

1. ÖZET

PROSTAT KANSERİ İLE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN AYIRICI TANISINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Bu çalışmanın amacı, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğini kullanarak, prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili hastalarda, prostat görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerini hesaplamak ve kıyaslamaktır. 20 prostat kanserli ve 20 benign prostat hiperplazili hastadan, difüzyon ağırlıklı eko-planar (EPI) görüntüler alındı. Her iki hasta grubunda b600 ve b1000 değerleri için ayrı ayrı ADC ölçümleri gerçekleştirildi.

Prostat kanserli hasta grubunun prostatlarından, prostat biyopsi sonuçlarının kılavuzluğunda elde edilen ortalama ADC değerleri, b600 ve b1000 değerleri için sırasıyla $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,66 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1,87 \times 10^{-4} \pm 2,09 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Benign prostat hiperplazili hasta grubunun prostatlarından, randomize anatomik prostat lokalizasyonu seçimi ile elde edilen ortalama ADC değerleri ise b600 ve b1000 değerleri için sırasıyla $1,71 \times 10^{-3} \pm 1,96 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $2,90 \times 10^{-4} \pm 1,58 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Hem b600 hem de b1000 değerleri için prostat kanserli hastaların prostatlarından elde edilen ADC değerleri, benign prostat hiperplazili hastaların prostatlarından elde edilen ADC değerlerine göre anlamlı biçimde düşük bulundu.

Prostatın difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülemesi ve ADC ölçümleri, prostat kanseri ile benign prostat hiperplazisinin ayırıcı tanısında önemli bilgiler sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Benign Prostat Hiperplazisi, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

2. ABSTRACT

THE USE OF DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

The aim of this study was to measure and compare the prostate apparent diffusion coefficients (ADC) in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by using diffusion weighted magnetic resonance imaging (MRI).

Diffusion weighted echo-planar (EPI) MR imaging was performed to 20 patients with prostate cancer and 20 patients with benign prostatic hyperplasia. ADCs of b600 and b1000 values were compared between the groups of patients with prostate cancer and patients with benign prostatic hyperplasia.

In patients with prostate cancer, mean ADC values that measured from patient prostates by guidance of prostate biopsies data, were $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,66 \times 10^{-4}$ mm²/sn and $1,87 \times 10^{-4} \pm 2,09 \times 10^{-5}$ mm²/sn for b600 and b1000 respectively. In patients with benign prostatic hyperplasia, mean ADC values that measured from patient prostates by randomize selection of prostate anatomic localization, were $1,71 \times 10^{-3} \pm 1,96 \times 10^{-4}$ mm²/sn and $2,90 \times 10^{-4} \pm 1,58 \times 10^{-5}$ mm²/sn for b600 and b1000, respectively. ADC values that obtained from each patient prostate were significantly lower in patient group with prostate cancer than patient group with benign prostatic hyperplasia for b600 and b1000.

Diffusion weighted echo-planar imaging and ADC measurements of prostate provides important informations in the differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.

Key Words: Prostate cancer, Benign Prostatic Hyperplasia, Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging

3. GİRİŞ

Prostat kanseri, tüm dünyada erkekler arasında en sık tanısı konulan ve kanserden ölümlerden 2. sırada sorumlu tutulan hastalıktır. Tüm erkek kanserlerinin %11'ini ve erkekler arasında kanserden ölümlerin de %9'unu oluşturur (1). İnsidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. 50-59 yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansı 1970'lerden bugüne belirgin bir şekilde artmıştır. Bu gelişme, tarama çalışmalarına bağlı olarak sağlanmıştır ve yeni prostat kanserlerine daha erken yaşta tanı konulmaya başlanmıştır. Organize bir tarama programı yokluğunda, tanı anında tümörlerin sadece %55'i klinik olarak lokalizedir.

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. BPH, progresif bir hastalık olarak düşünülebilir. Hayatı tehdit edici bir hastalık olmamasına karşın, meydana getirdiği semptomlarla yaşam kalitesini belirgin derecede düşürdüğü için, BPH erkeklerin en önemli hastalıklarından birisidir (2). BPH yaşlanma ile ilişkili bir durumdur. Bu AÜSS, 65 yaş üzeri erkeklerin %30'unda görülmektedir.

Prostat kanseri ile BPH'nın takip ve tedavi şekilleri tamamen farklı olduğundan, bu iki hastalığın ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda prostat kanserinde sağlanacak erken tanı, hastalığın seyrini büyük ölçüde değiştirecektir. Dolayısıyla, günümüzde pek çok araştırmacı, agresif tarama ve tedavinin, prostat kanseri mortalitesindeki azalmadan sorumlu olduğu konusunda görüş birliği içinde bulunmaktadır. Böylece konulacak prostat kanseri tanısı ile, BPH gibi çok yaygın bir prostat patolojisinden de ayırım yapılmış olacaktır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde izlenen prostat kanseri mortalitesindeki azalma, yaygın şekilde adapte edilen tarama politikasına bağlanmıştır. Güncel

olarak, bu ayırıcı tanı ve genel tarama için parmakla rektal muayene (PRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonu ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) kullanılmaktadır (3). Bu yöntemlerle elde edilen bulgular ışığında, prostat kanseri ile benign prostat hiperplazisinin ayırıcı tanısında, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanarak patolojik değerlendirme yapılır.

Difüzyon ağırlıklı eko-planar manyetik rezonans görüntüleme (MRG), son yıllarda çeşitli araştırmalara konu olan ve birçok patoloji hakkında değerli bilgiler veren bir yöntemdir. Daha çok nöroradyoloji alanında kullanılan bu yöntemin, diğer sistemlere ait organlarda da değerli bilgiler verebileceği son dönemde yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur (4,5). Yakın gelecekte, lezyonların malign-benign ayrımında, kontrast madde kullanımının ortadan kalkmasına neden olabileceği tahmin edilen bu yöntem; meme, karaciğer, böbrek ve kemiklere ait patolojiler başta olmak üzere, birçok organ patolojisinde çalışmalara konu olmaktadır (6,7).

Difüzyon ağırlıklı MRG, biyolojik dokulardaki moleküler difüzyonu göstermede kullanılan bir MR tekniğidir. Görünür difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient=ADC), difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinden hesaplanan kantitatif bir parametredir ve ekstraselüler ekstrasvasküler boşluktaki su difüzyonu ile kapiller perfüzyonun kombine etkisinin göstergesidir.

Son dönemdeki araştırmalarla gelinen noktanın kılavuzluğunda, bu çalışmanın amacı, prostat kanseri ile BPH'nın ayırıcı tanısında ve prostat kanserinin erken teşhisinde difüzyon ağırlıklı MRG'nin, yeni, non-invaziv ve uygulanması kolay bir yöntem olarak, kullanılabilirliğini ve etkinliğini belirlemektir.

3.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Yardımcı seks bezleri embriyonik orjin ve kendilerinin gelişimsel büyümesini indükleyen steroid tiplerine göre farklılaşırlar. Wolffian kanalları seminal veziküllere, epididimise, vas deferense, ampullaya ve ejakülatör kanala gelişir ve bu grup bezlerin gelişimsel büyümesi dihidrotestosteron (DHT) tarafından değil, fetal testosteron tarafından stimüle edilir. Wolffian köken alan yardımcı seks bezlerinin gelişimsel büyümesi 13. haftada tamamlanır. Bunun aksine, prostat fetal gelişimin 3. ayı süresince ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar ve gelişim primer olarak DHT tarafından yürütülür ve testosteron bu süreçte etkili değildir. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatör duktuslar ve etrafındaki mezenkim dokusu, wolffian duktus kökenlidir. Bu nedenle prostatın çift embriyonik gelişimli olduğu düşünülmektedir (8).

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir (9). Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm. büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (10).

Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezenşime hareket ederler. Alt tomurcuklar endodermal orjinli görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk prostatın iç

zonunu şekillendirir. Bu potansiyel bir öneme sahiptir çünkü dış zon kanserin primer orjinini içerirken, iç zondan BPH gelişir. Bu her iki prostat zonu, üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir. Bu zonun dış tarafı boyunca uzun, dallanmış kanallar gerçek prostat glandının kalın dış tabakasını oluşturur. Merkez kısım, küçük prostatik utrikulu oluşturan küçük müllerian kanal kalıntıları (utriculus prostaticus) gibi mukozal ile submukozal bez ve ejakülatör kanallar içerir. Prostat fetal gelişimin 4. ayında iyi farklılaşmıştır.

Prostat küçük bir ağaca benzer şekilde, üretranın içine doğru ağacın dallanması şeklinde asini ve toplayıcı kanalları şekillendirir. Bu gelişim sürecinde kanallarda genişleme ve dallanma şeklinde, primer olarak uçlarda görülen büyüme ile birliktedir.

Fetal gelişimin 14. haftasında yaklaşık %70 oranında duktal yapılardan oluşan prostat, mezonefrik ve paramezonefrik mezenşimden doğan stromal komponentler ile çevrelenmiştir. Gelişimin 5. ayında geniş bir skuamöz hücre metaplazisi başlar, 36. haftada pike ulaşır ve sonra durmaya başlar.

Doğumdan 6-7 hafta sonrasına kadar glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Daha sonra skuamöz hücre metaplazisindeki azalma ve oluşan sekresyonlar, yaşamın 3. ayında prostat boyutunda azalma ile sonuçlanır. Bu süre sonundan puberteye dek prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları 6 ay gibi kısa bir zamanda 2 misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır.

3.2. PROSTAT ANATOMİSİ

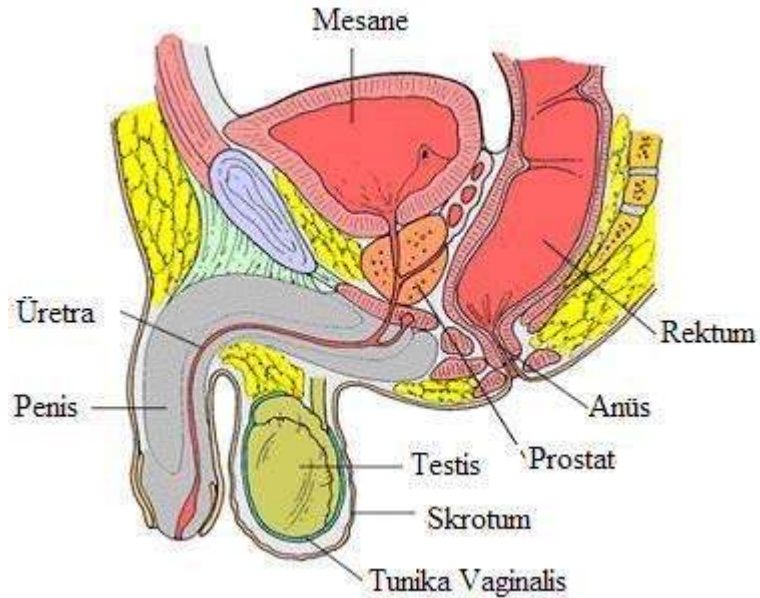
Normal prostat 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup, içerisinden prostatik üretra geçer. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir. Altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir (Şekil-1). Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup, kapsül bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Düz kasın mikroskobik bantları, kapsülün posterior yüzeyinden denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Denonvillier fasyası ve rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar bir doku vardır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül, endopelvik fasya ile karışır. Apekse doğru pubo-prostatik ligamentler prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyal dalı, retropubik yağ dokusu içerisinde bu fasyanın dışından seyreder ve dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için fasyayı deler.

Prostatın basis denen taban kısmı yukarıda olup, mesane alt yüzüne denk gelir. Bu kısmı ortada üretra delmektedir. Prostat apeksi ise aşağıya bakar ve ürogenital diafragmanın derin yaprağının üzerine oturur. Arka yüz rektumdan fascia rectovesicalis ile ayrılır. Üst kenarda ductus ejaculatoriusların girdiği küçük bir çukur bulunur. Bu çukur prostatın arka yüzünü, büyük alt ve küçük üst parçaya böler. Üst parça ductus ejaculatorius ile üretra arasında yer alır. Buraya lobus medius denir. Altta kalan büyük bölümünde hafif bir median oluk vardır. Bu oluk lobus dekstra ve sinistrayı ayırır. Bu lobların asıl kitlesi glandüler dokudur. Üretranın önünden iki lobu birbirine bağlayan parçaya isthmus denir. Ön yüz

symphysis pubisin 2 cm arkasında bulunur. Yanlarda pubis kemiğine ligamentum pubo-prostaticuslar ile bağlanır (11).

Lateralde prostat, levator aninin pubokoksik kısmı ile komşu olup, levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın bitiştiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır. Arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur. Kavernoza sinirler, paryetal pelvik fasyanın içinde prostatın posterolateralinde seyrederek.

Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın, çizgili kaslara uzandığı görülür. Prostatın tabanında detrüörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile kaynaşır.



Şekil-1: Prostatın anatomik lokalizasyonu.

(Şekil, Sobotta insan anatomisi atlası, 3. Baskı, sayfa 216'dan değiştirilerek alınmıştır.)

3.2.1. Prostatın Glandüler Yapısı

Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşur. Stroma kapsülle devam edip, kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat bezlerinin içeriğini ve ejakülasyon esnasında prostat sekresyonunu üretraya boşaltmak için kontrakte olur. Prostat bezleri, kanallarında bir miktar salgıyı depo ederler ve ejakülasyon sırasında ara dokuda bulunan kasların kasılması ile buradaki salgı üretraya boşaltılır. Prostat salgısı hacim bakımından ejakülatın en büyük kısmını oluşturur. Prostat salgısı, içindeki spermin denilen maddeden dolayı spesifik keskin bir kokuya sahiptir (12).

Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyrederek ve genellikle anterior yüzünde prostata en yakındır. Prostatik duktusların içine kadar uzanan transizyonel epitel ile döşelidir. Bu ürotelyum içte longitudinal, dışta sirküler kas tabakası ile çevrilidir. Arka orta hattın iç kısmında üretral kabartı doğar, prostatik üretra boyunca seyrederek ve çizgili sfinkterde yok olur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elemanların drene olduğu bir yiv oluşur. Bu noktanın tam ortasında üretra yaklaşık 35 derece öne doğru döner. Bu açı prostatik üretrayı proksimal ve distal segmentler olarak ikiye ayırır. Proksimal segmentte sirküler düz kas yapısı istem dışı çalışan internal üretral sfinkteri oluşturmak için kalınlaşmıştır. Küçük periüretral bezler, longitudinal düz kasların lifleri arasında uzanırlar. Bu bezler prostatın sekretuar elementlerinin %1'inden azını teşkil etmelerine rağmen, yaşlı erkeklerde BPH'nın orjin noktalarından biri olarak prostat volümüne oldukça katkıda bulunurlar.

Bu üretral açının üzerinden prostatın tüm büyük glandüler elementleri prostatik üretraya açılırlar. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak belirir. Prostatik utrikülün küçük yarıklı şeklindeki orifisi, verumontanumun apeksinde bulunur. Bu utrikül 6 mm kalınlığında bir müllerian kalıntı olup, prostat

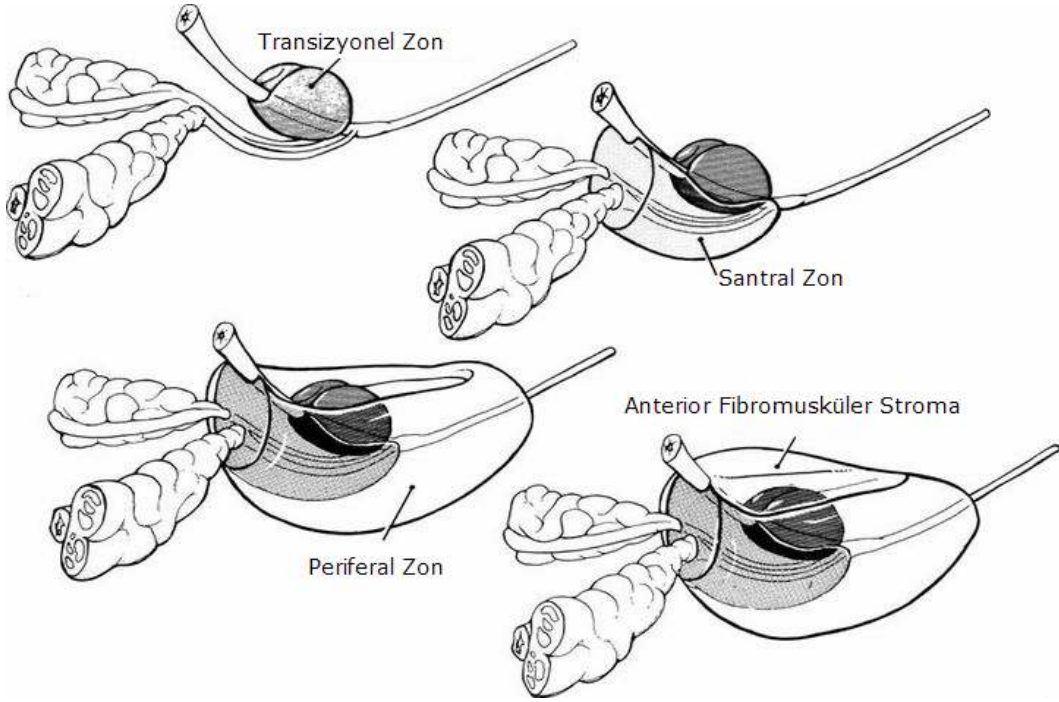
içinde yukarıdan aşağıya uzanır. Bu utriküler orifisin her iki yanına doğru ejakülatör kanalların küçük delikleri görülür. Ejakülatör kanallar, vaz deferens ve seminal veziküllerin birleşim yerinde oluşurlar ve prostatın tabanından girerler. Prostatın içinde yaklaşık 2 cm distal prostatik üretra ile birlikte seyrederek ve sirküler düz kaslarla çevrilidirler.

Genelde prostatın bezleri tubuloalveolar yapıda olup, kübik ya da kolumnar epitel ile döşelidir. Dağınık nöroendokrin hücreler sekretuar hücrelerin arasında bulunurlar ki, bunların fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Epitelyal hücrelerin altında bulunan her bir asinüsü döşeyen yassı bazal hücrelerin, sekretuar epitelin kök hücreleri olduğuna inanılır. Her bir asinüs ince bir stromal düz kas ve bağ doku ile çevrelenmiştir.

3.2.2. Prostatın Zonal Anatomisi

Prostatın glandüler elemanları, üretradaki kanallarının farklı lokalizasyonları, farklı patolojik lezyonlara yol açmaları ve bazı olgularda farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır (Şekil-2). Bu zonlar TRUS ile açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan, transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu, transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır ve bu da prostata yönelik TRUS ile görülebilir. BPH transizyonel zondan kaynaklanır ve adenom enükleasyonunda gözüken cerrahi kapsülü oluşturmak için bu fibromusküler banta bası yapar. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomunun %20'sinin bu zondan köken aldığı gösterilmiştir.

Santral zonun kanalları, ejakülatör kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakülatör kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Bu glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır.



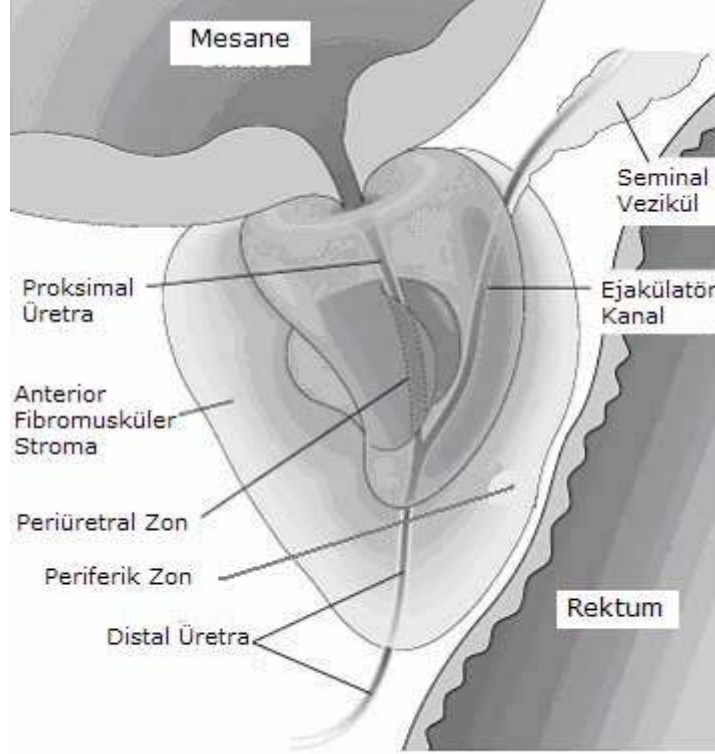
Şekil-2: Prostatın Zonal Anatomisi

(Şekil, Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 1. cilt, sayfa 64'ten değiştirilerek alınmıştır.)

Bu glandların wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir (13). Adenokarsinomların %1-5'inin bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de, komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebilir.

Periferik zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur (Şekil-3). Bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca

(postsfinkterik) prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur.



Şekil-3: Saggital kesitten prostat zonları

(Şekil, Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 4. cilt, sayfa 3044'ten değiştirilerek alınmıştır.)

TRUS'ta normal santral ve periferik zon, prostatın posterior 1/3'ünü kaplayan, homojen, açık-orta gri tonlarındaki alan şeklinde izlenir. Santral zon ve periferik zon histolojik olarak farklı yapıda olmalarına rağmen, ikisi arasındaki ayırım TRUS'la izlenememektedir. Anteriorda lokalize olan transizyonel zon, bu iki zona oranla TRUS'ta heterojen ekojenitede izlenir. Normal prostatın %5'ini transizyonel zon oluştururken, BPH'lı prostatın %90'dan fazlasını oluşturur.

Prostatik kitlenin yaklaşık %30'u non-glandüler anterior fibromusküler stromaya bağlıdır. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır, ancak büyük bir kısmı prostatın adenomatöz büyümesinde glandüler doku tarafından kaplanır. Bu anterior fibromusküler stroma prostatik kapsül, anterior visseral fasya ve preprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen, düz ve çizgili kastan oluşmuştur. Nadiren karsinom tarafından invaze edilir.

Klinik olarak prostatın santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lobtan ve yaşlı erkeklerde mesane içine projekte olan median bir lobtan oluştuğu bilinmektedir. Bu loblar normal prostat dokusundaki histolojik yapılara tekabül etmez ancak, transizyonel zonun lateral olarak ve periüretral bezlerin santral olarak patolojik büyümesine tekabül eder.

3.2.3. Prostatın Vasküler Dolaşımı

Sıklıkla prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, postvezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar ve en büyük dallar posteriorda lokalizedir. Sonra üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH'daki adenomun temel arterleridir.

Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler.

Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur. Plexus venosus vesicalis ve plexus venosus prostaticus yolu ile vena iliaca internaya dökülür (14).

Lenfatik dolaşım primer olarak obturator ve internal iliak nodlara olur. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir.

3.2.4. Prostatın İnnervasyonu

Prostatın pelvik pleksustan sağlanan sempatik ve parasempatik innervasyonu, kavernöz sinirler aracılığıyla olur. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanlara ulaşırlar. Parasempatik sinirler asinoslarda sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Otonom sinir sisteminin plexus hypogastricus adı verilen sinir ağından çıkan sinir dalları prostatın çevresinde plexus prostaticus meydana getirirler ve bu sinir ağından çıkan sinir dalları da prostatın içine girerek dağılırlar (14). Prostattan kalkan afferent nöronlar, pelvik plexus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar.

3.3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BPH, yaşlanan erkeklerde AÜSS'na neden olan patolojik bir durumdur. 1960'lı yılların başından itibaren yapılan yoğun araştırmalara rağmen, erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyolojisi ve sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu duruma örnek olarak, androjenler BPH oluşumu için gereklidir ancak bu kesin bir neden değildir. Daha önceki yıllarda sanıldığı gibi, BPH'nın klinik semptomlarının sadece kitlenin üretral direnci arttırmasına bağlı

olduğu açıklaması yetersizdir. Günümüzde AÜSS'nin önemli bir bölümünün yaşa bağımlı detrusör disfonksiyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Mesane çıkış obstrüksiyonunun kendisi de mesanede semptomlara neden olan bazı nöral değişikliklere yol açar. AÜSS'na neden olan hücrel patolojik süreç çok komplekstir. Bu kompleks durumun aydınlatılmasıyla, BPH'nın alt üriner sistem fonksiyonlarına olan zararlı etkileri önlenebilir ve başarılı tedavi alternatifleri geliştirilebilir.

3.3.1. İnsidans

BPH yaşlanma ile yakından ilişkili bir durumdur (15). Yaşamı tehdit edici olmamasına karşın, AÜSS şeklinde ortaya çıkan klinik görünüm hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır (2). 65 yaş üzerindeki erkeklerin %30 kadarında rahatsız edici AÜSS meydana gelebilir (16). Son 20 yıl içerisinde dünya çapında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yapılmış olmasına karşın, klinik BPH'nın görülme sıklığını belirlemek halen güçtür. BPH'nın standardize edilmiş bir klinik tanımının olmaması, uygun epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar da, BPH'nın değerlendirme yöntemleri olarak, değişik anketler ve bunların uygulanışı yönlerinden homojen değildir.

Histolojik olarak BPH 30 yaş altı erkeklerde görülmemiştir. Ancak insidans yaşla birlikte artmakta ve 9. dekatta histolojik örneklerin %88'inde BPH tespit edilmektedir (17). Palpabl prostat büyümesi 60'lı yaşlardaki erkeklerin %20'sinde, 80'li yaşlarda olanların ise yaklaşık %43'ünde saptanmıştır. Klinik BPH oldukça yaygındır. Baltimore yaşlanan erkek çalışmasında, 60 yaşlarındaki erkeklerin %60'ında değişik derecelerde klinik BPH olduğu bulunmuştur (18).

3.3.2. Etiyoloji

Yaşlanan erkekte AÜSS'nin sebeplerinden birisi olan BPH'ya bağlı semptomlar, doğru olmayarak "prostatizm" olarak tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretral alanlarında epitelyal ve stromal hücre sayısının artmasıyla karakterizedir. Sadece fetal gelişim döneminde görülen yeni epitelyal gland oluşumunun gözlemlenmesi, stromal hücrelerin embriyonik tekrar uyanma potansiyeli konseptini düşündürmektedir (19). Bu hiperplastik sürecin moleküler etiyojisi tam olarak belli değildir. Hücre sayısında artışın gözlemlenmesi, epitelyal ve stromal hücrelerin çoğalması ya da programlanmış hücre ölümünün bozulması sonucu oluşan hücresel birikimin sonucudur.

