



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİFÜZYON MRG UYGULAMASININ
PROSTAT KANSERİ TANISINDAKİ YERİ**

Dr. LEVENT YEŞİLYURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2015



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİFÜZYON MRG UYGULAMASININ
PROSTAT KANSERİ TANISINDAKİ YERİ**

Dr. LEVENT YEŞİLYURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. ALP ALPER ŞAFAK

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlık sürecinde yardımını ve bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Alp Alper ŞAFAK'a ve onun nezdinde bölüm hocalarım Prof. Dr. Burhan YAZICI, Prof. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ, Prof. Dr. Ömer ÖNBAŞ, Doç. Dr. Fahri Halit BEŞİR, Doç. Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Elif Nisa ÜNLÜ'ye, Tezime desteklerinden dolayı üroloji bölüm hocaları ve asistanlarına, İstatistik bölümünden Arş. Gör. Özge PASİN'e, bölüm arkadaşlarıma ve MR çekimlerinde yardımlarından dolayı Radyoloji Teknisyen arkadaşlarıma, Hayatımın her sürecinde hep yanımda olan aile üyelerime ve teze katkılarından dolayı kardeşim Bülent YEŞİLYURT'a, tezimde emeği geçen bütün arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler

TÜRKÇE ÖZET

Geçen 20 yılda prostat kanseri insidansı gittikçe artmıştır, dünya genelinde erkeklerde görülen ilk üç kanserden biridir. Rektal muayene (parmakla), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve kanda prostat spesifik antijen (PSA) tanı ve tarama için kullanılan metotlardır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) biyolojik dokulardaki moleküler difüzyonu gösterir. Tıp alanında öncelikli olarak nöroradyoloji alanında kullanıma giren DAG, yapılan geliştirmeler sayesinde kemik, meme, böbrek ve karaciğer gibi organlara ait patolojilerde de kullanılmaya başlanmıştır. DAG'nin malignite tespitinde kullanılması yönünde yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada prostat kanseri tanı ve tanısında difüzyon MR uygulamasının yerinin ve tanı için gerekli cut-off ADC değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmanın, çalışma grubunu Eylül 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalına başvurmuş prostat biyopsisi planlanmış 50 erkek hasta oluşturmaktadır. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerinin prostat malignitesi tespitindeki cut-off değerinin belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılmıştır.

Çalışmamız sonucunda hem *b*500 hem de *b*800 değerleri için ortalama ADC değerleri malign doku tanısı alan hastalar için, benign doku tanılı hastalardan daha düşük bulunmuştur. *b*500 için malignite kestiriminde kullanılacak en uygun cut-off değeri 1178.50×10^{-6} olarak saptanmıştır. Bu değer için duyarlılık %96.3, özgüllük %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %95.8 olarak bulunmuştur. *b*800 için malignite kestiriminde kullanılacak en uygun cut-off değeri 1197.50×10^{-6} olarak saptanmıştır. Bu değer için duyarlılık %100, özgüllük %95.7, pozitif prediktif değer %96.4, negatif prediktif değer ise %100 olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, DAG, ADC, ROC eğrisi, Cut-off

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Over past 20 years, incidence of prostate cancer was increased and prostate cancer is the one of most common cancers seen in men. Rectal examination (digital), transrectal ultrasonography (TRUS) and blood prostate specific antigen (PSA) are the methods used for diagnosis and screening. Diffusion-weighted imaging (DWI) shows molecular diffusion in biological tissues. In the medical field, DWI first came into use in the field of neuroradiology, then after begun using in other organ pathologies such as bone, breast, kidney and liver. Also there are studies about usage of DWI for detecting malignancy. This study was aimed to determine the application of diffusion MRI for diagnosis prostate cancer and to determine cut-off values of Apparent diffusion coefficients (ADCs) for diagnosis of prostate cancer.

This study was planned retrospectively. Research is conducted with 50 male patients who admitted to Duzce University School of Medicine Department of Radiology for biopsy and MRI of prostate lesions. To determine the cut-off value of ADC values in detecting prostate malignancy ROC (Receiver Operating Characteristic) curve is used.

Our study suggests that the mean ADC values for patients diagnosed with malignant tissues for b 800 and b 500 both values were significantly lower in patients diagnosed with benign tissue. The best cut-off ADC value of b 500 to be used for predicting malignancy were identified as 1178.50×10^{-6} . For this value, sensitivity was found 96.3%, specificity was 100%, positive predictive value was 100% and negative predictive value was 95.8%. The best cut-off ADC value of b 800 to be used for predicting malignancy were identified as 1197.50×10^{-6} . For this value, sensitivity was found 100%, specificity was 95.7%, positive predictive value was 96.4% and negative predictive value was 100%.

Key words: prostate cancer, diffusion weighted imaging, DWI, ADC, ROC curve, cut-off

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
Tablolar İndeksi.....	v
Şekiller İndeksi.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Manyetik Rezonans	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2.MRG çalışma prensibi.....	3
2.1.3.Diffüzyon MR ve çalışma prensibi	8
2.1.4. Difüzyon MR'ın kullanım alanları	10
2.2. Prostat Bezi	12
2.2.1. Embriyoloji, fizyoloji ve anatomisi.....	12
2.2.2. Prostat patolojileri	16
2.2.3. Prostat patolojilerinde kullanılan radiyolojik yöntemler	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Grubu.....	28
3.2. Patolojik Değerlendirme.....	28
3.3. Çekim Protokolü ve Radyolojik Değerlendirme	28
3.4. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR.....	54
8. EKLER	69

Tablolar İndeksi

Tablo 1: Prostat kanseri için Whitemore - Jewet sınıflaması	20
Tablo 2: Çalışmaya alınan bireylerin özellikleri	30
Tablo 3: Katılımcıların özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4: Lezyonun doku tipine göre <i>b800</i> ve <i>b500</i> e ait ADC değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 5: <i>b800</i> için ADC değerleri için sınır değerin belirlenmesi	35
Tablo 6: Altın Standart test ile <i>b800</i> parametresinin karşılaştırılması	35
Tablo 7: <i>b500</i> için ADC değerleri için sınır değerin belirlenmesi	37
Tablo 8: Altın Standart test ile <i>b500</i> parametresinin karşılaştırılması	37
Tablo 9: <i>b800</i> ve <i>b500</i> ' ün diğer değişkenlerle korelasyonu	38

Şekiller İndeksi

Şekil 1: Antiparalel (A) ve paralel (B) spinler (26).....	4
Şekil 2: Presesyon hareketi (26)	5
Şekil 3: T1(A) ve T2(B) relaksasyon (26).....	7
Şekil 4: Fick's kuralının formülizasyonu	9
Şekil 5: Difüzyon sinyal hesaplama formülü.....	9
Şekil 6: Prostat anatomisi (71).....	13
Şekil 7: Prostatın zonal anatomisi (62).....	14
Şekil 8: Normal prostat ve BPH (79).....	17
Şekil 9: Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanser türleri ve yüzdeleri (89)	18
Şekil 10: Türkiye'de erkeklerde sık görülen kanserlerin yıllara göre insidansları (89).....	19
Şekil 11: Prostat kanserinde TNM sınıflaması (95)	21
Şekil 12: Gleason derecelendirme sistemi paternleri (102).....	23
Şekil 13: Katılımcıların yaş dağılımı	30
Şekil 14: :Malign doku tanıli hastaların gleason skoru özellikleri	31
Şekil 15: Katılımcıların doku tanı tiplerine göre PSA değerleri.....	32
Şekil 16: b800 için doku tiplerine göre ADC değerleri.....	33
Şekil 17: b500 için doku tiplerine göre ADC değerleri.....	33
Şekil 18: b800 için ADC değerlerinin ROC eğrileri	34
Şekil 19: b500 için ADC değerlerinin ROC eğrileri.....	36
Şekil 20: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait aksiyel kesit T2 ağırlıklı MR görüntüleri	39
Şekil 21: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait ADC görüntüleri.....	39
Şekil 22: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait DAG görüntüleri.....	40
Şekil 23: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait aksiyel kesit T2 ağırlıklı MR görüntüleri ..	41
Şekil 24: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait ADC görüntüleri.....	41
Şekil 25: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait DAG görüntüleri.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADC	: Görünür difüzyon katsayısı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKMRG	: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme
DRM	: Parmakla rektal muayene
FA	: Fraksiyonel anizotropi
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
FOV	: Görüntüleme alanı
FSE	: Fast spin eko
G	: Gauss
IVP	: İntravenöz Pyelografi
Mhz	: Mega Hertz
Min – Max	: Minimum – Maksimum
mm	: Milimetre
MR/MRG	: Manyetik rezonans / Manyetik rezonans görüntüleme
msn	: Milisaniye
NEX	: Number of excitation
NMR	: Nükleer manyetik rezonans

PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PIN	: Prostatik intraepitelyal hiperplazi
PSA	: Prostat spesifik antijen
RF	: Radyo frekans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region of interest
SE	: Spin eko
Sn	: Saniye
SNR	: Sinyal / gürültü oranı
Std.	: Standart
SVO	: Serebrovasküler olay
SWI	: Susceptibility weighted imaging
T	: Tesla
TE	: Eko zamanı
TNM	: Tumor-Node-Metastasis
TR	: Tekrarlama zamanı
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TSE	: Turbo spin eko
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerika (ABD) erkek popülasyonunda en sık görülen malign tümör prostat kanseridir (1). Geçen 20 yılda prostat kanseri insidansı gittikçe artmıştır, dünya genelinde erkeklerde görülen ilk üç kanserden biridir. ABD de yılda yaklaşık 233,000 yeni olgu ortaya çıkmaktadır (2-4). Hastaların erken tespiti, prostat kanserine bağlı sağkalımı büyük oranda etkilemektedir. Bu nedenle prostat kanserinin erken tanısı için birçok araştırmacı tarama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Rektal muayene (parmakla), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve kanda prostat spesifik antijen (PSA) tanısı ve tarama için kullanılan metotlardır (5).

Bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) biyolojik dokulardaki moleküler difüzyonu gösterir. Difüzyon ağırlıklı MR'da hesaplanan ve ölçümsel bir değişken olan Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ekstraselüler-ekstravasküler boşluktaki su difüzyonu ile kapiller perfüzyonun birleşik etkisini gösterir (6-8). Tıp alanında öncelikli olarak nöroradyoloji alanında kullanıma giren DAG, yapılan geliştirmeler sayesinde kemik, meme, böbrek ve karaciğer gibi organlara ait patolojilerde de kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda lezyonlarda DAG'nin malignite tespitinde kullanılması yönünde yapılan çalışmalar mevcuttur(9-12)

Bu çalışmada hasta dosyaları retrospektif olarak prostat kanseri tanısı alan ve benign doku tanısı alan bireyler çalışmaya alınarak:

- Prostat kanseri tanısı ve tanısında difüzyon MR uygulamasının yerinin ve tanısı için gerekli cut-off ADC değerlerinin belirlenmesi,
- Prostat kanseri taramasında kullanılan parmakla rektal muayene(DRM) ve PSA değerlerine alternatif ve daha başarılı tarama metotlarının geliştirilmesi,
- Tanısı için random biyopsi yerine daha az invaziv metotların geliştirilmesi

amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Manyetik Rezonans

2.1.1. Tarihçe

MR tarihi incelendiğinde ilk buluşmanın 1930'larda de Nobel ödüllü fizikçi Dr. Isidor Rabi ile gerçekleştiği bilinmektedir. İlerleyen yıllarda ilk Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) terimi yine ödüllü fizikçi tarafından 1938'de ilk kez kullanılmıştır. Stanford ve Harvard Üniversiteleri'nde manyetik alan içine yerleştirilen bir atom çekirdeğinin elektromanyetik spektrumdaki belirli frekans aralıklarında enerji topladığını ve manyetik alandan çıkarıldıklarında eski haline dönerek topladığı enerjiyi geri yaydığı tespit edilmişti. Buluşa imza atan bilim adamları Nobel ödülüne layık görülmüşlerdi. Çekirdek frekansıyla manyetik alan arasındaki ilişki ise Joseph Larmor tarafından keşfedilmiştir (13, 14). Bu sayede dar alanlar için NMR spektroskopisi genel olarak kullanıma girmeye başladı. Alandaki buluşlar fizikçilere Nobel getirmeye devam etti.

Tıp alanında ilk kullanım için gerekli adımı ise New York State'de doktor olan Raymond Damadian 1970'lerin başlarında doku örneklerinin karşılaştırmasını yaparak atmıştır. Dr. Raymond neoplastik hücrelerin normal dokulardan farklılığını gösterebilmiştir (15)

Dr. Paul Lauterbur, vücudun belirli bir bölgesinin görüntüsünü statik manyetik alanda üç düzlemdeki gradient ile gösterebilmiştir (16).

Eko-planar MR görüntülemenin temelleri Dr. Peter Mansfield tarafından ortaya konularak, görüntü yaratmak için gerekli tüm veriyi manyetik gradientlerin hızlı osilasyonu ile oldukça kısa bir sürede sağlanmıştır. Fakat eko-planar görüntülemenin kullanımı, zayıf uzaysal rezolüsyon, sinyal / gürültü oranı (SNR) ve özellikle de lipit yoğunluklu birimlerde bulanık ve düşük görüntü kalitesine neden olmuştur. Devam eden çalışmalarda 1 saniye-dakika arası zaman dilimindeki akuzisyon zamanlarında MR incelemesi görüntü kalitelerinin korunması hedeflenmiştir (17-19). Bu sayede tekrarlama zamanı 10 ila 100 msn arasında olan gradient-eko MR inceleme geliştirilmiştir (20). Şimdilerde ise 1 saniyeye kadar kısalan tekrarlama süreleri

sayesinde, MR anjiyografi benzeri uygulamalar için gradient-eko sekansları kullanılmaktadır(21-23)

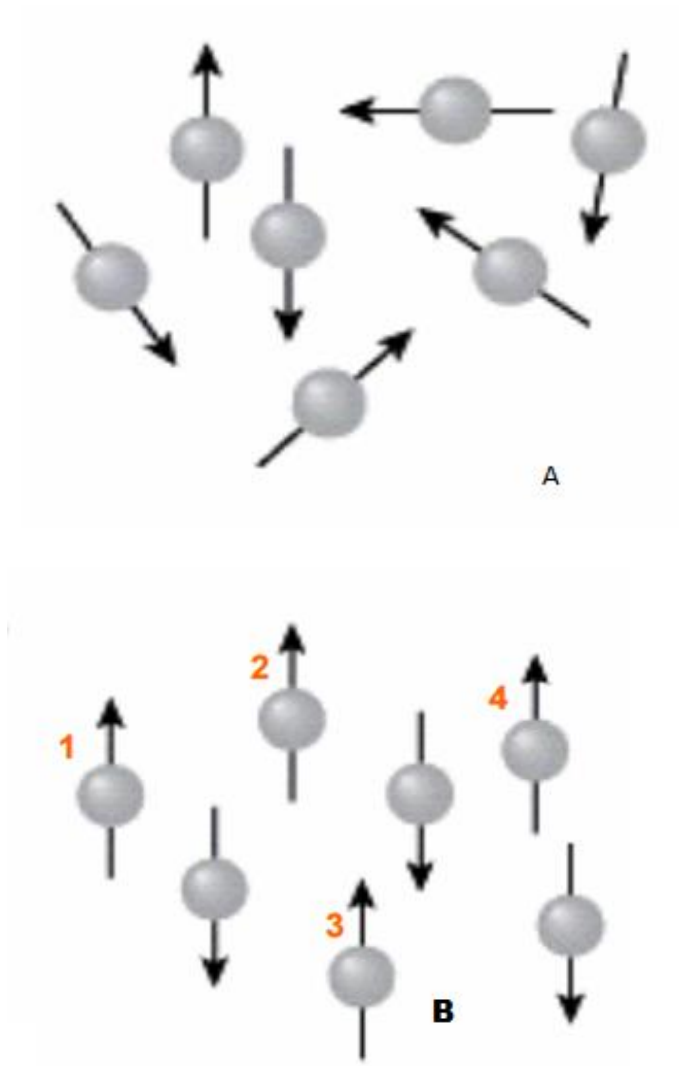
Difüzyon MR ile ilgili ilk gelişime ise 1950'lerde gerçekleşmiştir. Hahn statik gradient düzlemde moleküler difüzyonun, MRG sinyal intensite ölçümünü etkilediğini saptamıştı (24). Zamanla geliştirmeler ve devam eden buluşlar neticesinde 1986 yılında difüzyon MRG yaygın kullanım için olmasa da buluş olarak ilk kez kullanılmıştı. Zamanla süper iletkenlerin kullanımı ile hastanelerde MRG cihazları yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (25).

