş ve 2 haftalık siprofloksasin tedavisi sonrasında çalışmaya alınan hastaların %52'sinde PSA düşüşü gözlenmiştir (73). PSA seviyesi düşenlerden biyopsi yapmama kararı alınmış ve PSA'sı düşmeyen 23 hastadan 9'unda prostat kanseri tespit edilmiştir. Bu çalışmada PSA düşüşü gözlenen hastalardan biyopsi alınmamış olması PSA düşüşü olanlar ile olmayanlar arasında patolojik karşılaştırma olanağını ortadan kaldırmaktadır. Bizim çalışmamızda ise 206 hasta değerlendirilmiş olup hem PSA düzeyleri düşen hem de PSA düzeyleri aynı kalan veya artan gruba biyopsi yapılmıştır. PSA düzeyleri düşen ve düşmeyen grupta kanser insidansında (sırasıyla %34,5, %38,9) istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 4.9.).

Serretta ve arkadaşları tarafından PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan 3 haftalık siprofloksasin tedavisi almış 99 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada antibiyoterapi sonrasında PSA'sı artan hastalardaki kanser insidansı (%40, n=16), PSA'sı düşen hastalarinkinden (%20,3, n=12) yüksek olarak tespit edilmiştir ($p=0.02$). Düşük hasta sayısı ve hastalar arasındaki biyopsi kor sayılarındaki (12-21 kor) farklılıklar nedeni ile heterojen bir çalışma grubu oluşması çalışmanın kısıtlılıklarıdır (173). Bizim çalışmamızda 209 hasta çalışma kapsamına alınmış ve tüm hastalara 12-14 kor biyopsi uygulanarak 75 hastaya kanser tanısı konmuştur. Ayrıca çalışma hastalarımız mpMRG olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmış ve mpMRG raporunda PIRADS III, IV ve V lezyonu olan (mpMRG bulgusu olan) hastalardan ek 2 kor kognitif füzyon biyopsi alınarak TRUS-Bx sensitivitesi ve spesifitesi mümkün olduğunca arttırılmıştır. İlk PSA düzeylerine göre hastalar 2,5-4, 4,1-10, 10,1-15 ve >15,1 olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve tüm gruplarda PSA'sı düşenler ile düşmeyenler arasında kanser insidansı açısından istatistiksel anlamlılık aranmıştır. Tüm hastaların

dahil olduğu karşılaştırmada 4 grupta da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 4.11.). Multiparametrik MRG bulgusu olmasının antibiyotik sonrası PSA düşüşü olan ve olmayan hastalardaki prostat kanseri tanısının üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.13., Tablo 4.12.). Bu sonuçlar bize göstermektedir ki biyopsi sensitivite ve spesifitesi arttırıldığında PSA düşüşünden veya yükselişinden bağımsız olarak her PSA değişiminde aynı oranda prostat kanseri gözlenmektedir.

Çalışmamızda PSA'sı düşen 116 hastada patoloji sonucu benign olanlar ile malign olanlar arasında PSA değişim oranı (sırasıyla $\%26,86\pm23,84$, $\%23,52\pm21,78$) açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 4.7.). Serretta ve arkadaşlarının çalışmasında ise PSA düşüş oranı arttıkça prostat kanseri insidansının azaldığından bahsedilmekte ancak bu çalışmada hasta sayısı azlığı ve hastalar arasındaki kor sayısı farklılıkları gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır (173).

Baltacı ve arkadaşları PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 3 haftalık antibiyotik tedavisi sonunda PSA düzeylerinde $\%7,15$ oranında düşüş saptamışlar ve PSA değeri 4 ng/ml altına düşen 17 hastanın 5 tanesinde ($\%29,4$) prostat kanseri saptamışlardır (174). Antibiyotik tedavisinin PSA değişimindeki etkisine baktıklarında ise prostat kanseri saptananlar ile saptanmayanlar arasında PSA düzeylerinde anlamlı fark bulamazlarken kanser saptanan hastaların serbest PSA değerlerinde düşme saptamışlar. Bu çalışma ile Baltacı ve arkadaşları antibiyotik ile PSA düşüşü sağlanmasının prostat kanseri riskini ortadan kaldırmayacağını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma sonuçları ile uyuşmaktadır.

Prostat spesifik antijen değişiminin prostat kanserini saptamadaki anlamlılığını aradığımız çalışmamızda PIRADS gruplarında PSA değişimine göre prostat kanseri insidansı karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda PIRADS I-II, PIRADS III ve PIRADS IV-V olarak ayrılan 3 grup arasında PSA'sı düşenler ve düşmeyenler arasında prostat kanseri açısından istatistiksel bir anlamlılığa rastlanılmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.6.).

Çalışma hastalarımızdan PSA düşüşü olanlar PIRADS gruplarına (PIRADS I-II, PIRADS III ve PIRADS IV-V) ayrılarak benign ve malign sonuçlar olarak karşılaştırıldığında prostat kanseri insidansı açısından anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.8.) ve çalışma sonuçlarımız Baltacı ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermektedir (174). Bu analizimiz PIRADS I-II olan olguların $\%30,3$ 'ünde, PIRADS III olan olguların

%35,7'sinde ve PIRADS IV-V olan olguların %50'sinde malignite saptayarak literatür ile uyumlu olarak PIRADS yüksekliğinin malignite tespitinde önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur (5).

Literatürde PSA dansitesi hesabının prostat kanserini tespit etmede yararlı olabileceğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (167,168,175). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak tespit edilmiş olup patoloji sonucu malign olan hastalarımızın PSAD sonuçları benign olanlarıkinden istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.05$)(Tablo 4.17.). Multiparametrik prostat MRG çekilen hastalarımızdan 71 tanesi MRG bulgusu olanlar olarak sınıflandırılmış (PIRADS III, IV ve V) ve bu hastaların dahil edildiği istatistiksel analizde de malign sonuçlanan patolojilerin PSAD değerleri benign sonuçlanarlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($p=0.04$; $p<0.05$)(Tablo 4.18.).

Yaş gruplarına göre antibiyoterapi sonrası PSA değişiminin prostat kanseri tespitindeki önemini anlayabilmek için analiz yapılmıştır. Hastalar 0-50, 51-60 ve 61 ve üzeri yaşlara ayrılarak yapılan analizde PSA düşüşü gözlenenler ile gözlenmeyenler arasında prostat kanseri insidansı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 4.14., Tablo 4.15., Tablo 4.16.). Çalışma verilerimiz farklı yaş gruplarında da PSA değişimlerinin kanser insidansı açısından anlam ifade etmediğini ortaya koymaktadır ($p>0.05$).