BPH'nın etiyojisi birçok etkene bağlıdır. Günümüzde klinik BPH'nın gelişimi ile ilgili elde edilmiş gerçek etmenler yalnızca yaş ve hormonal durumdur (20). Androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tek başına ya da birlikte hiperplastik sürecin etiyojisinde rol alırlar.

3.3.3. Patofizyoloji

BPH'nın patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Prostatik hiperplazi, mesane fonksiyonundaki kompensatuar değişikliklerle sonuçlanan üretral rezistansı arttırır. Bununla birlikte, artmış çıkış rezistansının varlığında normal mesane depolama fonksiyonunu sağlayabilmek için, artmış detrüsor basıncına ihtiyaç vardır. Obstrüksiyonun neden olduğu detrüsor fonksiyonundaki değişiklikler, mesane ve onun sinir sisteminde yaşa bağlı görülen değişikliklerle birleşince sık idrara çıkma, acil idrar hissi ve noktüri gibi BPH ile ilişkili en rahatsız edici şikayetler ortaya çıkar.

Mc Neal, BPH'nın ilk önce periüretral transizyonel zonda geliştiğini göstermiştir. Başlangıçta transizyonel zon nodülleri preprostatik sfinkterin içinde ya da hemen komşuluğunda olmalarına rağmen, hastalık ilerledikçe ve küçük nodüllerin sayısı arttıkça, transizyonel ve periüretral zonun hemen hemen bütün bölümlerinde görülebilir. Bununla birlikte transizyonel zon nodül gelişimi ile ilişkisiz olarak yaşın ilerlemesiyle de büyür.

İnsan prostatının en önemli özelliklerinden biri AÜSS'nin oluşmasında önemli role sahip olan prostatik kapsülün bulunmasıdır. Doğal olarak BPH gelişiminin olduğu bilinen diğer tek tür olan köpeklerde, prostat kapsülü olmadığı için üriner semptomlar ve mesane çıkım obstrüksiyonu semptomları nadiren görülür. Prostat kapsülü doku genişlemesinin oluşturduğu basıncı üretraya iletir ve üretral rezistansta artışa neden olur. Prostat hacmi obstrüksiyonun derecesi ile uyumlu değildir. Yani, dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm gibi diğer faktörler klinik semptomların oluşmasında prostat hacminden daha önemlidir.

3.3.4. Histoloji

BPH gerçek bir hiperplastik süreçtir. Histolojik çalışmalar hücre sayısındaki artışı göstermiştir. Başlangıçta periüretral nodüllerin büyük çoğunluğu tamamen stromal karakterdedir (21). Buna karşın erken dönemdeki transizyonel zon nodülleri, stroma miktarındaki rölatif azalma ile birlikte olabilen glandüler doku proliferasyonu gösterir. Bu tip yeni gland oluşumu embriyonik gelişim dışında oldukça nadir görülür. Bu proliferatif süreç dar bir alan içinde glandların sıkı paketler oluşturmaya yol açtığı gibi, içini döşeyen epitel boyunda artışa da sebep olur. Aynı zamanda epitelyal hücrelerde, hipertrofi de ortaya çıkar. Ayrıca transizyonel zon hacminde yaşla birlikte gözlenen artış, sadece nodüllerin

sayısındaki yükselmeye bağılı olmayıp, aynı zamanda toplam zon hacminin artışı ile de ilgilidir.

BPH gelişiminin ilk 20 yılı boyunca, hastalık esas olarak nodüllerin sayısında artış ile karakterize iken, daha sonra her bir yeni nodüldeki büyüme genellikle yavaştır (21). Daha sonra büyük nodüllerdeki belirgin artışın izlendiği, gelişimin ikinci fazı ortaya çıkar. Birinci fazda glandüler nodüller, stromal nodüllere göre daha büyük olma eğilimindedir. İkinci fazda her bir nodülün hacmi arttığında, glandüler nodüllerin hacmi belirgin bir şekilde daha baskındır.

Hiperplastik prostatta epitelyal-stromal hücre oranı ne olursa olsun, prostatik düz kaslar gland hacminde önemli bir yer tutar (22). Prostatik dokudaki pasif ve aktif güçler BPH patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. İnsan prostatında aktif düz kas tonusu, adrenerjik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. İnsan prostatında en fazla bulunan adreno reseptör alt tipinin alfa 1a olduğu, reseptör bağlanma çalışmaları ile açıkça gösterilmiştir (23). Alfa 1a reseptörleri prostat düz kaslarındaki aktif tansiyonda mediatör rol oynar.

BPH'daki klinik semptomların çoğu direkt çıkış obstrüksiyonundan ziyade, obstrüksiyonun yol açtığı mesane fonksiyonundaki değişikliklerle ilgilidir. Erkeklerin yaklaşık %35'inde cerrahi tedaviden sonra da işeme bozuklukları devam eder. Üretral obstrüksiyonla beraber mesanede, acil idrar hissi ve sık idrara çıkma ile birlikte olan detrüsr instabilitesi ya da azalmış kompliansa yol açan değişiklikler meydana gelir. Yine detrüsr kontraktilesinde azalma da gözlenir. Kontraktilite azalması idrar akışında azalma, idrar yaparken bekleme, kesik kesik idrar yapma ve rezidü idrar miktarında artış ile birlikte kendini gösterir.

30 yaşından genç erkeklerde BPH bulgusu olmadığı ve 80’li yaşlarda ise %88 gibi bir pik olduğu gözlenmiştir. Prevalans yaşamın 4. dekatında hızla artmakta ve 9. dekatta neredeyse %100’e ulaşmaktadır.

Prostat hacmi, güvenilirliği zayıf olarak değerlendirilse de, PRM ile tahmin edilebilir (24). Yapılan detaylı bilimsel araştırmalar için ise pahalı olmalarına rağmen TRUS ya da MRG ile yapılan ölçümler tercih edilmektedir. Prostat hacmini belirlemek için TRUS ile yapılan hacim ölçümlerinde, en geniş çapta kabul görmüş elipsoid hacim formülü kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda BPH ile sosyoekonomik durum, cinsel aktivite, alkol, sigara, hipertansiyon, diyet, şişmanlık, vücut kitle indeksi ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ve net bir ilişki ortaya konulamamıştır.

3.3.5. Hiperplazi

Bir organda hücre sayısı ve böylece organ büyüklüğü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Bir organda büyüme sadece hücre çoğalması ile olmaz, aynı zamanda hücre ölümünde azalma ile de olur. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyarmalarına rağmen, insan prostatında hücre çoğalmasının kanıtları henüz kesin değildir. BPH’nın erken dönemlerinde hızlı bir hücre çoğalması olmasına rağmen, hastalık oluşuktan sonra bu çoğalma dengede kalır ya da azalır. Androjenler prostatta hem normal hücre çoğalması ve değişimi için gereklidir, hem de aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmektedirler. Köpeklerde androjen ve östradiol kombinasyonu ile deneysel BPH oluşturulabilmektedir (25).

BPH bir “kök hücre” hastalığı gibi görülebilir. Tahminen normal prostattaki uyuyan kök hücreler nadiren bölünür, fakat bölünme olduğunda da DNA sentez ve çoğalmasına gidişte ikinci tip geçici hücre çoğalma kapasitesinde bir artış yapar ve

böylece prostattaki hücre sayısı korunur. Çoğalan hücreler son değişim safhasından geçip bir kez olgun hale geldikten sonra, programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce belirli bir yaşam ömrü vardır. Yaşlanma süreci bu matürasyon sürecinde bir blok oluşturarak, son değişim safhasına ulaşan hücre sayısını azaltır ve böylece toplam ölüm oranını düşürür. İnsan BPH spesmenlerinde yapılan bir çalışmada, büyük prostatlarda hücreyel duyarlılık markırı yüksek oranda bulunmuş ve bu hücrelerin birikiminin prostat büyümesi ile gelişiminde etiyolojik rol oynayabileceğı düşünölmüşür.

Hormonların kök hücre popölasyonu üzerindeki etkileri sadece ilerleyen yaşla ortaya çıkmaz, aynı zamanda embriyonik ve neonatal gelişimde de etkilidir. Prostat hacmi glandda bulunan potansiyel kök hücre sayısı ile orantılı olarak ifade edilebilir. Postnatal androjen etkisi ile oluşacak erken prostatik dokunun daha sonra gelişecek hormonal etkili prostatik büyümede kritik değeri vardır.

Androjenler BPH'ya neden olmamakla beraber, puberte ve yaşlanmadaki testiküler androjenlerin varlığı BPH gelişimi için gereklidir. Puberteden önce kastre edilen hastalar ya da androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir. Prostatik DHT ve androjen reseptörleri yaşlanma ile beraber yüksek kalırken, periferal testosteron seviyesi düşmektedir.

Prostatta nükleer membrana bağı olan 5 alfa redüktaz enzimi, testosteronu dokulardaki esas androjen olan DHT'a çevirir. Prostatik androjenin %90'ını oluşturan DHT, esas olarak testiküler androjenlerden oluşur. Adrenal androjenler prostatik androjenin %10'unu oluşturmalarına rağmen, bu hormon kaynağının BPH etyolojisindeki rolü fazla değildir. Hücre içerisinde testosteron ve DHT aynı androjen reseptör proteinine bağlanır. DHT testosterondan daha güçlü bir androjen olduğu için androjen reseptörüne olan affinitesi daha fazladır. DHT androjen

reseptörüne bağlandıktan sonra, bu reseptör kompleksi çekirdekteki DNA bağlanma bölgesine bağlanarak, androjen bağımlı transkripsiyonun artışına neden olur ve sonuçta protein sentezi stimüle edilir. Normal prostatik gelişim ve sekretuar fizyoloji için androjenlerin önemine rağmen, ne testosteron ne de DHT yaşlı insan prostatında büyümeye neden olan direkt mitojenik etkiye sahip değildir. Prostat diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilme yeteneğini sürdürür. Örneğin peniste puberte tamamlandıktan sonra androjen reseptör salınımı önemsiz değerlere kadar azalır.

Prostatik stromal ve epitelyal hücrelerin sofistike bir parakrin tipte bağlantıları vardır. Stromal hücre sekresyon proteini, epitelyal hücre değişimini regüle eder. Böylece BPH, normalde hücre çoğalmasını inhibe eden stromal komponentteki defekte bağılı olarak çoğalma için bir fren mekanizmasının kaybıyla oluşmaktadır.

Yine büyüme faktörleri ile steroid hormonlar arasındaki ilişki, hücre çoğalmasına karşı hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ya neden olmaktadır. Bu konumda en etkili büyüme faktörünün, temel fibroblastik büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir.

BPH'nın ailesel genetik komponenti olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Sanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BPH hastalarının birinci derecede erkek akrabalarının, kontrol grubunun birinci derece erkek akrabaları ile karşılaştırıldığında, BPH hastalarının akrabalarında cerrahi olarak tedavi edilmiş BPH için tehlike oranı güçlü bir ilişki göstermiştir (26). BPH nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiş 60 yaşından küçük erkeklerin %50'sinde hastalığın kalıtsal bir form olduğu düşünülmektedir.

3.3.6. Komplikasyonlar

BPH'lı hastalarda normal kişilere göre 8 kat daha fazla oranda mesane taşına rastlanır. BPH'lı hastalarda artmış rezidüel idrar miktarının, idrar yolu enfeksiyonlarının gelişmesine zemin hazırladığı tam olarak ispat edilememesine rağmen, artmış rezidüel idrarın enfeksiyona neden olduğu ağırlıklı olarak düşünülmektedir. BPH varlığında hemen her zaman başka bir sebep bulunmadan hematüri ve pıhtı teşekkülü görülebilir.

Yine BPH'nın uzun dönem etkilerine bağlı olarak, mesanede ilerlemiş trabekülasyon, detrüsor kas yetmezliği, sellül ve divertikül oluşumu gibi çeşitli değişiklikler görülebilmektedir. Bu bulgulara bağlı olarak, gecikmiş medikal ve cerrahi tedavi mesane fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak kaybına ve tedavi şansının kaçırılmasına yol açabilir.

BPH neticesinde mesane aşırı distansiyonuna sekonder olarak ya da tüm obstrüksiyonlu hastaların yaklaşık yarısında görülen detrüsor instabilitesi nedeniyle, bu hastalarda inkontinans izlenebilmektedir. İnkontinans aynı zamanda BPH nedeniyle yapılan cerrahi girişimin en çok korkulan komplikasyonudur. Akut üriner retansiyon BPH'da görülen en önemli komplikasyonlardan birisidir. Cerrahi girişim için güçlü endikasyonlardan sayılmaktadır. Bu durumun etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Prostat enfeksiyonu, mesane aşırı distansiyonu, aşırı sıvı alınması, alkol kullanımı, seksüel aktivite ve debilite suçlanan etkenlerdir.

Asemptomatik BPH'lı hastalarda mesane çıkış obstrüksiyonundan kaynaklanan, nadir olarak görülen renal yetmezlik ve azotemi görülebilmektedir.

BPH nedeniyle mortalite oranları ülke tabanlı geniş verilerle elde edilmiş ve 10/100.000'den daha az olarak tespit edilmiştir (27).

3.4. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri, dünya genelinde erkekler arasında görülen dördüncü en sık kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise prostat kanseri, erkeklerde kanser tanısı ve kanserle ilgili ölümlerde ikinci en sık nedendir. Bütün kanserler arasında prostat kanseri yaşla birlikte en hızlı artış gösteren kanser türüdür. Prostat kanserinin bazı türleri çok geç tespit edilip, tedavi edilmemiş ise öldürücü olabilirken, çoğu prostat kanseri hastaya çok zararlı olmayıp kontrol edilebilir. 50 yaşından önce tanı konulması nadirdir. Önümüzdeki 15 yılda en sık görülen kanser türünün, prostat kanseri olacağı tahmin edilmektedir.