2.1.2.MRG çalışma prensibi

MRG'nin çalışma prensiplerinin anlaşılabilmesi için atom yapısı iyi bilinmelidir. Atom proton, elektron ve nötronlardan oluşmaktadır. Atom çekirdeğinde proton ve nötronlar yer almaktadır. Elektronlar ise çekirdek çevresinde dönmektedir. Nötronlar yüksük parçacıklar iken protonlar (+), elektronlar (-) elektrik yüklüdür. Protonlar çekirdekte kendi etrafında dönme hareketi yapmaktadırlar. Bu hareketleri sırasında ise manyetik bir alan oluşturmaktadırlar.

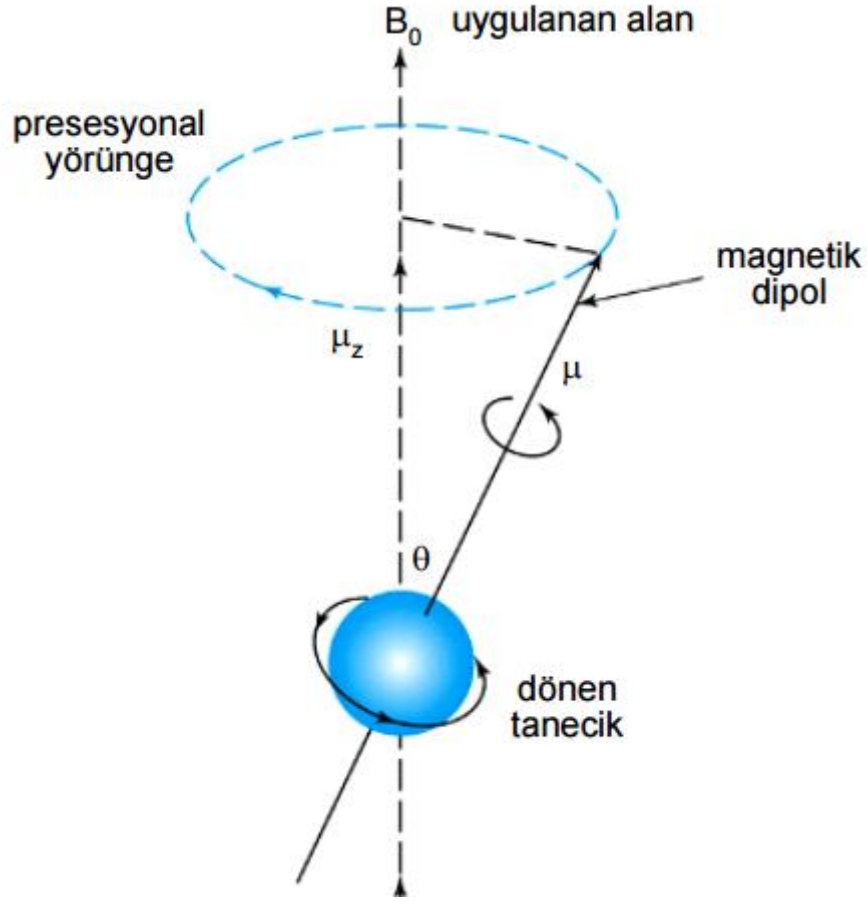
Hidrojen sadece protondan oluşan bir element olup diğer atomlara göre daha kuvvetli bir gyromanyetik katsayısı olması nedeniyle MRG cihazlarının hedefidir. Hidrojen molekülü suyu oluşturan iki elementten biri olması nedeni ile vücutta bol miktarda bulunmaktadır.

Vücuttaki protonların rasgele dağılımı sayesinde insan vücudunun doğal haline iken belirgin bir manyetik alan oluşturmaz. Protonlar manyetik alanda gücü yüksek bir alanda bırakıldığında (B_0) büyük oranda paralel ve daha küçük bir oranda da antiparalel dizilimler gösterirler. Bu durum neticesinde dışa yönelik bir alan oluşur ve bu durum longitudinal manyetizasyon olarak adlandırılır.(M_0).



Şekil 1: Antiparalel (A) ve paralel (B) spinler (26)

Manyetik alandayken protonlar paralel ve antiparalel konum almakta, kendi eksenleri etrafında dönmektedirler. Diziliş sırasında dipol moment vektörleri tam dik olmadığı için bahsedilen spin hareketi sırasında manyetik alan çizgilerinin çevresinde topaç gibi hareket eder. Bu harekete salınım (presesyon) denir(27-29).



Şekil 2: Presesyon hareketi (26)

Lamor denklemini sabit bir manyetik alanda olan atomların salınımlarının sabit olduğunu belirtir. Aşağıdaki şekilde formülize edilmektedir.

$$M_0 = \gamma \cdot B_0$$

γ : Gyromanyetik alan (Farklı atomlar çekirdeği için farklı değerlerdir)

B_0 : Harici manyetik alan gücü

M_0 : Larmor frekansı

Moleküllere 90° 'lik açı ile radyofrekans pulsu gönderildiğinde salınım hareketi yapan protonlara enerji aktarılmış olur. Bu durum MRG'deki rezonans tabirinin karşılığıdır.

Bunun sonuçlarında:

- Enerji aktarım miktarıyla orantılı olarak ortamda bulunan paralel durumdaki protonlar antiparalel duruma yönelirler.
- Paralel ve antiparalel tüm protonlar aynı faza geçerler.

Paralel ve antiparalel proton sayısını eşitleyebilecek RF pulsu gönderildiğinde z düzlemindeki manyetik alan her iki yönde eşitleneceğinden birbirlerinin etkilerini yok eder. Her iki yöndeki protonlar aynı fazda olacağından bunların x-y aksındaki projeksiyonlarına göre bir vektör oluşur. Bu vektör transvers manyetizasyon olarak adlandırılır. Gönderilen RF pulsu kesildiğindeyse:

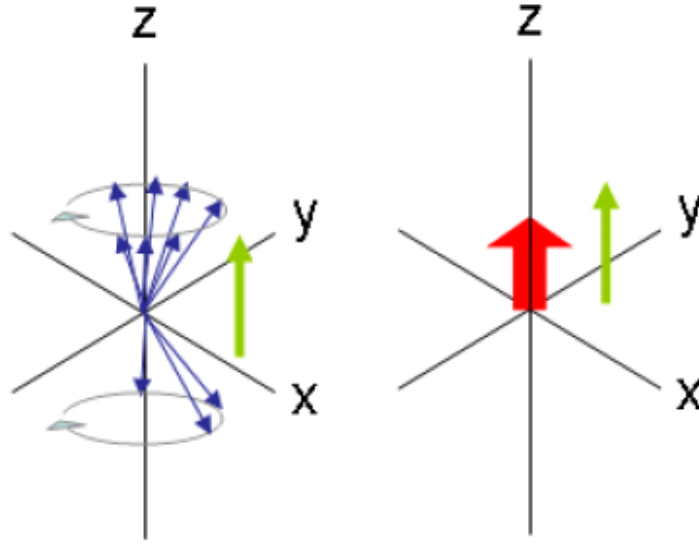
- Protonlardan antiparalel hale geçenler absorbe edilen enerjiyi çevrelerine yayarak düşük enerjili hal olan paralel hale dönerler. Transvers manyetizasyon azalır, longitudinal manyetizasyon artar.
- X ve Y aksına 90° 'lik RF pulsuyla yönelen M_{x-y} vektörü, puls kesildiğinde salınımına Larmor frekansı ile transvers düzlemde devam eder.