Prostat kanserinin saptanmasında PRM çok uzun yıllardır kullanılmakta ve rutin prostat muayenesinde de yer almaktadır. Çalışmamızda rektal tuşe bulgusu olan ve olmayan hastalarımızda PSA değişiminin prostat kanseri insidansındaki karşılığına baktığımızda istatistiksel bir farka rastlayamadık ($p>0.05$)(Tablo 4.19.). Bu sonuç bize hem rektal tuşe bulgusu olanlarda hem de olmayanlarda PSA düşüşünün prostat kanserini öngörmede bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Rektal tuşe bulgusunun önemi ayrıca mpMRG bulguları ile kıyas edilmek için mpMRG çekilen hastalarımız mpMRG bulgusu olan (PIRADS III, PIRADSIV ve PIRADS V) ve mpMRG bulgusu olmayan (PIRADS I, PIRADS II) olarak iki gruba ayrılmış ve kanser insidansları karşılaştırılmıştır. Rektal tuşe bulgusu olmayan olgularda; mpMRG bulgusu olmayanların %30,9'unda, mpMRG bulgusu olanların %38,2'sinde kanser görülmüştür. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Rektal tuşe bulgusu olan olgularda; mpMRG bulgusu olmayan olguların %33,3'ünde ($n=1$), mpMRG bulgusu olan olguların %62,5'inde ($n=10$) kanser izlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Burada tuşe bulgularının mpMRG bulguları ile olan istatistiksel anlamsızlığı literatür verileri ile uyumsuzluk içerisinde izlenmektedir. Bunun nedeni ise hasta sayılarının alt gruplarda istatistiksel anlam oluşturamayacak düzeyde azalması olabilir.

Çalışma hastalarımızın parametrelerini Gleason skor dağılımlarına göre karşılaştırdığımızda rektal tuşe bulgusu olan olgularda Gleason 4+3 ve fazlası olması rektal tuşe bulgusu olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($p=0.044$; $p<0.05$)(Tablo 4.10). Yani rektal muayene ile saptanabilecek kanserler çoğu zaman Gleason 4+3 ve üzeri skorlara sahip tümörlerdir.

Antibiyoterapi sonrası PSA değişimlerinin Gleason skor grupları ile (Gleason 3+3, Gleason 3+4, Gleason 4+3 ve üzeri) yapılan kıyaslamasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 4.10). Her Gleason skor grubunda da PSA düşüşü veya yükselişi gözlenebileceğini gösteren bu bulgu PSA değişimleri ile Gleason skorunun bağımsızlığını ortaya koymaktadır.

Multiparametrik MRG çekilen hastalarımızın Gleason skor grupları ile (Gleason 3+3, Gleason 3+4, Gleason 4+3 ve üzeri) yapılan kıyaslamasında mpMRG bulgusu olan hastalarda (PIRADS III, PIRADSIV ve PIRADS V) Gleason 4+3 ve üzeri kanser görülme oranı (%22,6), mpMRG bulgusu olmayan (PIRADS I, PIRADS II) hastalardan (%0) daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığı yakalayamamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.10). Literatür ile uyumsuz olan bu istatistiksel anlamsızlık nedeni olarak alt gruplardaki hasta sayılarının düşük olması gösterilebilir.

Antibiyoterapi sonrasında PSA düşüşü gözlenen hastalar ile Gleason skor grupları (Gleason 3+3, Gleason 3+4, Gleason 4+3 ve üzeri) arasında yapılan karşılaştırmada PSA düşüş yüzdeleri ile Gleason skor grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$)(Tablo 4.10.).

Üroloji pratiğinde PSA yüksekliği ile gelen hastalarda antibiyotik kullanımı ile PSA düşüşü literatürde çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (73,169-172). Ancak antibiyoterapi ile PSA düşüşü sonrasında prostat kanseri insidansı ile yapılmış çalışmaların bir kısmında prostat kanseri insidansının düştüğü gösterilirken bunun tam aksini bildiren çalışmalar da vardır (73,173,174). Bizim çalışmamızın sonuçları ise antibiyoterapi sonrası PSA düşüşünün prostat kanseri insidansını etkilemediğini, PSA'sı düşenlerde ve düşmeyenlerde aynı oranda prostat kanseri saptandığını göstermiştir. Bir başka deyişle antibiyoterapi sonrası PSA düşüklüğü saptanması hastalarda prostat kanseri varlığını ekarte etmez.

6. SONUÇ

Günlük üroloji pratiğinde PSA yüksekliği tespit edilen çok sayıda hastaya antibiyotik tedavisi verilerek PSA düşüşü izlenen hastalarda prostat biyopsisi yapmama eğilimi olabilmektedir. Pratik kullanımda geniş yer bulmasına rağmen bu klinik davranışın faydası günümüzde kanıtlanamamıştır. Çalışmamızda bu uygulamanın gerekliliğini sorgulayarak katkı sağlamayı amaçladık.

Antibiyoterapi sonrasında PSA düzeylerinde düşüş olan hastalar ile PSA düzeylerinde düşüş olmayan hastalar karşılaştırılmış ve kanser insidansında fark gözlenmemiştir. Antibiyotik tedavisi sonrasında izlenen PSA düzeyinde düşme olması hastada prostat kanseri olmayacağını göstermez. Prostat kanseri olgularının tanı alamaması veya geç tanı alması ihtimalini gündeme getiren bu uygulama çalışma sonuçlarımızda güvensiz bulunmuştur. Bu bağlamda PSA düzeylerinde gerileme izlenen hastalarda da biyopsi kararından vazgeçilmemesi sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Ulgen A. (2017). Prostat kanserli hastalarda transrektal ultrason eşliğinde biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme ve radikal prostatektomi spesmenlerinin bulgularının karşılaştırılması (Doctoral dissertation). Retrieved from <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11684/1499/10148148.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990 Apr;143(4):747-52
4. Greiman, A., Shah, J., Bhavsar, R., Armeson, K., Caulder, S., Jones, R., et al. (2016). Six Weeks of Fluoroquinolone Antibiotic Therapy for Patients With Elevated Serum Prostate-specific Antigen Is Not Clinically Beneficial: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Urology*, 90, 32-38. doi:10.1016/j.urology.2015.11.046
5. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.
6. R othke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo* 2013; 185: 253-61.
7. Demirel, H. C., & Davis, J. W. (2018). Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. *Türk  roloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 44(2), 93-102. doi:10.5152/tud.2018.56056