3.4.1. *İnsidans*

2007 yılı içerisinde 200.000'den fazla erkek prostat kanseri tanısı alacaktır ve bu hastaların yaklaşık 29.000'i metastatik hastalık nedeniyle ölecektir (28). Prostat kanserinin histolojik yani latent formu 50 yaş üstü erkeklerin %30'unda, 80 yaş üstü erkeklerin %60-70'inde bulunurken, klinik formu yaklaşık her 6 Amerikalı erkekten birini etkiler. 1990'lı yıllardan itibaren yeni tarama testleri ve tedavideki iyileştirmeler, bu hastalığın tanı evresinde, insidansında ve mortalitesinde dramatik düzelmelere neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenli Amerikalı erkekler, prostat kanseri açısından en yüksek insidansa sahiptir. İnsidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. Bu değişkenlikte iki major neden olarak genetik ve çevre şartları sorumlu tutulmaktadır.

1980'li yılların ortalarından itibaren PSA tetkikinin uygulanmaya başlamasından sonra, prostat kanseri insidansında yıllar içinde belirgin artış izlenmiştir. İskandinav ülkeleri prostat kanseri bakımından özellikle yüksek tanı ve ölüm oranlarına sahiptir. Çin ve Japonya ise, dünyada en düşük prostat kanseri

insidansı ve mortalite oranına sahiptir. Afrikalıların klinik prostat kanseri gelişmesi bakımından genetik bir yatkınlığa sahip oldukları gözlenmektedir.

3.4.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserinin başlangıcına ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bazı prostat kanserlerinin kalıtsal olduğunu düşündüren, prostat kanserli aileler ortaya çıkmıştır. Steinberg ve arkadaşları , 691 prostat kanserli hastayı inceledikleri çalışmalarında, prostat kanserli hastaların birinci derece akrabalarının prostat kanseri gelişimi açısından, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek riske sahip olduğunu bulmuşlardır (29). Birinci dereceden iki ya da üç akrabası etkilenmiş bir erkek, prostat kanserine yakalanma açısından 5-11 kat artmış riske sahipken, birinci derecede bir tane prostat kanserli akrabası olan bir erkek 2 kat artmış riske sahiptir. Prostat kanserinin başlangıcı ve ilerlemesi androjenler tarafından etkilenir. Prostat tümörleri androjenlere aşırı derecede duyarlıdır ve medikal veya cerrahi kastrasyon sonrası geriler. Ancak halen androjen ve androjen metabolitlerinin prostat kanser riskine katkısının derecesi tartışmalıdır.

Prostat kanserinin yalnızca yaklaşık %10'nunun nadir görülen yüksek penetran genlerle geçiş gösterdiğine inanılmaktadır. Oysa daha çok sayıda ve sık bulunan daha düşük penetransa sahip genlerin, prostat kanseri gelişmesine katkıda bulunması daha olasıdır. Bu genler, diğer genlerle birlikte davranarak ya da bazı çevresel faktörlere hastanın cevabını etkileyerek prostat kanserinin gelişmesine zemin hazırlayabilirler.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) normal ve transforme prostat epiteli üzerinde hem mitojenik hem de antiapoptotik etkiye sahiptir (30). Bazı

veriler IGF-1'in prostat kanserinin başlamasında ve ilerlemesinde yer aldığını göstermektedir. En yüksek IGF düzeylerine sahip erkeklerde, düşük IGF seviyelerine sahip erkeklerle karşılaştırıldığında, prostat kanseri gelişme riskinin 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (31).

Uzun yıllardır yağ tüketiminin, prostat kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Prostat kanserinin mortalite oranları tüm dünyada ortalama yağ tüketimi ile sıkı korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda da, yüksek yağ içeren diyetin prostat kanseri hücrelerinin büyümesine neden olduğu gösterilmiştir (32).

Benzer şekilde yüksek kalsiyum tüketiminin de prostat kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Domateste yüksek oranda bulunan bir karotenoid olan likopenin, kanserde potansiyel bir negatif faktör olduğuna dair kanıtlar vardır. Topraklarında yüksek selenyum konsantrasyonu bulunan yerlerde prostat kanseri insidansında belirgin bir azalma tespit edilmiştir. E vitamini kullanımı ile de yine benzer bulgular elde edilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı ile prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki henüz tespit edilememiştir.

3.4.3. Prostat Tümörlerinin Patolojisi

Serum PSA'sının bulunması ve ince iğne biyopsi düzeneklerinin gelişmesi, prostat adenokarsinomu tanısı için yapılan iğne biyopsisi sayısını ciddi şekilde artırmıştır. Patolojik tabir olarak prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), yapı olarak benign karakterde prostatik asinüs ya da duktusları tanımlar. Kanserli prostatlarda büyüklük ve sayı olarak yüksek dereceli PIN odakları, normal prostatlardan çok daha fazla görülmektedir. Yüksek dereceli PIN de, tıpkı prostat adenokarsinomu odakları gibi periferik zonda daha fazla görülür. İğne biyopsilerinde yüksek dereceli PIN tespit edilme insidansı ortalama olarak %6 olarak tespit edilmiştir (33).

Sadece iğne biyopsisi ile tespit edilebilen non-palpabl tümörlerin %85'i periferik zon yerleşimlidir. Geriye kalan tümörler en çok transizyonel zonda bulunurlar. Prostat adenokarsinomu olgularının yaklaşık %80-90'ı multifokaldır. Sadece birkaç malign gland içeren, bu nedenle tanısı güç olup birkaç kez TRUS biyopsi gerektiren durumlar hiç az değildir. Ekstraprostatik yayılım çoğu adenokarsinomun lokalizasyonu ile uyumlu olarak, posterior ve posterolateralden olur. Sonraki lokal yayılım seminal veziküllere olabilir. Prostat karsinomunun en sık metastaz yaptığı organlar lenf düğümü, kemikler ve akciğerlerdir. Prostat karsinomlarının değerlendirilmesinde bazı derecelendirme sistemleri olmasına karşın, en yaygın kabul gören sistem Gleason dereceleme sistemidir. Bu sistemde, mikroskobun küçük büyütme alanında izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri temel alınarak dereceleme yapılır. Burada sitolojik özellikler derecelemede rol oynamazlar. Düşük dereceli adenokarsinom ile en çok karışan olgu, atipik adenomatöz hiperplazi (Adenozis) vakalarıdır. Atipik adenomatöz hiperplazi adenokarsinoma benzese de, tespit edilen hastalarda prostat adenokarsinomu gelişme riski diğer erkeklerden farklı değildir.

Prostat adenokarsinomunun nadir görülen alt tipleri mevcuttur. Bu alt tiplerden prostat müsinöz adenokarsinomu, biyolojik davranış olarak agresiftir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynıdır. Bu olguların %50'si, bilinen prostat adenokarsinom paternini de içerecek şekilde mikst tiptedir. Bu hastaların ortalama sağ kalım süresi 1 yıldan azdır. Prostat adenokarsinomlarının çok az bir kısmı duktuslardan kaynaklanır ve semptom verdiklerinde ileri evrede olup, agresif seyrederler. Yine prostatın primer skuamöz hücreli karsinomu nadirdir ve bu hastaların yaşam süreleri oldukça kısadır. Rabdomyosarkom prostatın en sık görülen mezenkimal tümörü olup, özellikle

çocukluk çağında görülür. Leiomyosarkomlar da yetişkinlerde prostatın en sık görülen mezenkimal sarkomudur (34). Prostatın mesaneyi tutmamış primer transizyonel hücreli karsinomu, tüm prostat kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur.

3.4.4. Tanı

Prostat kanserinin histolojik tanısı olguların büyük bir çoğunluğunda prostat iğne biyopsisi ile konulur. Prostat kanseri ileri evrelere gelmeden nadiren semptom verir. Bu nedenle, parmakla rektal muayenede anormal bir bulgunun saptanması ve/veya PSA değerinde yükseklik prostat kanseri olasılığını akla getirmelidir. Bunun sonucunda kesin ayırıcı tanı için prostat biyopsisi yapılmaktadır. Günümüzde TRUS eşliğinde sistematik prostat iğne biyopsisi, PRM ve PSA bulguları da göz önüne alınarak prostat kanseri tanısında kullanılan en geçerli metot olarak kabul görmektedir.

Prostat adenokanseri genellikle üretradan uzakta, glandın periferinde ortaya çıktığından, erken dönemde nadiren semptomlara neden olur. Prostat kanserinin üretra içine ya da mesane boynuna doğru büyümesi, obstrüktif ve irritatif işeme semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Prostat kanseri tanısı konulan hastaların büyük bir kısmına semptomlar nedeniyle değil, anormal PRM bulguları ya da yüksek serum PSA seviyeleri nedeniyle kanserden şüphelenilerek tanı konulmaktadır.

1980'lerin ortalarında anatomik radikal prostatektomi ve PSA testinin geliştirilmesinin prostat kanserini erken saptama fikrine ilgi çekmesiyle, prostat biyopsisi gerektiren hastaların sayısında dramatik bir artış meydana gelmiş ve TRUS ile TRUS eşliğinde prostat biyopsisi popülerite kazanmıştır. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PRM'si anormal olarak değerlendirilen ve yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde, PSA düzeyi nasıl olursa olsun kesin olarak

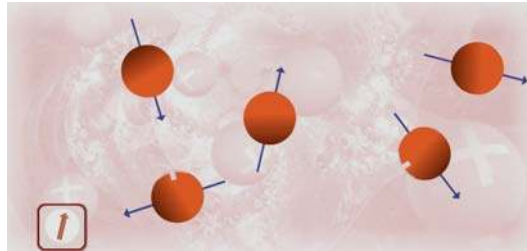
endikedir. Normal PRM’li ve yüksek PSA’lı erkeklerde de genellikle TRUS biyopsi uygulanmaktadır.

Prostat kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle anormal PRM bulgularına sahip tüm erkeklere PSA sonucuna bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25’i, prostat kanseri riski için sınır değer olarak kabul edilen 4 ng/dl değerinden daha düşük seviyede PSA değerine sahiptir.

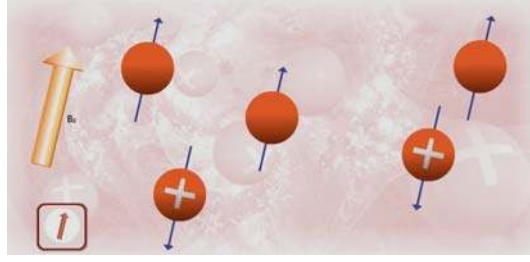
3.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

3.5.1. Genel Bakış

Bir MR görüntüsü oluşturulurken izlenen adımlar temel olarak şöyle sıralanabilir: İncelenecek doku içerisinde normalde rasgele sıralanmış protonlar (şekil-4), güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirildiklerinde bir düzen içerisine girerler (şekil-5). Protonların bir bölümü ana manyetik alana paralel, kalanlar ise antiparalel yerleşirler. Paralel yerleşmek daha az enerji gerektiren bir durum olduğundan, bu şekilde dizilen protonların sayısı antiparalel olanlara göre biraz daha fazladır.



Şekil-4: Normal doku içerisindeki rastgele sıralanan protonların dizilimi



Şekil-5: Güçlü manyetik alana yerleştirilen dokulardaki protonların, manyetik alana paralel ve antiparalel dizilimleri

Antiparalel ve paralel protonlar birbirlerinin manyetik alanlarını etkisizleştirirler. Ama paralel konumda olanlar sayıca biraz daha fazla oldukları için manyetik kuvvetleri etkisizleştirilemez. Böylece MR cihazının içine yerleştirilen hastanın, makinenin manyetik alanına longitudinal duran kendi manyetik alanı oluşur.

Daha sonra bu manyetizasyon radyofrekans (RF) darbesi kullanılarak değiştirilir. Protonlar eski hallerine dönerken RF sinyalleri yayarlar. Manyetik rezonans görüntülemeye dokular arasındaki kontrast farkı bu radyo sinyallerinin şiddetine bağlı olarak değişmektedir.

Protonların bulundukları yerler gradyan adı verilen ek manyetik alanlar kullanılarak belirlenir. Bu şekilde sinyalin doku içerisinde nereden kaynaklandığı saptanmış olur. Sinyal, Fourier transformasyonu adı verilen bir matematik süreç ile bilgisayarlar tarafından analiz edilir. Uzaysal olarak konumlandırılır ve görüntüye ulaşılmış olur.

3.5.2. Difüzyon Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, MR alanında en hızlı gelişme gösteren tekniktir (35). Difüzyon ölçümü ile MR görüntülemeyi birleştiren ve günümüzde difüzyon görüntüleme adı verilen bu yöntem ilk olarak 1980'li yıllarda sunulmuştur (36-38). Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans

görüntülemenin ilk önemli uygulaması 1990'lı yıllarda, inmeyi akut fazda saptadığının bulunmasıyla başlamıştır (39).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin temeli, moleküllerin kendi kinetik enerjisine bağlı gelişigüzel hareketlerine dayanır (40). Her molekülün yaptığı bu gelişigüzel harekete "Brownian" hareket denir ve substrat içinde gerçekleşir. Her bir molekülün hareketi gelişigüzel olduğundan tahmin edilemez ve Einstein yasasına göre modellenir. Bu yasa izotropik difüzyon gösteren yapılar için geçerlidir. Vücuttaki yapılar ise genellikle anizotropiktir ve bunlara en iyi örnek aksonlardır.