Bu durumda Faraday indüksiyon yasasına göre, uygun yere yerleştirilen bobin ile Larmor frekansındaki akım ölçülebilir. Manyetik Rezonans sinyali ölçülen bu akımdır (27-29).

T1 relaksasyon zamanı, 90° 'lik RF pulsu uygulanmasını takiben longitudinal manyetizasyonun %63' ünün yeniden kazanılması için geçen süredir. Bu süre doku özellikleri ve ana manyetik alandaki güce göre değişebilmektedir. In-phase konumundaki presesyon yapmakta olan protonların RF pulsunun ortadan kalmasından sonra zamanla kendi arasındaki uyum bozulmaktadır (out of phase). Bunun nedeni bazı protonların daha hızlı bazılarının ise daha yavaş presesyon yapmasıdır. Durum neticesinde transvers manyetizasyon yok olmaktadır.

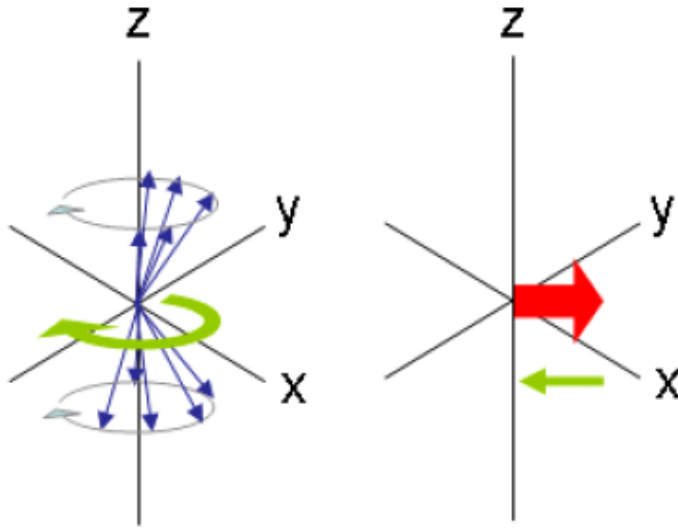
T2 relaksasyon zamanı ise 90° 'lik RF pulsu uygulanmasını takiben en yüksek düzeye çıkan transvers manyetizasyonun tekrar geri %37 düzeyine gerilemesine dek geçen süredir. Bu süre içsel ve dışsal manyetik çevre farklılıklarından etkilenir. Gerçek T2'ye yalnızca mikro-manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenirken dışsal manyetik çevre farklılıklarından etkilenmez (27-29).

T₁ Relaksasyon



<http://www.cardiff.ac.uk/bios/researchsites/emric/basics.html>

T₂ Relaksasyon



<http://www.cardiff.ac.uk/bios/researchsites/emric/basics.html>

Şekil 3: T₁(A) ve T₂(B) relaksasyon (26)

Hala günümüze en sık kullanılmakta olan sekans spin ekodur (SE). Dokunun belirli kesitine ait bir görüntü elde edebilmek için tek bir sinyal yeterli olmaz ve daha fazla sinyal gereklidir. Bu sebeple RF pulsun yüzden fazla kez tekrarlanması gerekir. Tekrarlanmalar arasında geçen bu süre tekrarlanma zamanı (TR), pulsla eko sinyal

arasında geçen süre eko zamanı (TE), belirlenmiş plana göre belirli şiddet ve zaman aralıkları ile gönderilen puls dalgaları ise puls sekansları olarak adlandırılır (24, 30).

Genel olarak MR çalışma prensibine kısa bir bakış yapmak gerekirse manyetik alanda bulunan protona kendisi ile aynı frekansta olan RF dalgası gönderildiğinde, sistemlerine bunu enerji olarak alırlar. Uyarıya son verildiğindeyse enerji yüklenmiş olan protonlar enerjilerini RF olarak geri ortama bırakırlar. Bu RF sinyalleri bir anten aracılığı ile toplanır, ek manyetik alan yardımı ile protonların yerleri tespit edilir, Fourier transformasyonu ile incelenerek görüntü haline dönüştürülür.

Ayrıca günümüzde SE sekansına ek olarak TSE, SWI, FLAIR gibi birçok sekans kullanıma girmiş, MR uygulamalarında yerini almıştır.

2.1.3. Diffüzyon MR ve çalışma prensibi

Ekoplanar görüntülemeyle (EPI) mikroskopik boyutta su hareketleriyle görüntüde kontrast oluşturan, kontrasta ihtiyaç duymayan bir MRG sekansı olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kısa sürede görüntüyü oluşturabilmektedir. Konvansiyonel MRG' da yeterli düzeyde elde edilemeyen hücre içi ve hücre dışı su mikrodifüzyonu sinyalleri DAG' de oldukça güçlü bir manyetik alan oluşturularak tespit edilebilmektedir. Su moleküllerinin serbest bir şekilde ya kısıtlı düzeyde difüzyon hareketlerinin tespiti birçok farklı durum ve hastalık için tanısal anlamda katkı sağlayabilir (31, 32).

Difüzyon MR'ın tarihi gelişimi MRG alanı içerisinde oldukça hızlı gelişmiştir. Difüzyon ölçümleri 1980'lerde başlarken, difüzyon MR'ın klinikte uygulamaları ise 1990'larda akut iskemik serebrovasküler olayın (SVO) tespitinde kullanılmasıyla başlamıştır. Su moleküllerin 3 boyutlu ortamda yaptıkları serbest harekete Brownian hareket denir. Dokudaki difüzyon farklı hücre içinde ve hücreler arası su miktarının farkından kaynaklanmaktadır ve bu durum hücre patolojilerini açıklamada kullanılabilir (33-38).

Difüzyon hareketinin hesaplanmasında Fick's yasası kullanılmaktadır.

$$\text{Fick's yasası: } J = -D \times \Delta c / \Delta x$$

J: Saniye başına birim alandan geçen tanecik (flux, akım)

D: Difüzyon katsayısı

Δc : Tanecik yoğunluk gradienti

Δx : Katedilen mesafe

Şekil 4: Fick's kuralının formülizasyonu

Fizik kuralları gereği partiküller için difüzyon akımı yoğunluğun yüksek olduğu alandan düşük olduğu alana doğrudur. Su molekülleriye yoğunluk gradientini aşmadığı için Fick's yasasına burada geçerli değildir (39).

DAG'da uygulanan gradientle protonlarda faz kaymaları gerçekleşir. Puls 180° çevrildiğinde oluşan faz farkı da hareketsiz protonlar için geri döner. Fakat ilk uygulama sonrası yer değiştiren su protonları için faz farkı ve sinyalizasyon kaybı gerçekleşir. Bu sayede gücü ve süresi artan gradient etkileriyle difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyalizasyon kaybı, dolayısı ile görüntü oluşur (36, 40, 41).

Bahsedilen sinyal şu şekilde hesaplanmaktadır

$$S(G) = S_0 \exp(-bD) \quad \rightarrow \quad b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S: sinyal yoğunluğu, exp: eksponansiyel, γ^2 : gyromanyetik oran, G: uygulanan gradyentin amplitudu, δ : uygulanan gradyentin süresi, Δ : gradyentler arasındaki süre, b: gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, D: difüzyon katsayısı.

Şekil 5: Difüzyon sinyal hesaplama formülü

Difüzyonunun ağırlığını belirleyen faktör “b” ile ifade edilir. b değeri gradientin uygulanma gücü (şiddeti), süresi ve gradientler arası süreden etkilenmektedir. Yüksek amplitut ve kısalmış uygulanma süreleri DAG'da görüntü üretilmesini için gereklidir. Moleküler düzeydeki hareketliliğin ölçüsü olan difüzyon katsayısını etkileyen faktörler incelendiğinde hücrelerin fiziksel ve kimyasal özellikler

ön plandadır. Isı, akışkanlık, hücre içi moleküller, membranlar, hücrelerin tipi, sıklığı, miyelinizasyon düzeyleri bu özelliklere örnek verilebilir (41-43).