8. Tyson, M. D., Arora, S. S., Scarpato, K. R., & Barocas, D. (2016). Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34(7), 326-332. doi:10.1016/j.urolonc.2016.03.005
9. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology*. 2013; 268:461–9. [PubMed: 23579051]
10. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, et al. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010; 13:65–70. [PubMed: 19752886]
11. Pritchard C, Mecham B, Dumpit R, Coleman I, Bhattacharjee M, Chen Q, Sikes RA, Nelson PS. Conserved gene expression programs integrate mammalian prostate development and tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69(5):1739–47.
12. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation* 2008;76(6):587–98.
13. Berman DM, Tian H, Russell DW. Expression and regulation of steroid 5 alphareductase in the urogenital tract of the fetal rat. *Mol Endocrinol*. 1995 Nov;9(11):1561-70.
14. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. *Science* 2003;301(5631):331–3.
15. Barnett DH, Huang HY, Wu XR, Laciak R, Shapiro E, Bushman W. The human prostate expresses sonic hedgehog during fetal development. *J Urol* 2002;168:2206–2210.
16. Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *J Exp Zool* 1978;205(2):181–93.
17. Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endocrinol*. 1992 Dec;6(12):2123-8.
18. Thielen JL, Volzing KG, Collier LS, Green LE, Largaespada DA, Marker PC. Markers of prostate region-specific epithelial identity define anatomical locations

- in the mouse prostate that are molecularly similar to human prostate cancers. *Differentiation*. 2007 Jan;75(1):49-61.
19. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate*. 1996 Feb;28(2):98-106.
 20. Peehl DM. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(1):19–47.
 21. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol*. 1998 Sep;153(3):911-9.
 22. Bhatia B, Maldonado CJ, Tang S, Chandra D, Klein RD, Chopra D, Shappell SB, Yang P, Newman RA, Tang DG. Subcellular localization and tumorsuppressive functions of 15-lipoxygenase 2 (15-LOX2) and its splice variants. *J Biol Chem*. 2003 Jul 4;278(27):25091-100.
 23. Van Leenders GJ, Schalken JA. Epithelial cell differentiation in the human prostate epithelium: implications for the pathogenesis and therapy of prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46(Suppl.):S3–10.
 24. Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S, Takao T, Coetzee S, Moscatelli D, Shapiro E, Lepor H, Sun TT, Wilson EL. Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells: a model of prostatic homeostasis. *J Cell Biol*. 2002 Jun 24;157(7):1257-65.
 25. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal celltype cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res*. 1992 Nov 15;52(22):6182-7.
 26. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2381-92.
 27. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology* 2003;62(5 Suppl. 1):11–20.
 28. Aumüller G, Leonhardt M, Renneberg H, von Rahden B, Bjartell A, Abrahamsson PA. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *Prostate*. 2001 Feb 1;46(2):108-15.
 29. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 2005;47(2):147–55.

30. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schröder FH. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urol Res.* 1995;22(6):333-41.
31. Risbridger GP, Almahbobi GA, Taylor RA. Early prostate development and its association with late-life prostate disease. *Cell Tissue Res.* 2005 Oct;322(1):173-81.
32. Taylor RA, Risbridger GP. Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(6):490–7.
33. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(3):979-1000.
34. Miner JH, Yurchenco PD. Laminin functions in tissue morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:255–84.
35. Drake RR, White KY, Fuller TW, Igwe E, Clements MA, Nyalwidhe JO, Given RW, Lance RS, Semmes OJ. Clinical Collection and Protein Properties of Expressed Prostatic Secretions as a Source for Biomarkers of Prostatic Disease. *J Proteomics.* 2009 August 20; 72(6): 907–917.
36. OS Lowsley. The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. *Am J Anat.* 1912;13:299-304.
37. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;49:347-57.
38. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surg* 2013;31:319–25.
39. Amin M., Khalid A., Tazeen N., Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate, *Annals* Vol 16. No. 3 Jul. - Sept. 2010, 138-142.
40. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, Reuter VE, Hricak H. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology.* 2012 Mar;262(3):894-902.
41. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int.* 2014;2014:728539.
42. Hoeks CM, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO. Transition zone prostate cancer: detection and

- localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):207-17.
43. Saracoglu T. (2008). Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda işlem öncesi bekleme süresi ve kaygı düzeyinin ağrı algısı üzerine etkisi (Doctoral dissertation). Retrieved from <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/bitstream/11607/1156/2/Transrektal%20Ultrasonografi%20E%20C5%9Fli%20C4%9Finde%20Prostat%20Biyopsisi%20Yap%20C4%B1lan%20Hastalarda%20C4%B0%20C5%9Flem%20C3%96ncesi%20Bekleme%20S%20C3%BC.pdf>
 44. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell–Walsh Urology, 11 edition. In: Gomella LG, Halpern EJ, Trabulsi EJ. Prostate Biopsy: Techniques and Imaging. ELSEVIER;2016.s.2579-2589.
 45. Bilhim T, Pisco JM, Furtado A, Casal D, Pais D, Pinheiro LC, O'Neill JE. Prostatic arterial supply: demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *Eur Radiol*. 2011 May;21(5):1119-26.
 46. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2. cilt, 4. baskı*. Ankara-Güneş Kitabevi, 2006; 63-8, 99.
 47. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 1. cilt, 4. baskı*. Ankara-Güneş Kitabevi, 2006; 136, 137, 174-179.
 48. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Alan W. Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9 edition, Vol 3. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2006; 2956–78.
 49. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. 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. *Eur Urol Feb*; 57(2):179-92, 2010.
 50. Netter FH, Hansen JT. *İnsan Anatomisi Atlası, 3. Edisyon*. Çeviri editörü: Cumhur M. İstanbul-Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 352, 353, 366, 367.
 51. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol* 1996; 78:161.
 52. Laucirica O., Catalá V., Vilanova J.C. (2018) Anatomy of the Prostate. In: Vilanova J., Catalá V., Algaba F., Laucirica O. (eds) *Atlas of Multiparametric Prostate MRI*. Springer, Cham