Bir sıvı içerisindeki molekül zaman içerisinde "rasgele" bir hareket sergiler ve bu hareket "Gaussian" dağılımı ile tarif edilebilir. Burada varyans ise $6Dt$ ile doğru orantılıdır. "D" difüzyon sabiti olarak bilinir. Bu formüle göre difüzyon mesafesi zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ve manyetik rezonansda voksel içi dephasing nedeni ile sinyal kaybına yol açar. Yani D büyüdükçe MR sinyali azalır. Böylece, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde, gradyent darbelerinin şiddeti artırıldıkça ya da süresi uzatıldıkça, sinyal kaybında artış gözlenmesi görüntülerin karakteristiğini ortaya çıkarmaktadır. Genellikle, gradyentlerin şiddeti değiştirilerek görüntülerde farklı miktarlarda difüzyon ağırlığı elde edilmektedir (35).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin oluşturulabilmesi için, spin-eko sekansı ile biçimlenen ve bilinen manyetik alan gradyent darbelerine ek olarak, 2 manyetik darbe uygulanmaktadır (41,42). Bu darbelerden birincisi, B gradyentinin etkisindeki moleküllerin çekirdek spinlerini defaze eder. Bu manyetik alan şiddetinin su içerisindeki hidrojen çekirdeği üzerine olan etkisi kısmen moleküllerin uzaysal konumlarına bağlıdır. 180 derecelik darbe uygulandıktan sonra ikinci manyetik darbe gradyenti uygulanır (40). Bu darbe, çekirdek spinlerini refaze eder ve eko

sinyali ortaya çıkar. Fakat defaze edici darbe esnasında, bir molekül bulunduğu yeri değiştirirse, refaze edici süreç tamamlanamaz ve sinyal kaybı ortaya çıkar. İşte difüzyon ağırlıklı görüntülerde görülen değişik sinyal intensiteleri bu temele dayanır (35). Su motilitesi fazla olan dokular voksel içi dephasing nedeni ile az olanlara göre daha fazla sinyal kaybına uğrarlar.

Su moleküllerinin küçük difüzyonlarının görüntülenmesi, manyetik rezonans görüntüleme teknolojisinde yeni gelişmelere neden olmaktadır (40). Araştırmacılar, beyin gibi yüksek bir düzen içerisinde bulunan organlarda su difüzyonunun kendine has özellikleri olduğunu göstermişlerdir (42-44). Bu organlarda, su bütün yönlerde eşit olarak difüzyon göstermemektedir ve buna anizotropik difüzyon adı verilmektedir. Örneğin beyindeki su molekülleri aksonal lifler boyunca difüzyon gösterir. Bu özelliğin kullanılması yoluyla, canlı organların uzaysal yapısı non-invaziv biçimde saptanabilir (35).

Su serbestçe difüzyon yaptığında ise bu olaya izotropik difüzyon adı verilir ve ölçülen ADC, uygulanan gradyentin yönünden ya da başka parametrelerden etkilenmez. İzotropik yapılardaki D değeri serbest suyun difüzyonunu belirler ama insan dokusundaki hücre membranları gibi doğal bariyerler serbest difüzyona izin vermezler. Canlı dokulardaki su molekülleri, genellikle dokuların içerdiği çok düzenli yapılar ve membranların varlığı nedeniyle her yönde serbestçe difüzyon gösteremez. Dolayısıyla, anizotropik olan bu yapılardan ADC ölçümü yapılırken dokudaki yapıların dizilimi göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Bir örnek verilecek olursa, beynin ADC haritalarından değerlendirme yapılırken, ölçümün yapıldığı alana göre yer yer daha kuvvetli parlaklık gösteren alanlar izlenmektedir. Bunun sebebi, beyinde su moleküllerinin difüzyonun anizotropik oluşudur (45).

Manyetik rezonans görüntüleme yapılırken birbirine dik olan ve bağımsız üç gradyent aracılığıyla herhangi bir yöndeki difüzyon ölçülebilir. Lokal hücresel yapının difüzyon yapan su molekülleri ile etkileşimi "anisotropic directionally dependent diffusion" görüntüsünün ortaya çıkmasına sebep olur.

Difüzyon ağırlıklı sekanslarda, kuvvetli MR gradyanları kullanılarak, su moleküllerinin difüzyonlarına bağlı olarak farklı intensitelerde sinyaller vermeleri sağlandığı anlaşılmıştır fakat her ne kadar difüzyon ağırlıklı görüntülerin yararları olsa da, intensiteler ya da kontrastlar her pikseldeki difüzyonun derecesini doğrudan yansıtmamaktadır. Bunun sebebi difüzyon ağırlıklı görüntülerin sadece difüzyonun derecesinden etkilenmemesi, ayrıca T2 ağırlığından ve proton dansitesinden de etkilenmesidir (35). Dolayısıyla, difüzyon ağırlıklı görüntülerden, T2 ağırlıklı görüntülerin çıkarılması "T2 shine through" etkisinin de ortadan kaldırılmasına neden olacaktır (40). Düzeltilmiş bu görüntü, daha sonra ADC haritalarının oluşturulmasında ve anizotropik yapılardaki difüzyon ölçümlerinin başka etkenlerden etkilenmeden yapılmasında kullanılır. Her pikselden hesaplanan difüzyon sabitleri, daha sonra bir araya getirilerek, görünür difüzyon katsayısı (ADC) adı verilen haritanın ortaya çıkarılmasında kullanılmaktadır (35).

Su difüzyonunun miktarını ölçmek için, sinyal azalmasının derecesini hesaplamak, görüntülerin sinyal intensitesinden daha fazla önem taşımaktadır. Bu yüzden biyolojik dokular için yukarıda da anlatılan ADC değerlerini hesaplamak söz konusu olur. Böylece çeşitli dokuların in vivo yapısal bütünlükleri difüzyon ağırlıklı görüntüler ile ölçülebilir. Ölçümler ADC haritalama ile sayısal olarak belirlenebilir.

Difüzyon görüntülemenin önemli parametrelerinden biri de "b" değeridir. Bu "b" değeri gradyan güçlerinin ve seçilen sürelerin tüm etkilerini özetler ve sekansın

difüzyon etkisine ne kadar hassas olduğunu belirler. Örneğin T2 ağırlıklı normal bir sekansın b değeri sıfır olacaktır. Değişik b değerleriyle yapılan çekimler ile (örneğin; b0 ve b1000) dokuların ADC'leri ölçülüp, ADC haritaları çıkarılabilir. Bu haritalarda difüzyonu kısıtlanan bölgeler düşük sinyal sahaları olarak izlenirler (46). Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilirken, fizyolojik hareketler su moleküllerinin difüzyondan doğan hareketlerine göre çok daha ağırlıklı olacağından, hızlı ya da ultra-hızlı (EPI) sekanslar kullanılır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler sayesinde iskemi ve ödem, diğer yöntemlerden daha önce tespit edebilir (40).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Grubu

Ocak 2007 ile Haziran 2007 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Üroloji polikliniğine AÜSS nedeniyle ya da rutin ürolojik kontrol amacıyla başvuran hastalardan, yapılan PRM ve serum PSA konsantrasyonu ölçümü neticesinde prostat kanseri açısından riskli bulgular saptandığı için TRUS eşliğinde prostat biyopsisi önerilip, bu biyopsi sonucunda patolojik değerlendirmesi yapılmış olan hastalar, patolojik tanılarına göre ayrılarak Üroloji Bölümü'nde çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılacak çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Tarih: 26-04-2007, Sayı: 4)

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi sonucunda patolojik değerlendirme ile prostat adenokarsinomu tanısı konmuş olan 20 hasta prostat kanserli hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilirken, yine patolojik değerlendirme sonucunda benign prostat hiperplazisi tanısı konmuş olan 20 hasta da BPH'lı hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hasta grupları oluşturulurken herhangi bir özel yaş grubu profili seçimi göz önünde tutulmamıştır. Oluşturulan her iki hasta grubunda da ek tıbbi patolojiler dikkate alınmadan, hasta seçimi rasgele olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce, TRUS eşliğinde rutin sistematik altı kadran prostat biyopsisi uygulanmıştı.

Prostat kanserli hasta grubu ve BPH'lı hasta grubundaki hastalar çalışmaya alınmadan önce uygulanacak işlemler hakkında detaylı bir şekilde sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildikten sonra, bu hastaların tümünden gerçekleştirilecek MR görüntülemesi için imzalı izinleri alındı.

4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılmak isteyen hastaların prostata yönelik difüzyon MR görüntüleme işlemleri, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Radyoloji Bölümü manyetik rezonans biriminde gerçekleştirildi. Çalışma, 1.5T GE Signa Hispeed Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda; kullanılan koile göre baş kısmı magnete yakın olacak şekilde incelemeye alındı. Hastalar; prostat lojları 4 kanallı Torso-PA koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. Tetkik esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara bilgi verildi. Tetkik esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu. Manyetik rezonans incelenmesine alınması kontrendike olan hastalar çalışma dışında tutularak, manyetik rezonans görüntülemesi için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri alınmadan önce, biyopsi sonrası hemoraji ve inflamasyonun görüntüleme ile elde edilecek ADC değerlerine yapabileceği yanıltıcı etkileri minimize etmek için, görüntüleme esnasında hastalara yapılan prostat biyopsisinin üzerinden en az 1 ay süre geçmiş olduğu belirlendikten sonra görüntüleme işlemi gerçekleştirildi (47). Görüntüleme öncesinde açlık ya da su içmeme gibi herhangi bir hazırlık yapılmadı.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, hasta prostatlarından aksiyal düzlemde, difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı. Görüntüler alınmadan önce hastayla kulaklık aracılığı ile iletişim kurularak, hasta ile temasta kalındı. Bu işlemlerin ardından görüntüler alınmaya başlandı. Tetkik, her bir hasta prostatı için her biri 15 saniye olmak üzere, toplam 30 saniye sürdü.

Her hastadan sırasıyla, b600 ve b1000 değerleriyle toplam 2 adet aksiyal difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntü (EPI) alındı. Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

Matriks: 128x128, NEX: 1.0, FOV: 30, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, TR: 8000, TE: Minimum.

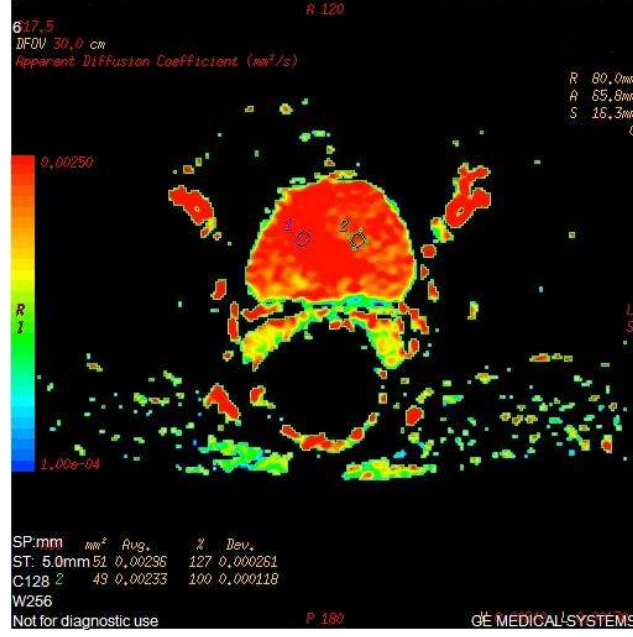
4.3. Görüntü Analizi

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda işlendikten sonra, her hasta prostatı için renkli ADC haritaları çıkarıldı. ADC değerleri mm^2/sn olarak prostat kanserli hasta grubu ve BPH'lı hasta grubunda ayrı ayrı ölçüldü. ADC değerleri birçok noktadan, dairesel inceleme alanı (ROI=region of interest) ile ölçülüp, bunların ortalaması esas değer olarak kabul edildi. ROI için 10 mm^2 'lik değer baz kabul edilerek, bu değer üzerinden ölçümler yapıldı.

ADC değerlerini belirlemek için prostat kanserli hasta grubunda dairesel inceleme alanı, her hastanın prostat biyopsisi sonucunda adenokarsinom belirlenen, prostatın anatomik lokalizasyon odağına göre yerleştirildi. Dolayısıyla adenokarsinom odakları, prostat kanseri tanısı almış her bir hasta için farklı lokalizasyondaydı. Her hasta için prostat biyopsisinde belirlenen adenokarsinom odaklarının olduğu prostat alanlarında, birçok noktadan 10 mm^2 'lik ROI ile ölçüm yapılarak, ölçülen bu değerlerin ortalaması esas değer olarak alınmıştır. Bu şekilde prostat kanserli hasta grubunda biyopsi verilerinden haberdar olarak ADC değerleri belirlenmiş oldu.

BPH'lı hasta grubunda ise, prostat biyopsileri neticesinde herhangi bir malign paterne rastlanmadığı için, ADC değerlerini belirlemek için tamamen rastlantısal olarak ve herhangi bir prosedür dikkate alınmadan, prostat kanserli hasta grubundaki çeşitli anatomik prostat alanlarına benzer bölgelerden ölçümler

yapılmıştır. Standardizasyon açısından BPH'lı hasta grubunda da 10 mm²'lik ROI yerleştirilerek ölçümler birçok noktadan yapılmış ve ölçülen bu değerlerin ortalaması esas değer olarak alınmıştır (Şekil-6).