Görünen difüzyon katsayısı (Apperant Diffusion Coefficient (ADC)) biyolojik dokulardaki difüzyon katsayısı için kullanılmaktadır. Bunun nedeni ölçümlenen sinyalizasyon kaybı laboratuvar ortamında ek olarak BOS sıvısı, intravasküler akım, kalp ritmi elektromanyetik dalgaları ve benzeri faktörlerden etkilenmektedir (44). Su moleküllerinin doku difüzyonunun konvansiyonel MR görüntülemeye etkisi oldukça azken DAG'da kullanılan çok güçlü manyetik gradientler sayesinde ve EPI sekansının kullanımı ile su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkündür. Günümüzde ise en yaygın metot Single Shot Ekoplanar Imaging (Single Shot EPI)'dir (45). DAG'de difüzyona duyarlılık konvansiyonel SE sekansına 180°'lik RF pulsu önce ve sonrası şiddetli gradient pulsu yönlendirmesiyle kazandırılırken düşük SNR ve harekete bağlı artefaktlar bu sekansın dezavantajlarıdır (46).

DAG' de T2'deki düşük sinyal, difüzyon hızı yüksek olan protonların sinyal kaybından kaynaklanmaktadır. Düşük difüzyon hızına sahip olan protonlar ise T2'de yüksek sinyalli görünmektedir. Ölçümde kullanılan difüzyon gradientinin "b" artışı ile proton hareketliliği artacağından sinyal kaybı da artmaktadır. "b" değerinin artışıyla T2'ye ihtiyaç azalmaktadır. DAG için kontrast, difüzyona ait büyüklük, yön ve T2 sinyalidir. Uzun T2 relaksasyon süresinin bulunduğu lezyonlarda difüzyon kısıtlanması olmasa da DAG sinyali yüksek görülerek difüzyon kısıtlamasının taklidini yapar. Bu durum T2 parlamaşı olarak adlandırılır. Bahsedilen sorunu ortadan kaldırmak için T2 etkisi ortadan kaldırılmalıdır. Bunun için çeşitli matematiksel hesaplamalar yapılır ve sentetik imajlar olan ADC haritası sağlanır. Bu haritalar sinyalin mutlak değerlerine karşılık gelmekte olduğu için T2 etkisi yok edilmiş olur. ADC'de hızı yüksek difüzyon daha yüksek ADC değerlerine karşılık gelirken kısıtlı difüzyon ise düşük ADC değerlerine karşılık gelmektedir. ADC ölçümü Stejskal-Tanner formülüne göre hesaplanabildiği gibi harita üzerinden direk olarak da hesaplanabilir (45).

2.1.4. Difüzyon MR'ın kullanım alanları

DAG ilk olarak 1990'larda akut ve kronik iskemik SVO'nun ayırımında kullanılmıştır. SVO morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir sağlık problemidir.

Temel olarak iskemik ya da kanamaya bağılı olarak iki ana başlığa ayrılabilir. Özellikle iskemik SVO'da hastalığın erken dönemde tanı koyulabilmesi hastalığın morbidite ve mortalitesini çok büyük oranlarda etkilemektedir. DAG, hızla uygulanabilen, iskemik SVO'nun tanısında erken fazda oldukça değerli bilgi veren bir uygulamadır. Ayrıca DAG, önceden yaygın kronik iskemik değişikliği olan hastalarda T2 ile ayrımı yapılamayacak olan akut/subakut ve kronik infarktüslerin saptanması ile de klinisyenlere yardımcı olmaktadır (47-49). İskemi sırasında hücre düzeyinde birçok değişiklik gerçekleşmektedir. Hücre içine su ve iyon giriş çıkış dengesi değişir. Bunlara neden olarak da membran geçirgenliğinin değişmesi, hücre dansitesinin değişmesi, hücre zarı elektrik yükünde değişiklikler olması örnek verilebilir. Azalmış difüzyona neden olan tüm bu durumlarda ADC değerleri düşer (37, 50-52).

Benzer değişiklikler oluşturabilecek HSV ensefalitleri ve metabolik hastalıklarda, beyin apsesi ile nekrotik tümör dokusunun ayrımında DAG kullanılabilir. DAG'nin duyarlılığının Creutzfeld-Jacob hastalığıyla herpes ensefalitinde konvansiyonel T2 MR'dan yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde beyin tümörlerine bağılı peritümoral vazojenik ödemin tümör dokusundan ayrımında tümör dokusundaki düşük, ödem dokusundaki yüksek ADC değerleri önem arz etmektedir (53-55).

Akut demiyelizan ensefalomyelit ve progresif multifokal lökoensefalopati vakalarında, multiple skleroz plaklarındaki demiyelinizasyon durumlarında ADC değerleri artmış olarak saptanabilmektedir.

Konvansiyonel MR ile ayrımı güç olan subdural efüzyon ile ampiyemin DAG ile ayrımı, ampiyemin BOS'ta hiperintens görüntü vermesi ile daha kolay yapılabilmektedir. Benzer şekilde araknoid kist ile epidermoid tümörün ayrımı DAG'de araknoid kistte ADC değerlerinin daha yüksek saptanması ile yapılabilmektedir. Epidermoid tümörlerin operasyonu sonrası artakalan tümoral doku incelenmesi için de DAG kullanılabilir (54).

Yumuşak dokularda kemoterapi sonrası değişikliklerin inflamasyon ve tümoral dokulardan ayrımının DAG ile yapılabileceğini göstermektedir. Yine radyasyona bağılı doku hasarlarının tekrarlayan malignite ayrımını yapmada DAG'nin kullanımına

yönelik çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda neonatal infarktüs ile hipoksik iskemik ensefalopati tanısında da DAG kullanılabilir (56-58).

Renal arter stenozu olan hastalarda yapılan bir çalışmada stenoze olan böbreklerde, stenoze olmayan diğer böbreklere göre ADC değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda karaciğer kitlelerinin malignitelerinin tespiti için DAG kullanımına yönelik ölçümler yapılmış, malign kitlelerde ADC değerleri normal karaciğer dokularından daha düşük bulunurken hemanjiom ve kistlerde normal karaciğer dokularından daha yüksek bulunmuştur (59-61).

Benign prostat dokusu ile prostat kanseri incelemesine yönelik çalışmalarda DAG'de farklılıklar gözlenmiş, malign dokuda ADC değerlerinin benign dokulardan daha düşük gözlendiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Yine literatürde lenf nodu incelemelerinde metastatik malign doku ve benign lenf nodu dokusu ayrımı için konvansiyonel MR ve DAG incelemeleri yapılmış, DAG daha sensitif bulunmuştur. Farklı yayınlarda prostat, meme, mesane, serviks, over, pankreas, karaciğer ve böbrek gibi organlarda yapılan difüzyon MR görüntülemesinde malign ve benign dokularda ADC değerlerinde farklılık saptanmış, malign dokularda ADC değerleri daha düşük bulunmuştur (62-69).