53. Schwalenberg T, Neuhaus J, Liatsikos E, Winkler M, Löffler S, Stolzenburg JU. Neuroanatomy of the male pelvis in respect to radical prostatectomy including three-dimensional visualization. *BJU Int* Jan;105(1):21-7, 2010.
54. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat* 16:119–30, 2003.
55. Mauroy B, Demondion X, Drizenko A, Gouillet E, Bonnal JL, Biserte J, Abbou C. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. *Surg Radiol Anat.* 2003 Apr;25(1):6-15.
56. Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: ‘curtain dissection’ of the neurovascular bundle. *BJU Int* 95:1226–31, 2005.
57. Ozdemir MB, Eskicorapci SY, Baydar DE, Cumhuri M, Onderoğlu S, Ozen H. A cadaveric histological investigation of the prostate with three-dimensional reconstruction for better results in continence and erectile function after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(1):77-81.
58. Takenaka A, Murakami G, Matsubara A, Han SH, Fujisawa M. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: histologic study using male cadavers. *Urology.* 2005 Jan;65(1):136-42.
59. Türk Dil Kurumu Resmi İnternet Sitesi. [08.08.2018 tarihinde erişildi]; Available from:
http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_bts&arama=kelime&guid=TDK.GTS.5b6b3aae9630c3.54084998
60. Erözenci, A. and S. Ataus, *Prostat Spesifik Antijen.* 2003, İstanbul. Sayfa 5.
61. Najeeb, M.A., et al., *A novel classification of prostate specific antigen (PSA) biosensors based on transducing elements.* *Talanta,* 2017. 168: p. 52-61.
62. Stamey, T.A., et al., *Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate.* *New England Journal of Medicine,* 1987. 317(15): p. 909-916.
63. RCSB Protein Data Bank Resmi İnternet Sitesi. [07.09.2018 tarihinde erişildi]; Available from: <http://www.rcsb.org/3d-view/1GVZ>

64. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. *Jama*, 1993. 270(7): p. 860-4.
65. Morgan, T.O., et al., *Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate-Specific Antigen in Black Men*. *New England Journal of Medicine*, 1996. 335(5): p. 304-310.
66. Pater, L.E., et al., *Relationship between prostate-specific antigen, age, and body mass index in a prostate cancer screening population*. *Am J Clin Oncol*, 2012. 35(5): p. 490-2.
67. Werny, D.M., et al., *Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001-2004*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16(1): p. 70-6.
68. Culp, S. and M. Porter, *The effect of obesity and lower serum prostate-specific antigen levels on prostate-cancer screening results in American men*. *BJU Int*, 2009. 104(10): p. 1457-61.
69. Dalton, D.L., *Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis*. *Urology*, 1989. 33(6): p. 465.
70. Neal, D.E., Jr., et al., *Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate*. *Prostate*, 1992. 20(2): p. 105-11.
71. Yamamoto, M., H. Hibi, and K. Miyake, *Prostate-specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis*. *Hinyokika Kyo*, 1993. 39(5): p. 445-9.
72. Pansadoro, V., et al., *Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty*. *Eur Urol*, 1996. 30(1): p. 24-7.
73. Bulbul, M.A., et al., *The effect of antibiotics on elevated serum prostate specific antigen in patients with urinary symptoms and negative digital rectal examination: a pilot study*. *J Med Liban*, 2002. 50(1-2): p. 23-5.
74. Fleshner, K., S.V. Carlsson, and M.J. Roobol, *The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA*. *Nat Rev Urol*, 2017. 14(1): p. 26-37.
75. Rotker, K., et al., *PD03-05 UPSTAGING IN RADICAL PROSTATECTOMY IN THE POST-PSA ERA: AN EFFECT OF DELAYED DIAGNOSIS OR BETTER PATIENT SELECTION?* *The Journal of Urology*. 195(4): p. e57-e58.

76. Guler, E., & Harman, M. (2018). 3T ile Prostat MRG. *Türk Radyoloji Seminerleri*,393-401. doi:10.5152/trs.2017.528
77. Akman A. (2016). Prostat kanseri şüphesiyle biyopsi planlanan hastalarda işlem öncesi çekilen multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme bulgularının 'Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)' ile skorlanması ve histopatolojik korelasyonu (Doctoral dissertation). Retrieved from <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
78. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, Emberton M, Montironi R, Presti JC Jr, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int* 2012; 110: 517-23.
79. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1484-9.
80. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50: 49-505.
81. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 589-97.
82. Murphy IG, NiMhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ. MRI-directed cognitive fusion- guided biopsy of the anterior prostate tumors. *Diagn Intrev Radiol* 2017; 23: 87-93.
83. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, Sankineni S, Margolis DJ, Wood BJ, et al. Recent advances in image- guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1788-99.
84. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempny CM, Turkbey B, et al. The current state of MR Imaging –targeted biopsy techniques for detection of prostate cancer. *Radiology* 2017; 285: 343-56.
85. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrastenhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol* 2011;29:581-587.
86. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
87. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, et al. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1624–8.

88. Türkiye'de Kanser Kayıtçılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html [13.01.2017]
89. Zorlu F. Üroonkoloji Derneği Adına. Türkiye'de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK). uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf [14.01.2017]
90. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002; 4(Suppl 5):S3-S10.
91. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol.* 1991 Mar;20(1):76-81.
92. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county. *Br J Cancer.* 1991 Jun;63(6):963-6.
93. Prostate at a Glance. American Cancer Society, Cancer Statistics Center. cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.197383469.347520978.1462244135#/cancer-site/Prostate [12.10.2016]
94. Brawley O. W. Trends in Prostate Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012 Sep; 2012(45): 152–156.
95. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1993;72:1701–8.
96. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
97. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, Isaacs WB, Pomerantz MM, Schalken JA, Tammela TL, Visakorpi T. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Oct;62(4):577-87.
98. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, Easton D, Kote-Jarai Z. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2014 Jan;11(1):18-31.

99. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14:409–14.
100. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-57.
101. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.
102. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol*. 2001 May;158(5):1767-73.
103. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, De Marzo AM. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase- π gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser capture microdissection. *Am J Pathol*. 2003 Sep;163(3):923-33.
104. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.
105. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 2013;369:603–10.
106. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.
107. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3078-84.
108. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Ngianga-Bakwin K, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history

- and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol Assess.* 2013 Sep;17(42):1-274.
109. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). *Prostate* 2001;47:252–61.
110. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
111. Bonilla JRC, MC Connel JD. Pattern of prostate growth observed in placebo treated patients in the PLEES trial over four years (Abstract). *J Urol.* 1995;159 (5)301.
112. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):100-5.
113. Nam RK, Saskin R, Lee Y. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(1 Suppl.):S12–7, discussion S17–8.
114. Heuer OE, Kruse H, Grave K,. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis* 2009;49:1248–53.
115. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the PLCO Screening Trial. *BJU Int* 2014;113:254–9.
116. Baltacı S, Gökçe İ. Prostat Kanseri. İç:Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editör.Temel Üroloji 4. baskı.Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2011.s.803.
117. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M. PSMA PET/CT with Glu-ureaLys-(Ahx)-[⁶⁸Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
118. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
119. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports.* 1966;50(3):125-8.

120. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(5):325-9.
121. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-9.
122. 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.
123. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*. 2016;69(3):428-35.
124. 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.
125. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354-60.
126. Prostate Cancer Guidelines Panel. European Association of Urology. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer> [25.01.2017]
127. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016.
128. Köseoğlu H, Mungan U. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve Bekle-Gör Nasıl Yapılır? *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2012;5(1):73-7.
129. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (27): 3669-76.
130. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):288-92.
131. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH,

- Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;49.
132. Eskiçorapçı S, Toktaş C. Prostat kanserinde fokal tedavi gelecekte standart tedavilerin yerini alabilir mi? *Bull Urooncol* 2011; 10: 56-62.
133. Stabile , A., Orczyk, C., Hosking-Jervis, F., Giganti, F., Arya, M., Hindley, R. G., . . . Moore, C. M. (2019). Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU International*. doi:10.1111/bju.14710
134. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;51.
135. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708-17.
136. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
137. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):88-96.
138. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480-7.

139. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. Üroonkoloji Bülteni 2015;14:113-119.
140. Thompson I, Tangen C, Basler J, Crawford E. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. J Urol. 2002;1008–12.
141. Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol. 2014;65D6]:1058–66.
142. Gratzke C, Engel J, Stief C. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. European Urology. 2014;66D3]:602–3.
143. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. BMJ. 2014;348(f6):g1502.
144. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, Mazzarella C, Terracciano D, Autorino R, De Cobelli O. Salvage Radical Prostatectomy after External Beam Radiation Therapy: A Systematic Review of Current Approaches. Urol Int 2015;94:373
145. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;81.
146. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1066-73.
147. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90.
148. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen

- deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):585-91.
149. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95.
150. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):451-9.
151. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;43.
152. Soydan H, Baykal K. Metastatik prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedavinin bugünü ve geleceği. *Bull Urooncol* 2011; 10: 76-81.
153. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1069-73.
154. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):11-25.
155. Daskivich TJ, Oh WK. Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2006;16;173-8.
156. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351;1502-12.
157. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351;1513-20

158. Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, et al. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2010;116:1699-708.
159. Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği.2015.
https://www.trod.org.tr/files/file/Prostat_Kanseri_Yol_Haritasi_Ana_dokuman.pdf [22.01.2017]
160. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;27-57.
161. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015;3.
162. Harrison, S., et al., Investigating the prostate specific antigen, body mass index and age relationship: is an age-BMI-adjusted PSA model clinically useful? *Cancer Causes Control*, 2016. 27(12): p. 1465-1474.
163. Babaian, R.J., H.A. Fritsche, and R.B. Evans, Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal*, 1990. 4(2): p. 135-7.
164. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277: 1452-5, 1997.
165. Reiter RE, deKernion JB: epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Walsh PC, et al editors. *Campell's urology*. Philadelphia: Saunders, vol 4; pp: 3003- 24, 2002.
166. Fleshner NE, O'Sullivan M, and Fair WR: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *J Urol* 158: 505–508, 1997.
167. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. *J Urol*; 151: 1571- 4, 1994.

168. Eskiçorapçı SY, Baydar DE, Akbal C, et al: An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 45: 444-9, 2004.
169. Karazanashvili, G. and L. Managadze, *Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination*. *Eur Urol*, 2001. 39(5): p. 538-43.
170. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD: Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002; 167: 1723-1726.
171. Potts JM: Prospective identification of national institutes of health category IV prostatitis in men with elevated prostate-specific antigen. *J Urol* 2000; 164: 1550-1553.
172. Lorente JA, Arango O, Bielsa o, Cortadellas R, Gelabert-Mas A: Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers* 2002; 17: 84-89.
173. Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):148-52. Epub 2007 Jul 17.
174. Baltacı S, Süer E, Haliloğlu AH, Gökçe Mİ, Elhan AH, Bedük Y: Effectiveness of Antibiotic Given to Asymptomatic Men for an Increased Prostate Specific Antigen. *J Urol* 2009; 181: 128-132.
175. Erol, H., Beder, N., Çalışkan, T., Dündar, M., Insal, A., & Çulhaci, N. (2006). Can the Effect of Antibiotherapy and Anti-Inflammatory Therapy on Serum PSA Levels Discriminate between Benign and Malign Prostatic Pathologies? *Urologia Internationalis*, 76(1), 20-26. doi:10.1159/000089730.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Yunus Kayalı

Doğum Tarihi : 08.01.1989

Doğum Yeri : Bakırköy

Akademik Unvanı : Asistan Doktor

İş Telefonu : (0212) 453 1700

Cep Telefonu : (0555) 222 1885

İş Adresi : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji
Kliniği /// İskenderpaşa Mah. Adnan Menderes Blv., Fatih/İstanbul

E-postası : dr.yunuskayali@gmail.com

Yabancı Diller : İngilizce

Uzmanlık Alanı : Üroloji

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007- 2013
Tıpta Uzmanlık	Üroloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014- Halen

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
TSM Hekimi	İstanbul Bağcılar TSM (Toplum Sağlığı Merkezi)	2013
Asistan Dr.	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı	2014- Halen

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A1. Silay M.S., Turan T., **Kavali Y.**, Basibuyuk I., Gunaydin B., Caskurlu T., Karaman M.I. (2017). Comparison of intravesical (Cohen) and extravesical (Lich-Gregoir) ureteroneocystostomy in the treatment of unilateral primary vesicoureteric reflux in children. *Journal of Pediatric Urology*. Doi: 10.1016/j.jpuro.2017.09.014

A2. Ozgor F., Tepeler A., Basibuyuk I., Kucuktopcu O., **Kavali Y.**, Yanaral F., Binbay M. (2017). Supracostal access for miniaturized percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. *Urolithiasis*. Doi: 10.1007/s00240-017-0976-z

A3. Ozgor F., Tosun M., **Kavali Y.**, Savun M., Binbay M., Tepeler A. (2017). External validation and evaluation of reliability and validity of the triple D score to predict stone-free status after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Journal of Endourology*. Doi: 10.1089/end.2016.0721.

A4. Akcay M., Tosun M., Gevher F., Kalkan S., Ersoz C., **Kavali Y.**, Tepeler A. (2018). Comparison of scoring systems in predicting success of percutaneous nephrolithotomy. *Balkan Medical Journal*. Doi:10.4274/balkanmedj.2017.1631

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

B1. Şinasi Yavuz Öno, **Yunus Kavali**, İsmail Başbüyük. İleri Derece Uterovajinal Ve Vault Prolapsus Tedavisinde Retroperitoneal Kolpopeksi (TURC Yöntemi): Orta Dönem Sonuçları. 6. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi. 6-9 Eylül 2018, İstanbul, Türkiye.

B2. Şinasi Yavuz Öno, **Yunus Kavali**, İsmail Başbüyük. Fistül Traktı Çıkarılmaksızın Vezikovajinal Fistül Onarımı. 6. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi. 6-9 Eylül 2018, İstanbul, Türkiye.