Şekil-6: BPH'lı bir hastanın b600 değeri ile alınmış prostat kesitinde, ADC değeri ölçümü için ROI yerleştirme işlemi.

Her iki hasta grubunda da belirlenen prostat bölgelerindeki ADC hesaplamaları iki farklı b değeri için (b600 ve b1000) ayrı ayrı olacak biçimde gerçekleştirilmiştir. Ancak yapılan ADC hesaplamasında, hem b600 hem de b1000 değeri için her bir hastanın prostatında belirlenen aynı lokalizasyonlardan ölçüm yapılmıştır.

4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan bütün değerler ortalama ve standart hata olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13.0 for Windows programı kullanıldı. BPH'lı ve prostat kanserli hasta grupları için, oluşturulan ADC haritalarında b600 ve b1000 değeri için elde edilen ADC verileri, hasta yaş ve serum total PSA değerleri istatistiksel değerlendirmeye tabi tutuldu ve bu değerlendirme için Student's t testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen gruplardan BPH'lı hasta grubunu oluşturan hastaların yaşları 53 ile 72 yaş arasında (ortalama yaş = $61 \pm 5,9$) değişmekteydi. Yine bu gruptaki hastaların serum total PSA konsantrasyonları 4,9 ng/dl ile 22,4 ng/dl düzeyleri arasında (ortalama serum total PSA = $10,9 \pm 4,5$ ng/dl) tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastaların yaş ve serum total PSA konsantrasyonları tablo-1 ve şekil-7'de gösterilmiştir.

Prostat kanserli hasta grubunu oluşturan hastaların yaşları 54 ile 85 yaş arasında (ortalama yaş = $69 \pm 7,6$) değişmekteydi. Bu gruptaki hastaların serum total PSA konsantrasyonları 8 ng/dl ile 178 ng/dl düzeyleri arasında (ortalama serum total PSA = $53,7 \pm 41,8$ ng/dl) tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastaların yaş ve serum total PSA konsantrasyonları tablo-2 ve şekil-7'de gösterilmiştir.

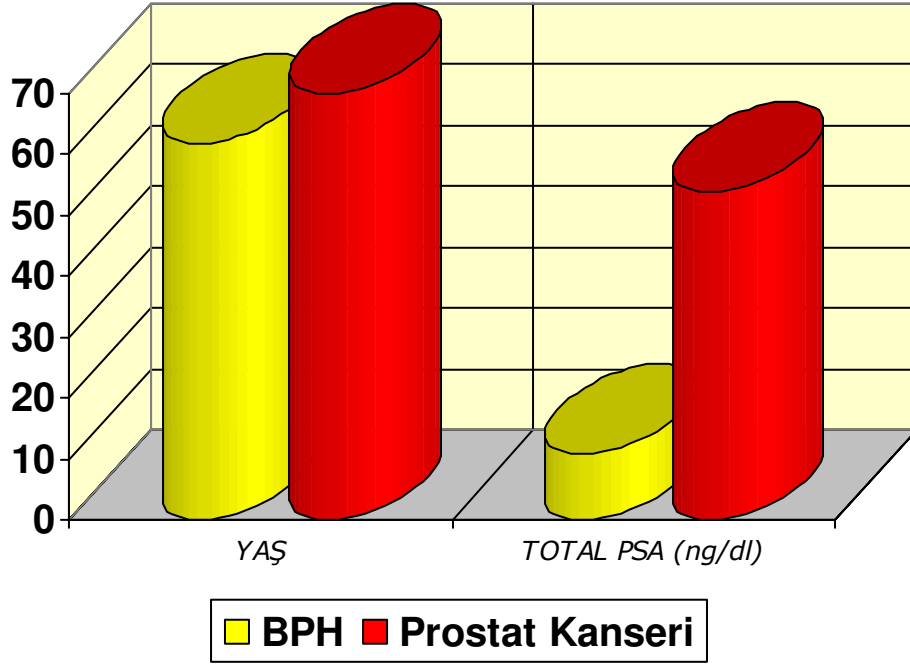
BPH'lı ve prostat kanserli hasta grupları arasında yaş ve serum total PSA konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Belirlenen bu anlamlı fark, prostat kanseri hastalığının doğal seyri ile uyumludur. Prostat kanseri ile ilgili olarak yukarıda belirtilen bilgilerde de anlatıldığı üzere, prostat kanseri bir ileri yaş hastalığıdır. Aynı zamanda prostat kanserli hastalarda, normal erkek ve BPH'lı hastalara oranla belirgin bir serum total PSA seviyesi artışı izlenmektedir. Prostat kanserli grupta bulunan hastaların yapılmış olan prostat biyopsileri sonucunda, 6 hastada sadece sağ periferik zonda, 5 hastada sadece sol periferik zonda, 3 hastada hem sağ hem de sol periferik zonda, 2 hastada sol santral ve sol periferik zonda, 1 hastada sağ santral ve sağ periferik zonda, 1 hastada sol santral, sol periferik ve sağ periferik zonda, 1 hastada sağ santral ve sol periferik zonda, 1 hastada yaygın olarak tüm loblarda malign tümör odağı saptanmıştır.

Tablo-1: BPH'lı hasta grubunun yaş ve serum total PSA düzeyleri

BPH'LI HASTA GRUBU	YAŞ	TOTAL PSA (ng/dl)
1	57	5,8
2	70	4,9
3	55	12,7
4	59	8
5	64	8,3
6	60	15,9
7	53	18
8	65	11,5
9	66	22,4
10	54	9,9
11	72	9,5
12	68	13,2
13	54	6,3
14	58	8,1
15	63	7,6
16	67	9,8
17	71	13,1
18	62	11,2
19	56	6,8
20	61	16,2

Tablo-2: Prostat kanserli hasta grubunun yaş ve serum total PSA düzeyleri

PROSTAT KANSERLİ HASTA GRUBU	YAŞ	TOTAL PSA (ng/dl)
1	85	52
2	78	55
3	72	100
4	70	8
5	75	56
6	54	9,5
7	64	178
8	75	73
9	56	10,7
10	74	100
11	73	27
12	72	26,7
13	60	18
14	66	68,7
15	68	76,9
16	63	35
17	78	44,6
18	72	12,6
19	67	33,1
20	72	89,8

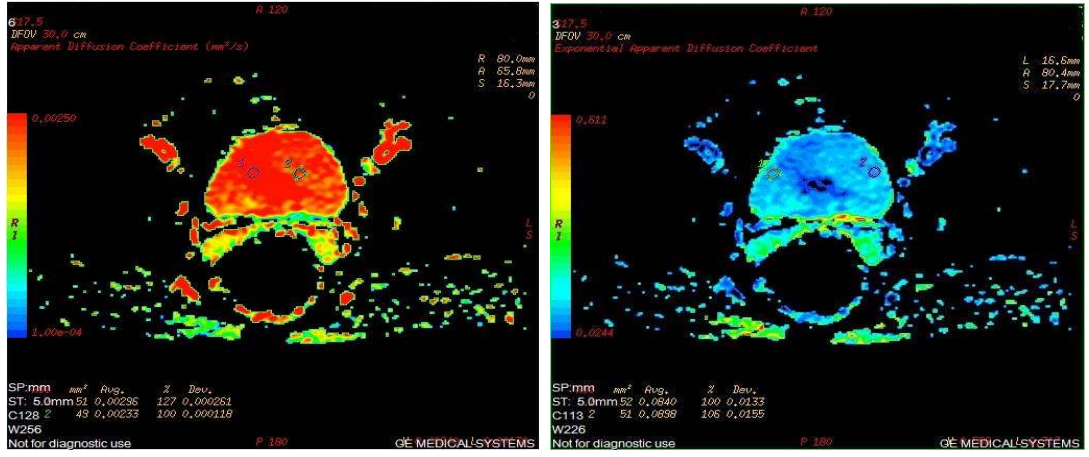


Şekil-7: BPH ve Prostat Kanserli hasta gruplarının yaşları ve ortalama serum total PSA düzeyleri

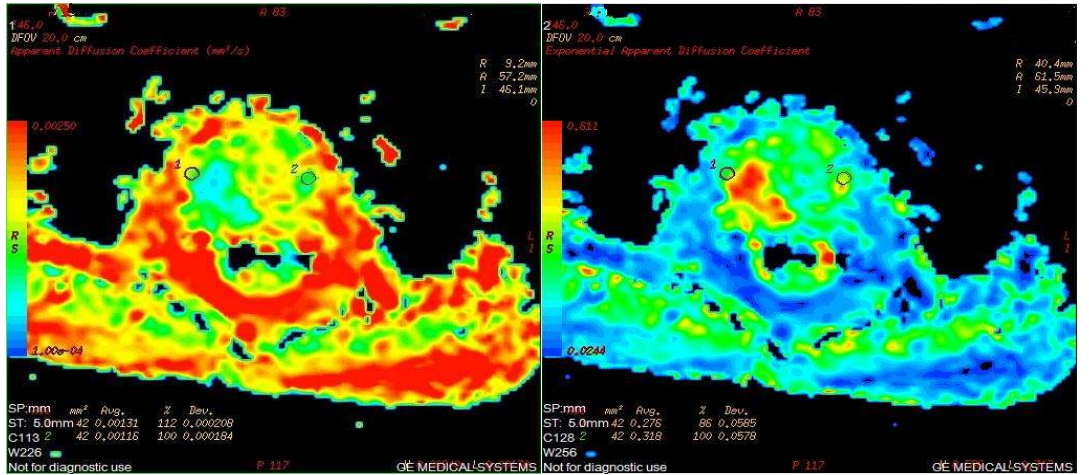
Prostat kanserli hasta grubunda, prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MRG sonucunda yapılan ADC ölçümleri, yukarıda belirtilen prostat biyopsileri sonucunda belirlenen prostat lokalizasyonları dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hem BPH'lı hem de prostat kanserli prostatlarda b değerinde artış oldukça, difüzyon ağırlıklı görüntülerde prostat sinyallerinde belirgin düşüş izlenmiştir. Dolayısıyla, b600 değeri ile alınan kesitlerde b1000 değeri ile alınan kesitlere kıyasla difüzyon ağırlıklı görüntülerde, hem BPH'lı hasta grubunda hem de prostat kanserli hasta grubunda prostat sinyallerinde azalma gözlenmiştir.

Difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülerden ADC haritaları oluşturulduğunda; b değeri arttıkça, hem BPH'lı hastaların hem de prostat kanserli hastaların prostatlarında, düşen ADC katsayılarına bağlı olarak renk değişimi olduğu gözlemlendi. (Şekil-8,9)

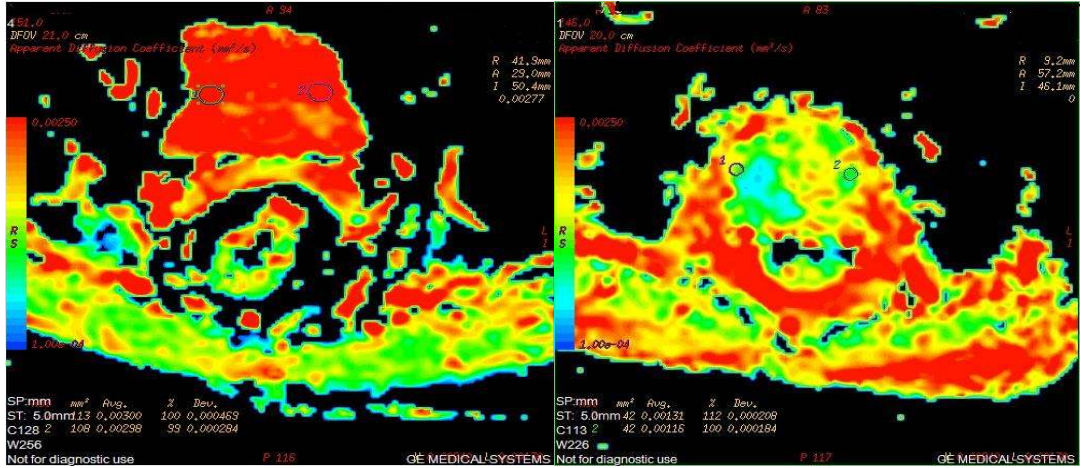


Şekil-8: BPH'lı prostatta b değeri arttıkça ADC katsayısı düşmektedir. Soldaki kesit b600 değeriyle alınmış olup, sağdaki kesit b1000 değeriyle alınmıştır. Görüntülerdeki renk skalası göz önünde bulundurulduğunda, kırmızı renk yüksek ADC değerlerini ifade ederken, mavi-yeşil renk azalmış ADC değerlerini ifade etmektedir.



Şekil-9: Kanserli prostatta da BPH'lı prostata benzer şekilde, b değeri arttıkça ADC katsayısının düştüğü görülmektedir. Soldaki kesit b600, sağdaki kesit b1000 değeriyle alınmıştır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen ADC haritalarında, Prostat kanserli hastaların prostatlarında, BPH'lı hastaların prostatına oranla daha düşük ADC değerleriyle uyumlu olan renklenmenin olduğu gözlemlendi (Şekil-10).