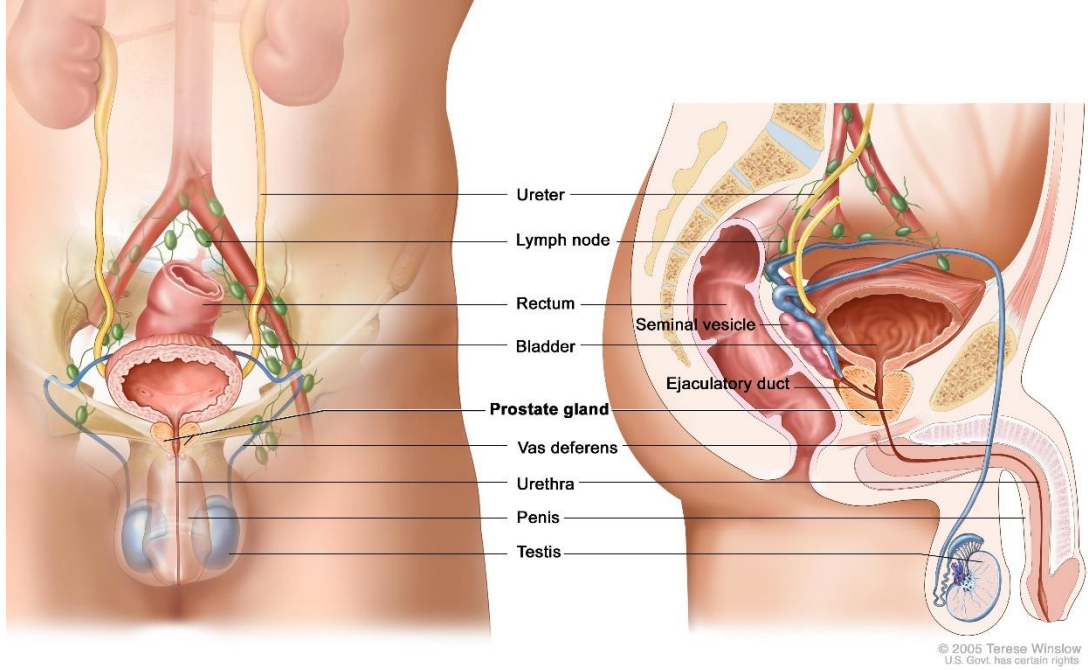
2.2. Prostat Bezi

2.2.1. Embriyoloji, fizyoloji ve anatomisi

Prostat bezinin embriyolojik gelişimine bakıldığında, gebeliğin 8-12. haftalarında B-hcg uyarımıyla salgılanmaya başlayan testosteron bez gelişimini sağlar. Üretral tomurcuk endoderm epiteli prostat epiteline köken verirken, çevre mezenşimiyse prostat stroması ve kas kısmına köken verir. Doğuma kadar büyüyen bez doğumdan puberte dönemine dek kayda değer bir büyüme ve gelişme göstermezken puberte dönemiyle beraber büyüme gösterir (70).

Prostat besinin anatomisi genel olarak ve zonal incelenmektedir. Genç erişkinlerde ortalama 20 ml hacim ve yaklaşık 3 cm yükseklik, 4 cm genişlik ve 2.5 cm kalınlıkta olan prostat bezi derin pelvis bölgesinde yer alır ve glandüler ve fibromüsküler yapıda kapsülle çevrili organdır. Yerleşim yerinde mesanenin

inferiorunda, üretranın membranöz bölümü ve eksternal üriner sfinkterin ise superiorunda yer almakta olup şekli ters çevrilmiş koniyi andırmaktadır.



Şekil 6: Prostat anatomisi (71)

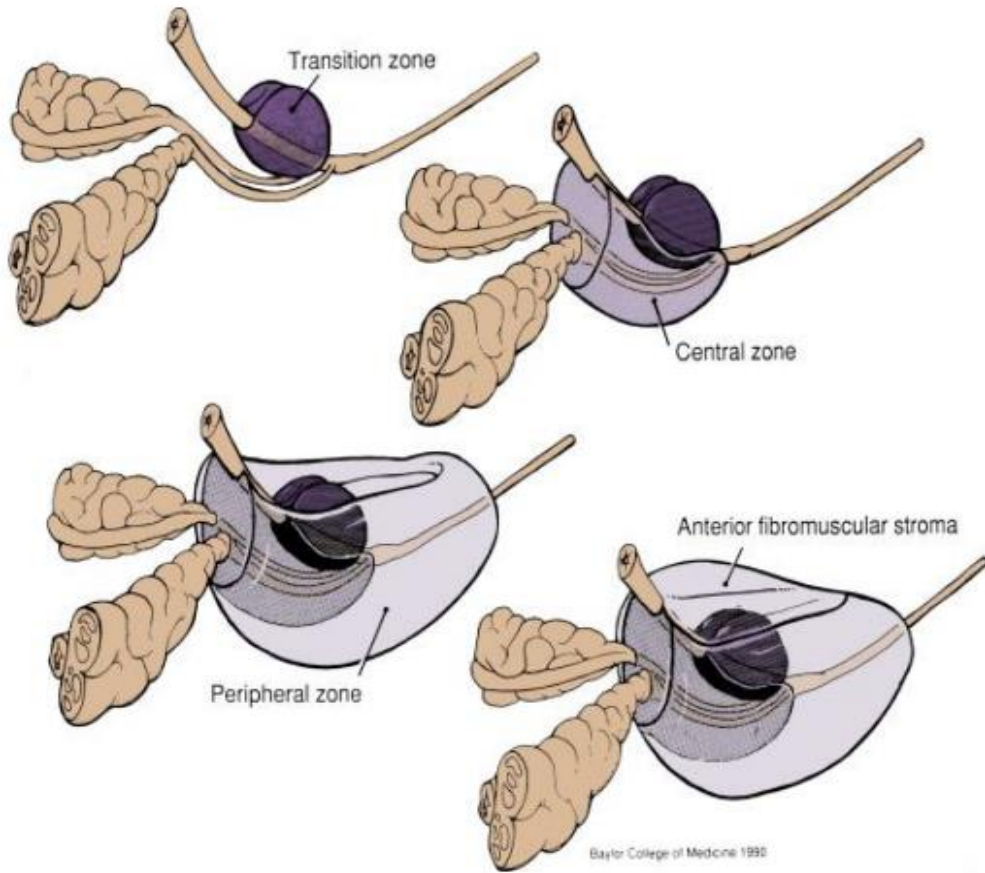
Prostat bezinin posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüzeyi bulunmaktadır. İnfereolateral yüzeylerin konveks olup ve levator aninin medial kenarları ve endopelvik fasya ile komşuluk içerisinde. Posteriordaki yüzey rektumla komşu olup Denonvilliers' fasyasıyla rektal alandan ayrılmaktadır. Anterior rektal duvarla prostat bezi ve seminal veziküllerin posterior yüzeyi arasında bulunan Denonvillier's fasyası prostat kanserinin posterior yayılımını engelleyen bir bariyere benzer (72, 73).

Prostat bezinin posterosuperiorunda vas deferens ampullasıyla seminal veziküller bulunmakta olup anterior yüzeyi puboprostatik ligamanlarla simfizis pubisin arkasına tutunur. Prostat bezinin anterior yüzeyi ile simfizis pubis arasında kalan, içerisinde Santorini venöz pleksusu ve yüzeyel dorsal venleri içeren bu boşluk Retzius boşluğu olarak adlandırılır (72).

Prostat bezinin tabanı mesane ile ilişkili olup detrusor kası ve üretrayla komşuluk yapmaktadır. Preprostatik sfinkter, verumontanum düzeyindeki prostat bezine dek uzanabilen mesane boynu sirküler düz kas liflerinden oluşmaktadır. Prostat bezinin apeksi ise çizgili üretral sfinkterle devamlılık gösterir (72).

Prostat bezinin içerisinden geçen yapılar ejakulatuar kanallar ve üretradır. Ejakulatuar kanallar seminal vezikülün kanalı ve vas deferensin birleşmesiyle oluşur ve çift sayıdadır. Prostat bezine posterior yüzeyden girerek bezin inferomedyalinde devam ederler. Konveks bir şekilde ve ortalama uzunluğu üç cm olan prostatik üretra, mesane boynundan başlayarak bezin apeksinde bezden ayrılır (72).

Prostatın zonal anatomisi incelendiğinde sınıflamanın mikroskobik bez ve kanal yapılarına göre yapıldığı görülmektedir. Bezde glandüler yapılar santral, periferik ve transizyonel zon olarak üç, glandüler olmayan yapılar anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak iki bölümde incelenmektedir.



Şekil 7: Prostatın zonal anatomisi (62)

Glandüler yapı içermeyen, detrüsor kasından gelişerek bezin ön yüzeyini kaplayan anterior fibromüsküler stroma tüm prostat bezinin %30'lük kısmını oluşturmaktadır. Preprostatik sfinkterse glandüler eleman içermeyen, retrograd ejakülasyonda bariyer görevi üstlenen, üretrayı tamamen saran düz kastan oluşan bir sfinkterdir (74).