B3. Şinasi Yavuz Öno, **Yunus Kavali**, İsmail Başbüyük. Üreter Yaralanmalarında Mesane Kullanımı: Boari Flap. 6. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi. 6-9 Eylül 2018, İstanbul, Türkiye.

B4. Şinasi Yavuz Öno, **Yunus Kavali**, İsmail Başbüyük, Cenk Murat Yazıcı, Rıdvan Özcan, Oumarou Sanda. Sahra Altı Afrika'da Obstetrik Fistül Yönetimi. 6. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi. 6-9 Eylül 2018, İstanbul, Türkiye.

B5. Muhammed Tosun, Sina Kardas, **Yunus Kavali**, Abdulkadir Tepeler. Does size matter? comparison of micro, ultramini, mini and standard percutaneous nephrolithotomy for medium-sized renal calculi: single surgeon experience. 7th International Alliance of Urolithiasis Annual Conference. 15-17 November 2018, Istanbul, Turkey.

B6. Sinasi Yavuz Onol, Tolga Akman, Ismail Basıbuyuk, **Yunus Kavali**, Cenk Yazici. The tecniqe of endoscopic assisted trans lombodorsal fasia in the treatment of staghorn calculus. 7th International Alliance of Urolithiasis Annual Conference. 15-17 November 2018, Istanbul, Turkey.

B7. Sinasi Yavuz Onol, Tolga Akman, Ismail Basıbuyuk, **Yunus Kavali**, Cenk Yazici. A New approach to avulsion following ureterorenoscopy: Spiral bladder flap techique. 7th International Alliance of Urolithiasis Annual Conference. 15-17 November 2018, Istanbul, Turkey.

C. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler:

C1. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar:

C1.1.

C2. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler:

C2.1. Yunus Kayalı, Abdullah Armağan. (2019). Palyatif Bakımda Akut Böbrek Yetmezliğine Yaklaşım. *Palyatif Bakım ve Tıp*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. s.509-514.

C2.2. Yunus Kayalı, Abdullah Armağan. (2019). Akut Pyelonefrit. *Palyatif Bakım ve Tıp*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. s.527-529.

C2.3. Yunus Kayalı, Abdullah Armağan. (2019). Oligüri-Anüri, Dizüri, Hematüri. *Palyatif Bakım ve Tıp*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. s.531-538.

C2.4. Yunus Kayalı, Abdullah Armağan. (2019). Palyatif Bakımda Genitoüriner Sisteme Yapılan Girişimsel İşlemler (Nefrostomi, Üreteral Obstrüksiyon, Üretral Obstrüksiyon, JJ Kateterler). *Palyatif Bakım ve Tıp*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. s.539-548.

C2.5. Yunus Kayalı, Abdullah Armağan. (2019). Palyatif Bakımda Erkek Cinsel Sağlığı. *Palyatif Bakım ve Tıp*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. s.549-550.

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

D1. Kocaaslan R., **Kayalı Y.**, Tok A., Tepeler A. (2016). Publication rates of full-text journal articles converted from abstracts presented during the 22(nd) Turkish National Urology Congress. *Turkish Journal of Urology*. Doi: 10.5152/tud.2016.75233.

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. İsmail Başbüyük, Fatih Elbir, Sina Kardaş, Muhammed Tosun, **Yunus Kayalı**, Ramazan Topaktaş, Şinasi Yavuz Öno1. 7 cm Üzeri Büyük Böbrek Tümörlerinde Parsiyel Nefrektomi. 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya, Türkiye.

E2. Şinasi Yavuz Öno1, İsmail Başbüyük, Fatih Elbir, Sina Kardaş, Muhammed Tosun, **Yunus Kayalı**, M.Remzi Erdem, Ramazan Topaktaş, Bekir İnan. Malign

Retroperitoneal Tümör Cerrahisinde Parsiyel ve Komplet Vena Kava ve Aorta Rezeksiyonu: Teknik incelikler ve sonuçlar. 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya, Türkiye.

E3. Muhammed Tosun, İsmail Başbüyük, Fatih Elbir, Sina Kardaş, **Yunus Kayalı**, Muzaffer Akçay, Abdulkadir Tepeler. Eş Zamanlı Çift Endoskop Kullanılarak Pelvik Böbrekli Hastada Laparoskopi Yardımlı Perkütan Nefrolitotomi. 11. Ulusal Endoüroloji Kongresi Antalya, Türkiye. 23-26 Nisan 2014.

E4. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, Fikret Fatih Önel, Senad Kalkan, Fatih Elbir, Sina Kardaş, **Yunus Kayalı**, Ramazan Topaktaş, Abdullah Armağan. Başarısız Üretral Stent Yerleştirilen Vakalarda Zorlu Perineal Üretroplasti. 23. Ulusal Üroloji Kongresi, Antalya. 16-19 Ekim 2014.

E5. Abdullah Armağan, Tolga Akman, Senad Kalkan, İsmail Başbüyük, Fatih Elbir, Sina Kardaş, **Yunus Kayalı**, Muzaffer Akçay, Ramazan Topaktaş. Retroperitoneal Fibrozisli Olguda Laparoskopik Üreterolizis ve Perioperatif Gelişen Üretral Hasarın Tamiri. 23. Ulusal Üroloji Kongresi, Antalya. 16-19 Ekim 2014.

E6. Abdullah Armağan, İsmail Başbüyük, Mesrur Selçuk Sılay, Senad Kalkan, Fatih Elbir, **Yunus Kayalı**, Şinasi Yavuz Önel. Damar Çaprazı Olan Üretropelvik Bileşke Darlıklarının Laparoskopik Transperitoneal ve Retroperitoneal Rekonstruksiyonun Karşılaştırılması: Video Sunumu. 23. Ulusal Üroloji Kongresi, Antalya. 16-19 Ekim 2014.

E7. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kayalı**. Radikal Nefrektomi, Vena Kava ve/veya Atrial Tümör Trombektomi: Yüksek Torakoabdominal Transdiafragmatik Ekstraperitoneal Yaklaşım. 12. Üroonkoloji Kongresi, Antalya. 18-22 Kasım 2015.

E8. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kayalı**. Maling Retroperitoneal Tümör Cerrahisinde Parsiyel ve Komplet Vena Kava ve Aorta Rezeksiyonu: Teknik incelikler ve Sonuçlar. 12. Üroonkoloji Kongresi, Antalya. 18-22 Kasım 2015.