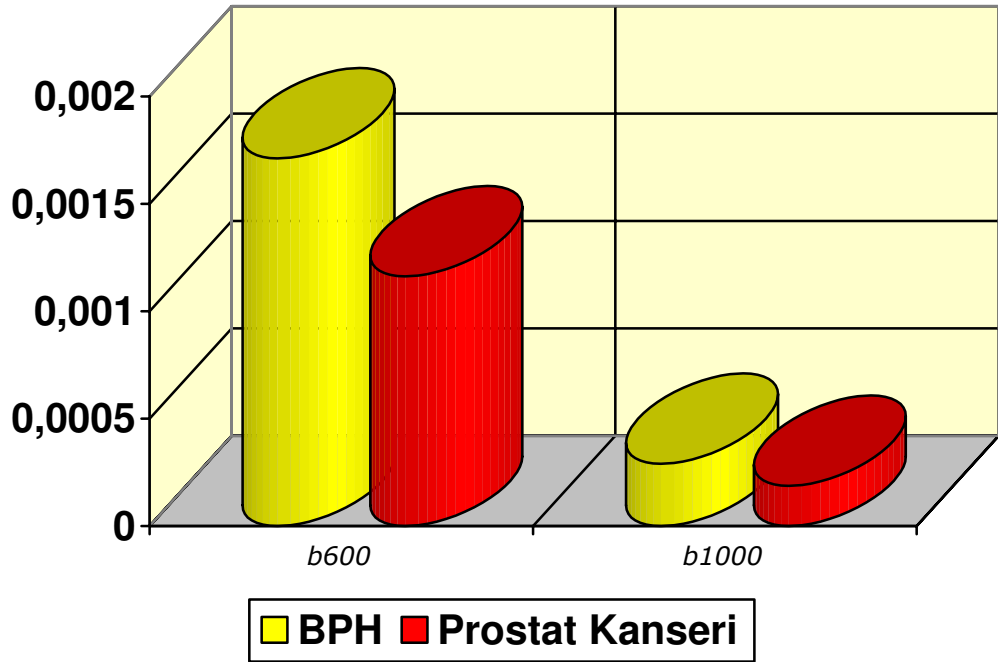
Şekil-10: b600 değeriyle alınan difüzyon görüntülerinden elde edilen renkli ADC haritaları. Solda BPH'lı bir hastanın ve sağda prostat kanserli bir hastanın prostatı izlenmektedir. Yeşil renkli alanlar kısıtlanmış difüzyonun ve düşük ADC değerlerinin göstergesi olup, sarı ve kırmızı alanlar daha yüksek ADC değerlerini işaret etmektedir. Prostat kanserli hastanın prostatında belirgin difüzyon kısıtlanması dikkati çekmektedir.

BPH'lı ve prostat kanserli hasta gruplarının difüzyon ağırlıklı görüntülerinden elde edilen ADC haritalarında, b600 ve b1000 değerlerinde yapılan ölçümlerde elde edilen değerler, her iki hasta grubu için ayrı ayrı olarak tablo-3 ve tablo-4'te detaylı bir şekilde verilmiştir.

Hazırlanan ADC haritalarında yapılan ölçümlerde, b600 için BPH'lı hasta grubunun prostatlarından elde edilen ortalama ADC değeri $1,71 \times 10^{-3} \pm 1,96 \times 10^{-4}$ mm²/sn olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde, prostat kanserli hasta grubu prostatlarında b600 için elde edilen ortalama ADC değeri $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,66 \times 10^{-4}$ mm²/sn olarak tespit edilmiştir. BPH'lı ve prostat kanserli hasta gruplarından b600

değeri için elde edilen ADC değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Benzer şekilde hazırlanan ADC haritalarında yapılan ölçümlerde, b1000 için BPH'lı hasta grubunun prostatlarından elde edilen ortalama ADC değeri $2,90 \times 10^{-4} \pm 1,58 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak tespit edilmiştir. Prostat kanserli hasta grubu prostatlarında b1000 için elde edilen ortalama ADC değeri $1,87 \times 10^{-4} \pm 2,09 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak tespit edilmiştir. BPH'lı ve prostat kanserli hasta gruplarından b1000 değeri için elde edilen ADC değerleri karşılaştırıldığında, b600 değerinde olduğu gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). İki hasta grubunun b600 ve b1000 değeri için ortalama ADC verileri grafik olarak şekil-11'de gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, prostat kanserli hasta grubunda, BPH'lı hasta grubuna kıyasla hem b600 hem de b1000 değeri için, prostat ADC değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.



Şekil-11: BPH'lı ve prostat kanserli hastalarda, b600 ve b1000 değerleri için ortalama ADC verileri.

Tablo-3: BPH'lı hasta grubunda b600 ve b1000 için prostat ADC değerleri

BPH'LI HASTA	b 600	b 1000
1	$1,68 \times 10^{-3}$	$2,72 \times 10^{-4}$
2	$1,47 \times 10^{-3}$	$2,67 \times 10^{-4}$
3	$1,89 \times 10^{-3}$	$2,92 \times 10^{-4}$
4	$1,94 \times 10^{-3}$	$3,24 \times 10^{-4}$
5	$1,86 \times 10^{-3}$	$2,84 \times 10^{-4}$
6	$2,11 \times 10^{-3}$	$2,96 \times 10^{-4}$
7	$1,55 \times 10^{-3}$	$2,79 \times 10^{-4}$
8	$1,73 \times 10^{-3}$	$2,96 \times 10^{-4}$
9	$1,62 \times 10^{-3}$	$3,09 \times 10^{-4}$
10	$1,51 \times 10^{-3}$	$3,15 \times 10^{-4}$
11	$2,02 \times 10^{-3}$	$2,87 \times 10^{-4}$
12	$1,44 \times 10^{-3}$	$2,65 \times 10^{-4}$
13	$1,53 \times 10^{-3}$	$2,89 \times 10^{-4}$
14	$1,68 \times 10^{-3}$	$2,93 \times 10^{-4}$
15	$1,65 \times 10^{-3}$	$3,02 \times 10^{-4}$
16	$1,77 \times 10^{-3}$	$2,72 \times 10^{-4}$
17	$1,79 \times 10^{-3}$	$2,95 \times 10^{-4}$
18	$1,43 \times 10^{-3}$	$2,86 \times 10^{-4}$
19	$1,90 \times 10^{-3}$	$2,77 \times 10^{-4}$
20	$1,67 \times 10^{-3}$	$3,05 \times 10^{-4}$

Tablo-4: Prostat kanserli hasta grubunda b600 ve b1000 için prostat ADC değerleri

PROSTAT KANSERLİ HASTA	b 600	b 1000
1	$1,15 \times 10^{-3}$	$2,24 \times 10^{-4}$
2	$1,30 \times 10^{-3}$	$1,74 \times 10^{-4}$
3	$1,13 \times 10^{-3}$	$2,09 \times 10^{-4}$
4	$1,10 \times 10^{-3}$	$2,03 \times 10^{-4}$
5	$1,17 \times 10^{-3}$	$2,20 \times 10^{-4}$
6	$1,22 \times 10^{-3}$	$1,77 \times 10^{-4}$
7	$1,27 \times 10^{-3}$	$2,03 \times 10^{-4}$
8	$1,18 \times 10^{-3}$	$1,98 \times 10^{-4}$
9	$1,15 \times 10^{-3}$	$1,94 \times 10^{-4}$
10	$1,18 \times 10^{-3}$	$2,21 \times 10^{-4}$
11	$1,24 \times 10^{-3}$	$1,70 \times 10^{-4}$
12	$1,11 \times 10^{-3}$	$1,86 \times 10^{-4}$
13	$1,06 \times 10^{-3}$	$1,68 \times 10^{-4}$
14	$1,10 \times 10^{-3}$	$1,75 \times 10^{-4}$
15	$1,22 \times 10^{-3}$	$1,92 \times 10^{-4}$
16	$1,12 \times 10^{-3}$	$1,65 \times 10^{-4}$
17	$1,09 \times 10^{-3}$	$1,58 \times 10^{-4}$
18	$1,07 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-4}$
19	$1,19 \times 10^{-3}$	$1,78 \times 10^{-4}$
20	$1,21 \times 10^{-3}$	$1,82 \times 10^{-4}$

6. TARTIŞMA

Prostat kanseri esas olarak yaşlı erkeklerin hastalığıdır. Yeni prostat kanseri tanısı konulmuş erkeklerin %75'i, 65 yaş üzerindedir. Ancak 1970'lerden bugüne 50-59 yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansı belirgin bir şekilde artmıştır. Bu artma eğilimi tarama çalışmalarının neticesinde oluşmuştur. Böylece yeni prostat kanserine daha erken yaşta tanı konulur hale gelmiştir. Bu şekilde prostat kanseri giderek orta yaş hastalığı olmaya başlamıştır. Bu tarama çalışmaları neticesinde, prostat kanserine erken yaşlarda tanı konulduğu gibi, yine erkeklerin önemli bir hastalığı olan BPH ile de ayırıcı tanısı çok daha kolay yapılmaktadır.

Prostat kanseri insidansındaki dramatik değişikliklere ek olarak, tanı zamanındaki prostat kanseri evresinde de bir değişiklik olmuştur. PSA'nın uygulamaya girmesinden bugüne, bölgesel hastalığın insidansı artarken, metastatik hastalığın insidansı azalmıştır (48). Bu değişikliklere bağlı olarak, klinik lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi ile tedavi şansı yakalayan erkeklerin yüzdesi de artmıştır (49). Tüm bu veriler prostat kanseri taramasının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır ve prostat kanseri taramasının, tanı anındaki yaş ve evrede bir kaymaya neden olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara paralel olarak yapılan son araştırmalarda, prostat kanseri için yeni tarama yöntemleri bulmaya yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Prostat kanseri mortalitesi Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda azalma gösterirken, Avrupa'nın bazı bölgelerinde mortalite oranı aynı seviyede kalmıştır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prostat kanseri mortalite oranındaki bariz azalmaya paralel olarak, dünya genelinde de mortalite oranında azalma eğilimi izlenmektedir. Bu mortalite oranındaki azalmada en etkili faktörün,

agresif tarama ve tedavi yöntemlerinin olduğu düşünülmektedir. Hankey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prostat kanseri insidansındaki azalmaların ve hastalığın büyük çoğunluğunun geç evre hastalık olmaktan çıkıp, erken evre hastalık haline gelmesinde prostat kanseri taramasının katkılarının olduğu sonucuna varılmıştır (49). Ancak prostat kanseri taramasının, prostat kanseri mortalite oranındaki azalmaya doğrudan etkili olup olmadığı açık değildir (50). Yine de pek çok yazar, agresif tarama ve tedavinin, prostat kanseri mortalitesindeki azalmadan sorumlu olduğu konusunda görüş birliği içinde bulunmaktadır.

Prostat kanserine bağlı mortalite oranını, erken tanı ve tedavi ile azaltmak için son yıllarda prostat kanseri taraması büyük önem kazanmıştır. Günümüzde bu taramada asemptomatik erkeklerde PRM ve PSA düzeyi ölçümü genel olarak kabul görmüştür.

PSA'nın rutin kullanımı, PRM ile karşılaştırıldığında prostat kanserinin tanısını artırmış, PRM'nin prediktif değerini iyileştirmiş ve organa sınırlı olup, boyut ve derece bakımından önemli prostat kanserinin tanısını yükseltmiştir. Klinik tarama uygulanmış ya da uygulanmamış erkeklerde, prostat kanseri tanımlama metotlarının değerlendirilmesi ile PSA'nın kanser için en yüksek pozitif prediktif değere sahip test olduğu ortaya konulmuştur. Böylece PSA bu açıdan bakıldığında, anormal PRM bulgusu ve TRUS ile karşılaştırıldığında, prostat kanseri tanısında belirgin üstündür. Fakat, prostatında herhangi bir patoloji olan erkeklerin tümünde yüksek PSA değerlerine rastlanmaz. Ayrıca PSA yükselmeleri prostat kanseri için spesifik değildir. Yine prostat kanserli hastaların %25'inin PSA değeri eşik değer olarak kabul edilen 4 ng/dl'den daha düşüktür. Prostat kanseri için en yüksek pozitif prediktif değere sahip olmasına rağmen, PSA tetkikinin de yukarıda anlatılan yetersiz kaldığı tanı alanları mevcuttur.

Hem taranmış hem de taranmamış popülasyonda PRM, prostat kanserinin %23 ile 45'inin tanısını koymada yardımcı olmaz. Bu hastalara ya PSA seviyeleri yüksek olduğu ya da TRUS bulguları anormal olduğu için biyopsi yapılır ve prostat kanseri tanısı konulur (51). Ayrıca taramayla ya da taramasız yalnızca PRM ile tanısı konulmuş prostat kanserlerinin %50'den fazlası patolojik olarak ileri evre kanser tipindedir. PRM deneyimli kişilerin yapması halinde yararlı bilgiler sağlamasına rağmen, kanserlerin büyük bir çoğunluğu kolayca atlanır. PRM ile yakalanan kanserler de etkili tedaviden en az yararlanma olasılığına sahip kanserlerdir.

TRUS tek başına prostat kanseri için bir tarama yöntemi olarak öne sürülmüş olsa da, fiyatı, sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü, düşük prediktif değeri nedeniyle tarama yöntemi olarak çok fazla ilgi görmemiştir. TRUS biyopsilerde yanlış negatiflik oranı oldukça yüksektir (52). TRUS'un prostat kanseri tanısındaki sınırlılığı, TRUS'ta belirlenen pek çok hipoeoik lezyondan kanser tespit edilememesinden ve 1 cm'den daha büyük çapta palpasyon ile ele gelmeyen kanserlerin %50'sinin ultrasound ile tespit edilememesi nedeniyle kaynaklanır. Ayrıca TRUS lokalize erken prostat kanseri için doğru bir metot değildir. TRUS'un prostat kanseri taramasındaki rolü ancak, kanser bulundurma riski yüksek olan bir erkekte, prostat dokusunun doğru olarak geniş saha örneklemesini sağlamaktır.