Prostat bezinin palpasyonla incelenen bölümü olan ve apeksten tabana posterolateral pozisyonda uzanan bölümü periferel zondur. Santral zonun şekli koniye benzer ve taban kısmı mesane boynu, apeksiye prostatik utrikul seviyesinde yer almaktadır. Wolf kanallarından kaynaklandığı düşünülen bu glandların yapısal ve histolojik özellikleri artakalan prostat glandlarından farklılıklar göstermektedir. İlerleyen yaş ile artmakta olan prostat bezi hacmi, büyük oranda benign prostat hiperplazisi nedeni transizyonel ve periüretral bez volümlerinde artmadan kaynaklanmaktadır. Prostat bezinin hacmi genel olarak incelendiğinde bez hacminin yaklaşık % 70'lik kısmını periferel zon, %25'lik kısmını santral zon, %5-10'luk kısmını transizyonel zon, %1'den daha az bir kısmını ise periüretral zonun oluşturduğu gözlenmektedir. Prostatik glandüler dokunun ve genel olarak prostat bezinin hacim olarak en büyük parçasını oluşturan periferel zonun bir özelliği adenokarsinom gelişiminin majör çoğunluğunun kaynaklanma noktasının ve kronik prostatit açısından en sık etkilenen zonunun burası olmasıdır.

Prostatın arteriovenöz yapısı incelendiğinde ise kanlanmanın ana kaynağının inferor vezikal arter olduğu görülmektedir. İnternal pudental arter ve medial rektal arter kanlanmayı sağlayan diğer kaynaklardır. Arteriyel sistemin aksine prostat bezinin çok sayıda veni bulunmakta olup venler prostat kapsülü üzerinde ağ benzeri bir yapı oluştururlar. Drenajları is Santorini pleksusuna olmakta buradan da vezikal ve pudental venler aracılığı ile iliak venlere olmaktadır. Lenfatik drenaj ise obturator, internal ve external iliak, sakral ve vezikal lenf nodlarına doğru gerçekleşir.

Prostatın sinirsel innervasyonuna bakıldığında ise inferior hipogastrik pleksusdan gelen zengin bir sempatik-parasempatik sinir ağı ile innerve edildiği görülmektedir (74).

Prostat fizyolojisi incelendiğinde ise prostat bezi erkeklerde major yardımcı üreme bezi olarak görülmektedir. Bezde asit fosfataz, fibrinolizin ve sitrik asit sentezi,

prostat sıvısı sentezi yapılmaktadır. Prostat bezinde 30 ile 50 arasında değişen sayılarda, prostatik üretraya açılan tubuloalveolar bez bulunur. Kapsül fibroelastik yapıda olup prostat dokusuna giren septumları ile prostat loblarını oluşturur. Düz kas benzeri elastik doku içeren bu yapılar kontraksiyon ile ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlar. Prostat sıvısının yoğunlaşması sonucunda amorf kalsifiye lamellar hale gelmesi oluşan kristalize yapılar korpora amilasea (prostat taşı) olarak adlandırılır ve Tubuloalveolar bez lümenlerinde bol miktarda bulunur (75).

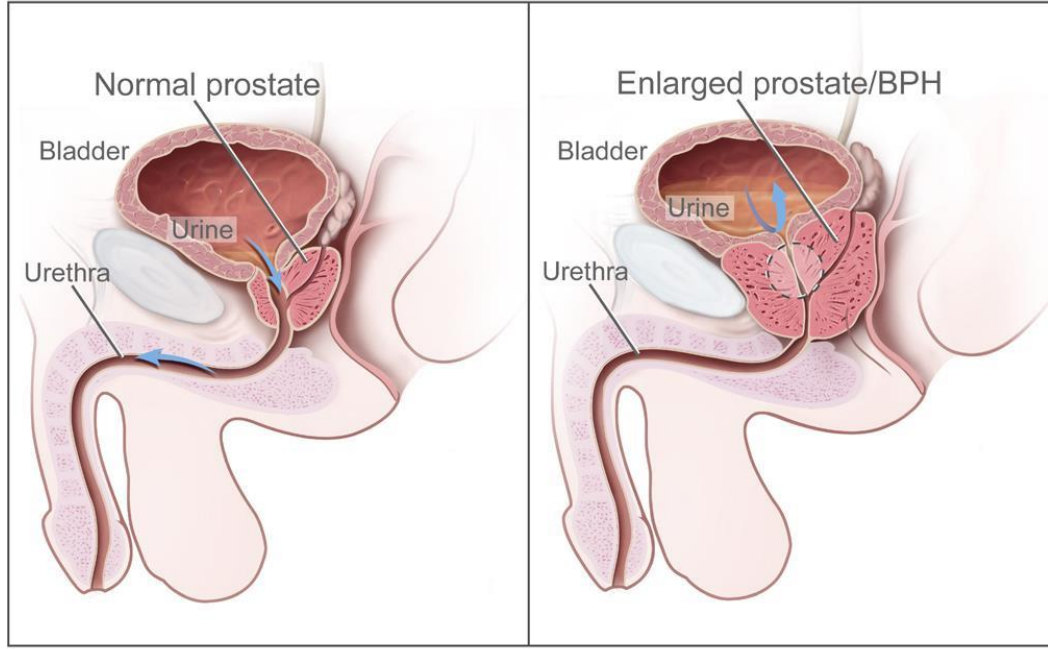
Prostat bezinde gençlerde 2:1 oranda bulunan stromal ve glandüler dokular yaşlanmayla beraber değişir. Stroma düz kas, elastin ve kollajenden zengin bir yapıdır. Stromanın yoğunlaşması sonucu kapsül oluşarak apikal üretra ve ejakulatuar kanalların giriş noktası dışındaki bütün prostatı çevreler (72). Bazal katman ve üzerindeki salgı yapan katman birlikte epitelyumu oluşturur. Ayrıca çoğunlukla periüretral kanallarda ve verumontanumda, az sayıda da bezde ve kanal epitelinde nöroendokrin hücreler görülmektedir (76, 77).

Prostat sıvısı ise alkali karakterdedir ve vajinal asidik ortamda spermlerin canlı kalmasını sağlar. İçerik olarak su, amilaz, asit fosfataz, sitrik asit, PSA, kolesterol, çinko, fibrinolitik ve pıhtılaşmayı sağlayan enzimler bir arada bulunmaktadır (70).

2.2.2. Prostat patolojileri

2.2.2.1. Benign prostat hiperplazisi (BPH)

Sağlıklı bir yetişkin erkek prostat bezi ortalama 20 gram civarındadır. Erkeklerde BPH sonucunda prostat bezinin ağırlığı ve bezin hacmi yaşla beraber artmaktadır. 30 yaşından genç erkeklerde hemen hemen hiç görülmezken yaştaki artışla beraber 60'lı yaşlardaki erkeklerin yaklaşık %60 kadarında BPH görülmektedir (76, 78).



Şekil 8: Normal prostat ve BPH (79)

BPH gelişiminde rol aldığı bilinen en güçlü faktörlerin yaş ve hormonlar olduğu bilinmekle beraber etiolojide birçok faktörün rol almaktadır. Gelişim alanına bakıldığında nodüler proliferasyonların %95'i transizyonel zonda, %5 oranında ise periüretral zonda gelişmektedir. Histolojik değişimlere bakıldığında bez yapısında glandüler yapılarda artış görünmekte olup nodüller musküler, fibromusküler, stromal, fibroadenomatöz ve fibromyoadenomatöz olarak beş ana morfolojide izlenmektedir. BPH'nın klinik belirtileri ise kesikli idrar yapma, idrarda yanma, sık idrara çıkma, ürinyasyon sonrası idrarını tam boşaltamama hissi, ürinyasyonun birimine doğru damlama gibi semptomlardan oluşmaktadır (78, 80, 81).