E9. İsmail Başibüyük, **Yunus Kavalı**, Mesrur Selçuk Sılay. Çocuklarda Tek Taraflı Primer Veziköretoral Reflü Tedavisinde İntravezikal (Cohen) ve Ekstravezikal (Lich-Gregoir) Üreteroneosistostominin Karşılaştırılması. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E10. **Yunus Kavalı**, İsmail Başibüyük, Muhammed Tosun, Cevper Ersöz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. Çocuklarda Hasta Yaşının Laparoskopik Piyeloplasti Başarısına Etkisi Var Mıdır?. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E11. **Yunus Kavalı**, İsmail Başibüyük, Mesrur Selçuk Sılay. Modern Çocuk Ürolojisinde Holmium Yag Lazer Kullanımı: Tek Merkez-Tek Cerrah Deneyimi. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E12. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başibüyük, **Yunus Kavalı**, Fikret Fatih Önel. Piyeloplastide Minimal İnvaziv Yaklaşım: Posterior Dorsal Mini Lombotomi. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E13. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başibüyük, **Yunus Kavalı**, Fikret Fatih Önel. Wilms Tümörü Cerrahisinde Yüksek Torakoabdominal ve Transdiafragmatik Yaklaşım. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E14. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başibüyük, **Yunus Kavalı**, Fikret Fatih Önel. Proksimal Hipospadiaslı ve Ciddi Kordili Olguların Cerrahisinde Teknik İncelikler. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E15. **Yunus Kavalı**, Muhammed Tosun, İsmail Başibüyük, Cevper Ersöz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. Konjenital Megaloüetrada Redüksiyon Üretroplastisi. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E16. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başibüyük, **Yunus Kavalı**, Fikret Fatih Önel. Günübirlilik Modifiye Lich-Gregoir Üreteral Re-implantasyon. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E17. **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Muhammed Tosun, Cevper Erösz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. Holmium Yag Lazer İle Pedyatrik Çekoüreterosel Ponksiyonu. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E18. **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Muhammed Tosun, Cevper Erösz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. 4 Yaşında Bir Kız Çocuğunda Holmium Yag Lazer İle Mesane Tümörü Rezeksiyonu. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E19. **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Muhammed Tosun, Cevper Erösz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. 2 Yaşında Bir Erkek Çocuğunda Holmium Yag Lazer İle Posterior Üretral Polip Eksizyonu. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E20. **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Muhammed Tosun, Cevper Erösz, Senad Kalkan, Mesrur Selçuk Sılay. Çocuklarda Böbrek Taşı Tedavisinde Mikroperk ve Mikrokılıf (Microsheath) Kullanımı. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E21. Şinasi Yavuz Öno1, İsmail Başıbüyük, **Yunus Kavalı**. İntroabdominal İnmemiş Testis Cerrahisinde Fowler-Stephens Orşiopeksi Şart Mı?. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E22. **Yunus Kavalı**, Sina Kardaş, Fatih Elbir, Mesrur Selçuk Sılay. Çocukarda Basit Böbrek Kistlerinin ‘Ligasüre’ Yardımıyla Laparoskopik Dekortikasyonu: Adım Adım Teknik. 13. Türk Çocuk Üroloji Kongresi, Antalya. 26-28 Kasım 2015.

E23. Sevde Hasanoğlu, Beyza Göncü, Emrah Yücesan, **Yunus Kavalı**, Nur Özten Kandaş. Prostat Kanseri Hastalarında Kan ve İdrar Örneklerinde MikroRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması. 6. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi, Adana. 5-7 Ekim 2017.

E24. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. Rekürren Kadın Stres Üriner İnkontinans Tedavisinde Spiral Sling Prosedürü. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya. 5-8 Ekim 2017.

E25. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. İleri Evre Uterovajinal Prolapsus Tedavisinde Total Utilization of Retroperitoneum For Colpopexy (TURC): Orta Dönem Sonuçları. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya. 5-8 Ekim 2017.

E26. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. Eksternal Üriner Sfinkter ve Bulberüretal Arter Koruyucu Non-Transecting Bulbomembranöz Üretroplasti. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya. 5-8 Ekim 2017.

E27. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. Radikal Prostatektomiden Sonra Oluşan Komplet Oblitere Vesiköüretal Darlığın Perineal Yolla Rekonstrüksiyonu. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya. 5-8 Ekim 2017.

E28. Şinasi Yavuz Önel, İsmail Başbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. Tek Seans ve Tek Kesiden Penil Protez ve Artifişyel Üriner Sfinkter Uygulaması. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya. 5-8 Ekim 2017.

E29. Şinasi Yavuz Önel, **Yunus Kavalı**, İsmail Başbüyük, Ahmet Metin. Çocuklarda Travmaya Bağlı Arka Üretra Darlıklarında Perineal Anastomotik Üretroplasti. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E30. Şinasi Yavuz Önel, **Yunus Kavalı**, İsmail Başbüyük. Günöbirlik Modifiye Lich-Gregoir Üreteral Re-implantasyon. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E31. Şinasi Yavuz Önel, **Yunus Kavalı**, İsmail Başbüyük. Proksimal Hipospadiaslı ve Ciddi Kordili Olguların Cerrahisinde Teknik İncelikler. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E32. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük. İntraabdominal İnmemiş Testis Cerrahisinde Testiküler Arter Koruyucu Orşiopeksi: Lenghting Orşiopeksi. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E33. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Ahmet Metin. Noncompliant Mesanelerde Minimal İnvaziv İliosistoplasti Tekniği. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E34. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük. Pyeloplastide Minimal İnvaziv Yaklaşım: Posterior Dorsal Mini Lombotomi. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E35. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kavalı**, İsmail Başıbüyük, Ahmet Metin. Megaüreter. 14. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya. 30 Kasım-2 Aralık 2017.

E36. Faruk Özgör, Abdülkadir Tepeler, İsmail Başıbüyük, Onur Küçüktopçu, **Yunus Kavalı**, Fatih Yanaral, Murat Binbay. Mini Perkütan Nefrolitotomi İçin Suprakostal Erişim: Suprakostal ve İnftrakostal Yaklaşımların Karşılaştırılması. 26. Ulusal Üroloji Kongresi, Girne, KKTC. 12-15 Ekim 2017.

E37. Şinasi Yavuz Öno1, İsmail Başıbüyük, **Yunus Kavalı**, Ahmet Metin. Kompleks Ön ve Arka Üretra Darlıklarında Üretroplasti. 26. Ulusal Üroloji Kongresi, Girne, KKTC. 12-15 Ekim 2017.

E38. Cevper Ersöz, Abdullah İlkaç, Muhammed Tosun, Senad Kalkan, Bayram Doğan, Sina Kardaş, **Yunus Kavalı**, Seyidali Hamidli. Bir Olguda Transmezokolik Yaklaşım1a Laparoskopik Pyeloplasti. 26. Ulusal Üroloji Kongresi, Girne, KKTC. 12-15 Ekim 2017.