PRM bulguları ve PSA düzeyi ışığında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile prostat kanserine yönelik tarama yapılması da halen tartışmalı bir konudur (53). Yine de otörler arasındaki ağırlıklı görüş, prostat kanserine yönelik taramanın, prostat kanseri insidans ve mortalitesinde azalma sağlayacağı yönünde olduğundan, buna paralel olarak araştırmacılar prostat kanserine erken tanı koymak için tanıya yardımcı olacak yeni tarama enstrümanları için yoğun çalışmalar yapmaktadırlar.

Günümüzde kabul edilen fikir birliği, asemptomatik erkeklerde prostat kanserini erken tanıma gayretlerinin 50 yaşında başlatılması gerektiğidir. 10 yıldan daha fazla yaşama şansı olan erkekler bu çabanın hedef kitlesi olmalıdır.

Halen prostat kanseri tanısında altın standart olarak kabul edilmiş olan, serum total PSA seviyeleri ve PRM bulguları kılavuzluğunda TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin çeşitli eksik yönleri vardır. Bu teknikte hedeflenmiş biyopsi yerine, randomize biyopsi yöntemi kullanılmaktadır. Bu randomize yöntem nedeniyle birçok dezavantaj ortaya çıkmaktadır. Bu duruma şu örnekler verilebilir; normal prostat dokusundan gereksiz şekilde örnekleme yapılmasıyla komplikasyon riskinde artış, kanser odağının atlanması, biyopsi sonucu negatif çıktığı halde yüksek serum total PSA düzeyleri sebat eden hastaların tekrar biyopsilerinde önceki biyopsi alanlarının belirlenmesinde zorluk gibi durumlar meydana gelebilir. Bu nedenlerden dolayı, prostat kanseri tanısını doğru şekilde koyacak ve lokalizasyonunu belirleyecek bir görüntüleme modalitesine ihtiyaç duyulmaktadır (54).

Difüzyon ağırlıklı MRG, biyolojik dokulardaki Brownian hareketine bağlı oluşan moleküler difüzyonu göstermede kullanılan bir MR tekniğidir (38). Suyun biyolojik dokulardaki moleküler hareketi, moleküllerin gelişigüzel termal hareketlerine bağlı olan Brownian hareketidir ve çeşitli hastalıkları ya da normal durumları ortaya koymada kullanılmaktadır (55). Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sayesinde eş zamanlı olarak bir dokunun perfüzyonu ve difüzyonu hakkında bilgi edinilebilir, böylece normal ve anormal dokular birbirinden ayrılabilir. Bu teknik sayesinde çeşitli anormallikler ortaya konulabilir (56).

Son yıllarda difüzyon ağırlıklı görüntüler ektrakraniyal organlar dışında da, örneğin parotid bezler veya böbreklerin fonksiyonel değerlendirmesi için ya da tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (4,5). Difüzyon ağırlıklı

görüntüler günümüzde inme teşhisinde hassas bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Enfarkt alanındaki dokunun canlılığını yitirmesinin ardından hücreler arası su hareketi durduğundan, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve ADC haritası sayesinde enfarkt alanları çok erken dönemde tanımlanabilir. ADC değeri, difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinden hesaplanan kantitatif bir parametredir ve ekstraselüler ekstrasvasküler boşluktaki su difüzyonu ile kapiller perfüzyonun kombine etkisinin göstergesidir (38).

Bu çalışmada da, prostat kanserine yönelik yeni tarama enstrümanları arayışı çerçevesinde, farklı bir yöntem olarak prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MRG tetkikinin, prostat kanseri tanısında ve prostat kanseri ile BPH'nın ayırıcı tanısındaki yerini ve kullanımını belirlemeye yönelik araştırma düzeneği oluşturulmuş ve anlamlı bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada prostat kanseri tanısı almış hastaların prostatlarında, BPH tanısı almış hastaların prostatlarına kıyasla, hem b600 hem de b1000 gradyent değerleri için daha düşük ADC değerleri tespit edilmiştir.

Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 23 prostat kanserli hastanın prostata yönelik elde edilen difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinden ADC haritaları oluşturulmuştur. Bu ADC haritalarında, her bir hastanın kendi prostat dokusu içerisinde, yapılan prostat iğne biyopsisinde bir ürolog yardımıyla belirlenen kanser dokusu tespit edilen ve edilmeyen prostat dokusu lokalizasyonlarına yerleştirilen ROI ile ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler sonucunda, her bir hastanın prostat dokusu içerisinde hem periferik hem de transizyonel zonda kanser içeren prostat dokularında, kanser içermeyen prostat dokularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ADC değerleri bulmuşlardır (57).

Hosseinzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, prostat kanseri tanısı almış 10 hastaya prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme tetkiki uygulanmıştır. Hem prostat biyopsisi verilerinden haberdar olmadan, hem de biyopsi verilerinden haberdar olarak oluşturulan ADC haritalarından yapılan ölçümlerde, malign olan prostat dokularından elde edilen ortalama ADC değerleri, malign olmayan prostat dokularından elde edilen ADC değerlerinden anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (7).

Gibbs ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmalar sonucunda da, prostat adenokarsinom odağı bulunan prostat alanlarının ADC değerleri normal prostat dokusunun ADC değerlerine göre, yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (58,59).

Prostat kanserli dokuda BPH'lı dokuya kıyasla daha düşük ADC değerlerinin saptanması, normal prostat dokusunun yer değiştirmesinden kaynaklanan kesin anatomik değişikliklerle açıklanabilir. Prostat bezinin normal glandüler mimarisi, agregasyon gösteren kanser hücreleri ve fibrotik stroma ile yer değiştirir. Bu değişiklikler su makromoleküllerinin hareketini inhibe eder ve sonuçta difüzyonda belirgin bir kısıtlanma meydana gelir. Bu şekilde kanser dokusu içerisinde ADC değerlerinde azalma izlenmiş olur (60,61)

Bu yapılan çalışmada elde edilen bulgular ile, yukarıda bahsedilen çalışmalarda elde edilen bulgular birbirleriyle uyumludur. Bu çalışmada ek olarak literatürde ilk kez yaşlı erkeklerin en önemli hastalıklarından olan prostat kanseri ve BPH'nın ayırıcı tanısında prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MRG'nin yeri ve kullanımı hakkında da çok önemli veriler elde edilmiştir. Bu yöntemin özenli uygulaması ile hem BPH hem de prostat kanseri tanılarında farklı bir uygulama ortaya konmuş olacaktır. Yüksek serum total PSA seviyeleri düşmeden yüksek

seyreden ve yapılan prostat biyopsi sonuçları negatif olarak belirlenen hastalarda tekrarlanacak prostat biyopsisi transizyonel zon hedef almalıdır (62). Transizyonel zonun özellikle hedef alındığı bu durumlarda dahi 2 cm³ ten küçük tümör odakları kolaylıkla atlanabilir (63). İşte bu tür problemlili durumlarda da uygun bir difüzyon ağırlıklı MRG kılavuzluğunda kesin biyopsi sonuçları sağlanabilir. Böylece tespit edilmesi güç olan transizyonel zon kanserlerine de uygun şekilde tanı konulabilir.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye tüm prostat alanlarının görüntü olarak ve ADC haritalaması ile elde edilmesi, TRUS biyopsiye göre daha avantajlı bir değerlendirme sağlayabilir. Çünkü TRUS biyopside denk getirilemeyen malignite odakları, ADC haritalamasında yapılacak özenli ve detaylı bir inceleme ile tespit edilebilir.

Aynı zamanda yüksek PSA düzeyleri sebat edip, tekrarlanan prostat biyopsilerinde adenokarsinom odağı saptanamayan hasta grubunda, difüzyon ağırlıklı prostat MRI incelemesi ile, ADC haritalamasında şüpheli düşük ADC değerleri gösteren prostat lokalizasyonları tespit edilerek, tekrarlanacak yeni prostat biyopsilerinde hedef biyopsi alanı konusunda önemli yardımlar sağlanabilir.

Bu çalışmada hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerin hesaplanamamış olması, bu çalışmanın kısıtlama alanıdır. Bu kısıtlama alanının telafi edilmesi için, daha geniş hasta serilerini kapsayacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu bulgular ışığında, prostat kanseri erken tanısında ve prostat kanserinin, BPH gibi aynı organa ait önemli bir hastalıktan ayırıcı tanısının yapılmasında ihtiyaç duyulan görüntüleme modalitesi olarak, difüzyon ağırlıklı MRG önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
- 2- Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, et al. Using the ICSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-BPH study. *International Continence Society-Benign Prostatic Hyperplasia. Br J Urol* 1997;80:712-721.
- 3- Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335.
- 4- Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226:71-78.
- 5- Grenier N, Basseau F, Ries M, Tyndal B, Jones R, Moonen C. Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging* 2003; 28:164-175.
- 6- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:172-178.
- 7- Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:654-61
- 8- Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (eds). *İnsan Embriyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*,2002:303-348.
- 9- Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar C. (çeviren). 6.Baskı, Ankara: Palme,1993:246-282.
- 10- Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Kazancı G. (çeviren). 16. Baskı, İstanbul: Nobel,2004:18-31.
- 11- Dere F. Anatomi. Adana: Genel,1996:683-684.
- 12- Odar İ.V. Anatomi Ders Kitabı, 2. cilt, Ankara:Hacettepe Taş Kitapçılık, 1986:321-322.

- 13- McNeal JE. Normal histology of prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619-633.
- 14- Kuran O. Sistemik Anatomi.3. Baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi,1993:506-507.
- 15- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150:85-89.
- 16- Chapple CR. BPH disease management. *Eur Urol* 1999;36:1-6.
- 17- Barry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-479.
- 18- Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991;35:4-8.
- 19- Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Hormone Res* 1983;39:559.
- 20- Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989;2:33-50.
- 21- McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990;17:477.
- 22- ShapiroE, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of prostate using double-immuno enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992;147:167.
- 23- Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha adrenergic receptor suptypes in human prostate. *J Urol* 1993;150:546-551.
- 24-Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997;49:548-557
- 25- Juniewicz PE, Berry SJ, Coffey DS. Requirement of testis in establishing sensitivity of canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;152:996.
- 26- Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;152:115.

- 27- Boyle P, Maisonneuve P, Steg A. Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: A major unheralded health triumph. *J Urol* 1996;155:176-180.
- 28- Jemal A, et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- 29- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337.
- 30- Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000;183:1.
- 31- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science* 1998;279:563.
- 32- Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, et al: Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999;35:130.
- 33- Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:687-692.
- 34- Cheville JC, Dundore PA, Nascimento AG. Leiomyosarcoma of the prostate. Report of 23 cases. *Cancer* 1995;76:1422-1427.
- 35- Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec*. 1999;15;257(3):102-9.
- 36- Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol* 1985;30:345-349.
- 37- Merboldt KD, Hanicke W, Frahm J.. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J Magn Reson* 1985;64:479-486.
- 38- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.
- 39- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J NeuroRad* 1990;11:423-429.

- 40- Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999;9:343–61.
- 41- Alley M. *Biology 24. Seeing Through the Body*; 1999.
- 42- Doran M, Hajnal JV, van Bruggen N, King MD, Young IR, Bydder GM. Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:865–873.
- 43- Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. Diffusion weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439–445.
- 44- Ries M, Jones RA, Basseau F, Moonen CT, Grenier N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14:42–9.
- 45- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103:247–254.
- 46- Ertürk Ş. *MR Cockpit. İstanbul:5G matbaacılık,2004:46–47.*
- 47- White S, Hricak H, Forstner R. Prostate cancer: Effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195:385-390.
- 48- Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997;158:1427.
- 49- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017.
- 50- Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503.
- 51- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;52:1520.
- 52- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-1574.

- 53- Thompson I, Carroll P, Coley C. Prostate specific antigen best practice policy. *Oncology* 2000;14:267.
- 54- Choi Y, Kim J, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho SK. Functional MR Imaging of prostate cancer. *RadioGraphics* 2007; 27:63–77.
- 55- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR* 1992;159:591–599.
- 56- Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR., Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 2005 Jun;235(3):911–7.
- 57- Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, Ishigaki T. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by ADC values in transition and peripheral zones of prostate. *Journal of MRI* 2005;21:258-262.
- 58- Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion Imaging of the Prostate at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2006;41:185-8.
- 59- Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas MB, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T *J Magn Reson Imaging* 2006;23(2):130-4
- 60- Bashir I. In vivo measurement of the ADC in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:196-200.
- 61- Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M. Prostatic carcinoma and BPH: Correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989;172:131-137.
- 62- Liu IJ, Macy M, Lai YH, Terris MK. Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology* 2001;57:1117–1120.
- 63- McNeal J, Noldus J. Limitations of transition zone needle biopsy findings in the prediction of transition zone cancer and tissue composition of BPH. *Urology* 1996;48:751–756.

8. ÖZGEÇMİŞ

23.08.1976 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlköğrenimi 1987 yılında Elazığ'da tamamladım. 1994 yılında Elazığ Anadolu Lisesi'nden mezun olduktan sonra, aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım. 2000 yılında mezun olduğum tıp fakültesinin ardından, 2000-2001 yılları arasında vatani görevimi yedek subay olarak Van Asker Hastanesi'nde yaptım.

2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.