E39. Cevper Ersöz, Muhammed Tosun, Abdullah İlkaç, Senad Kalkan, Bayram Doğan, Muzaffer Akçay, **Yunus Kavalı**, Seyidali Hamidli. Penil Fraktüre Eşlik Eden Komplet Üretra Rüptürü. 26. Ulusal Üroloji Kongresi, Girne, KKTC. 12-15 Ekim 2017.

E40. Şinasi Yavuz Öno1, İsmail Başıbüyük, **Yunus Kayalı**, Ahmet Metin. Radikal Prostatktomiden Sonra Oluşan Komplet Oblitere Vesikoüretal Darlığın Perineal Yolla Rekonstrüksiyonu. 26. Ulusal Üroloji Kongresi, Girne, KKTC. 12-15 Ekim 2017.

E41. **Yunus Kayalı**, Yıldız Kayalı, Abdulkadir Tepeler. A case of schistosomiasis infection mimicking both bladder tumor and bladder stone. 13. Üroonkoloji Kongresi, Antalya. 8-12 Kasım 2017.

E42. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kayalı**, İsmail Başıbüyük, Cenk Murat Yazıcı. Komplet koraliform böbrek taşlarında posterior vertikal lomberotomi. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E43. Şinasi Yavuz Öno1, Tolga Akman, İsmail Başıbüyük, **Yunus Kayalı**, Cenk Murat Yazıcı. Üreterorenoskopinin bir komplikasyonu olan üreter kopmasına (avulsiyon) yaklaşım. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E44. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kayalı**, İsmail Başıbüyük, Cenk Murat Yazıcı. Uzun ön üretra darlıklarında her iki yanak ve alt dudak tek parça ağız mukozası ile onarım. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E45. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kayalı**, İsmail Başıbüyük, Cenk Murat Yazıcı, Rıdvan Özcan, Oumarou Sanda. Sahra altı Afrikada obstetrik fistül yönetimi. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E46. Şinasi Yavuz Öno1, **Yunus Kayalı**, İsmail Başıbüyük, Cenk Murat Yazıcı. Bubar arter koruyucu non-transecting üretroplastisi. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E47. Şinasi Yavuz Öno1, Tolga Akman, İsmail Başıbüyük, **Yunus Kayalı**, Cenk Murat Yazıcı. İnvazif mesane kanserinde minimal komplikasyon ve morbidite tekniği: Ekstra peritoneal retrograd radikal sistektomi. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E48. Şinasi Yavuz Önel, **Yunus Kayalı**, İsmail Başbüyük, Cenk Murat Yazıcı. Maling retroperitoneal tümör cerrahisinde parsiyel ve komplet vena kava ve aorta rezeksiyonu: Teknik incelikler ve sonuçlar. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye. 31 Ekim-4 Kasım 2018.

E49. Cevper Ersöz, Bayram Doğan, Abdullah İlkaç, **Yunus Kayalı**. Laparoskopik Nefrektomi (Tunç Tekniği): Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sonuçları. 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye. 11-14 Nisan 2019.

E50. **Yunus Kayalı**, Yıldız Kayalı. Nadir Bir BPH Komplikasyonu: Amfizematöz Sistit. 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye. 11-14 Nisan 2019.

F. Uluslararası Makalelere Yapılan Atıflar:

F1.

G. Diğer yayınlar:

(Yukarıdaki maddelerde yer alan başlıklardaki kategorilere girmeyen ve belirtilmek istenen tüm eserler bu maddenin altında belirtilecektir.)

G1.

H. Alınan Sertifikalar:

H1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. 13-22 Kasım 2017.

H2. European Training in Basic Laparoscopic Urological Skills (E-BLUS). Prague, Czech Republic. 31 August-05 September 2018.

J. Uluslararası Kongre ve Kurs Katılımları:

J1. American Urological Association 2018 Annual Meeting. San Francisco, CA, ABD. 18-21 May 2018.

J2. 8. Eurasian Uro-Oncology Congress. Tbilisi, Georgia. 28 June-1 July 2018.

J3. 16th European Urology Residents Education Programme. Prague, Czech Republic. 31 August-05 September 2018.

J4. Olympus Hands-On-Training dry lab course on laparoscopy. Prague, Czech Republic. 31 August-05 September 2018.

J5. 7th International Alliance of Urolithiasis (IAU) Annual Conference. Istanbul, Turkey. 15-17 November 2018.

K. Ulusal Kongre ve Kurs Katılımları:

K1. “3. Pediyatrik Ürolitiazis Kursu”. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. 7-8 Şubat 2014.

K2. 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi. Antalya, Türkiye. 5-9 Kasım 2014.

K3. 11. Ulusal Androloji Kongresi. Fethiye, Türkiye. 30 Nisan–3 Mayıs 2015.

K4. “Androloji Laboratuvarı: Güncelleme” Kursu, 11. Ulusal Androloji Kongresi, Fethiye, Türkiye. 30 Nisan-3 Mayıs 2015.

K5. “Erkek Sağlığı Hakkında Ürologların Bilmesi Gerekenler” Kursu, 11. Ulusal Androloji Kongresi, Fethiye, Türkiye. 30 Nisan-3 Mayıs 2015.

K6. “Kadın Sağlığı Hakkında Ürologların Bilmesi Gerekenler” Kursu, 11. Ulusal Androloji Kongresi, Fethiye, Türkiye. 30 Nisan-3 Mayıs 2015.

K7. “Hukuka Uygun Tıbbi Müdahale ve Profesyonellik” Kursu. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. 11 Kasım 2015.

K8. 13. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi. Antalya, Türkiye. 26-28 Kasım 2015.

K9. “İnkontinans / Nöroüroloji Çalışma Grubu Ürodinami” Kursu. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. 13 Şubat 2016.

K10. 25. Ulusal Üroloji Kongresi ve 14. Uluslararası Prostat Forumu. Girne, KKTC. 6-9 Ekim 2016.

K11. 12. Ulusal Endoüroloji Kongresi. Nevşehir, Türkiye. 12-15 Nisan 2017.

K12. “Laparoskopik Radikal ve Parsiyel Nefrektomide Püf Noktalar” Kursu. 12. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Nevşehir, Türkiye. 12-15 Nisan 2017.

K13. “1. Multiparametrik Prostat MR Görüntüleme” Kursu. Türk Radyoloji Derneği İstanbul Şubesi, İstanbul, Türkiye. 7 Mayıs 2017.

K14. “Excessive İnkontinans Eğitim Programı” Kursu. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. 16 Haziran 2017.

K15. “Üroloji Asistan Kampı” Kursu. Hotel Pullman İstanbul Airport and Convention Center, İstanbul, Türkiye. 28-30 Mart 2019.

K16. 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi. Antalya, Türkiye. 11-14 Nisan 2019.