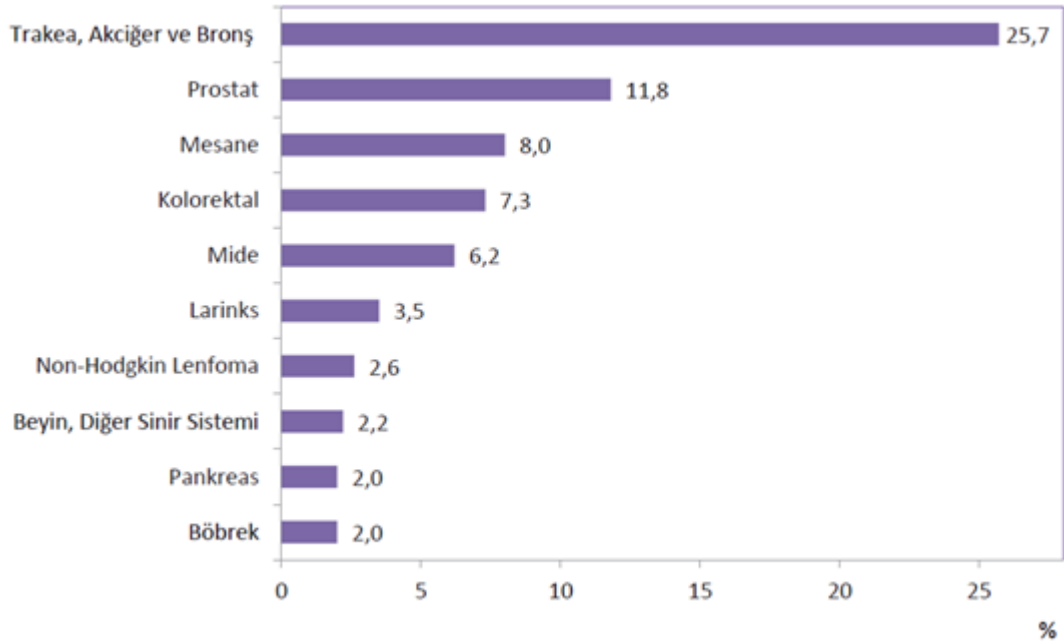
2.2.2.2. Prostat enfeksiyon ve inflamasyonları

Prostatın enfeksiyon ve inflamasyonları incelendiğinde akut ve kronik olmak üzere iki başlıkta incelenebilmektedir. Akut prostatit bilinen patojenik organizmalarla oluşan akut enfeksiyonlardır. Etiyolojisi incelendiğinde üretradan asendan yolla, enfekte olmuş idrar rezidülerinin prostat kanallarına reflüsü ile, bakterilerin rektal bölgeden direk translokasyonu ile, diğer dokulardan hematogen ve lenfatik yayılım ile prostatit gelişebileceği bilinmektedir.

Kronik prostatit bakteriler ve diğer mikroorganizmalar ile gelişen prostat bezi enfeksiyonlarının tedaviye rağmen tekrar etmesi halidir. Mikroorganizma saptanmaksızın prostat sıvılarında lökositöz görülmesi ile de tanı konulabilmektedir. Mikoplazma ve klamidya gibi atipik organizmalara bağlı olarak, etiyolojinin bulunamadığı durumlarda oluşan kronik prostatite ise prostadini denir (82-86).

2.2.2.3. Prostat kanseri

Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en görülen kanser türü prostat kanseri olup tüm kanser olgularının % 29'luk bir büyüklüğü oluşturmaktadır. Erkeklere ait mortalitedeyse akciğer kanserini takiben ikinci en sık nedendir. Sağlık istatistikleri yıllığının 2014'de yayınlanan raporuna göre Türkiye'deki duruma bakıldığında ise erkeklerde en sık gözlenen kanser akciğer kanseridir. Akciğer kanserinden sonra ise sırayı prostat kanseri takip etmektedir. Dünya genelindeki prostat kanseri insidansına bakıldığında ise Asya ülkelerinde insidans daha düşük iken Kuzey Amerika ülkelerinde daha yüksektir (4, 87-89).



Şekil 9: Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanser türleri ve yüzdeleri (89)

Sağlık bakanlığı verilerine göre erkeklerde en sık görülen kanser trakea, akciğer ve bronş kanserleri grubudur. Bu sırayı prostat ve mesane kanseri takip etmektedir

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Trakea, Akciğer ve Bronş	42,2	43,5	65,1	65,9	68,9	73,0	69,2	66,0
Prostat	11,5	14,0	24,9	28,6	28,9	32,3	37,6	36,1
Mesane	12,4	13,7	19,3	20,6	21,0	22,5	21,7	21,4
Kolorektal	11,8	13,8	16,5	16,2	18,2	19,1	20,8	21,0
Mide	11,6	12,0	14,1	14,9	14,8	17,3	18,0	16,2
Larinks	6,9	8,4	10,0	8,9	9,7	9,3	9,1	8,1
Non-Hodgkin Lenfoma	1,4	2,5	6,3	5,9	6,9	7,6	6,9	7,2
Böbrek	3,0	3,2	4,1	4,1	5,5	5,2	5,8	6,3
Pankreas	3,1	3,1	4,0	4,4	5,2	6,3	6,1	5,4
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	5,3	4,7	4,7	5,7	5,4	5,8	6,1	5,4

Şekil 10: Türkiye’de erkeklerde sık görülen kanserlerin yıllara göre insidansları (89)

Sağlık bakanlığı tarafından en son 2013’te yayınlanan sağlık istatistikleri yıllığına göre en son 2009 yılında insidans çalışması yapılmıştır. Prostat kanserinin yıllara göre olan insidans değerleri tabloda belirtilmiştir.

Prostat kanserinin görülme yaşları incelendiğinde genel olarak ileri yaş erkekleri etkilediği gözlenmektedir. Tanı alan erkeklerin %95’i 45-89 yaş aralığındadır. Ortalama görülme yaşı 72 olan prostat kanserinin 40 yaş altındaki görülme insidansı (0.4/100000) oldukça düşüktür (85).

Hastalık etiolojisinde hormonların, enfeksiyonların, diyetin, çevresel faktörler ile genetik yatkınlığın rol aldığı gösterilmektedir. Literatürde pozitif aile öyküsüne sahip olmak, siyah Amerikan ırkı mensubu olmak ve ileri yaşta erkek olmak güçlü risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Belirtilen risk faktörleri dışında artmış yağ ve kırmızı et tüketiminin ve vazektomi yaptırmış olmanın kanser riskini artırdığı, düzenli fiziksel aktivitenin, greyfurt ve karpuz gibi likopen içeren meyvelerin, D ve E vitamini ile selenyumun kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (90-92).

Prostatın kanseri terimi, rutin kullanımda prostat bezdeki glandlardan gelişen adenokarsinom için kullanılmaktadır. Prostat kanserlerinin neredeyse tamamı adenokarsinom olmakla beraber, prostatın primer kanserleri epiteliyal ve stromal olarak iki başlık altında incelenirler. Adenokarsinom, saf duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, transizyonel hücreli karsinom ve nöroendokrin karsinom epiteliyal kökenli tümörlerken rabdomyosarkom ve leiomyosarkom prostatın stromal kökenli tümörleridir. Sekonder tümörler prostat kanseri için nadir görülürken en sık görülen sekonder tümörler mesane kanseri ve kolon kanseri direkt metastazı, lenfomalar ve hematojen metastazlardır.

Prostat kanseri ile ilişkisi olduğu düşünülen riskli lezyonlar ise atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) ve prostatik intraepitelyal neoplazidir (PIN). PIN de sitomorfolojik olarak düşük düzeyli ve yüksek düzeyli olarak iki kategoriye ayrılır. Adenozis karsinoma sitolojik olarak benzemesi, yüksek dereceli PIN'in ise bazal katman kaybıyla prostat kanserinin sitolojisine benzemesi bu iki lezyonun premalign olduğunu düşündürmektedir (90, 93, 94).

Prostat kanserinin sınıflamasında kullanılan 2 yaygın sınıflama metodu mevcuttur. Bu sınıflamalardan biri Whitemore - Jewet sınıflaması, diğeri ise TNM sınıflamasıdır.

Tablo 1: Prostat kanseri için Whitemore - Jewet sınıflaması (81)

A	Tümör vardır fakat klinik olarak saptanamaz, tesadüfen bulunur
A1	Doku normal dokuya benzer; bir lobdaki birkaç noktada malign hücre bulunur
A2	Daha geniş yayılım vardır
B	Tümör fizik muayene hissedilebilir ancak prostat kapsülü dışına yayılmamıştır
Bin	Tümör hissedilebilir, bir bütün lobu işgal etmez ve normal doku ile çevrilidir
B1	Tümör hissedilebilir ve bir bütün lobu işgal etmez
B2	Tümör hissedilebilir ve bir bütün lobu ya da her ikisi lobu kaplar
C	Tümör kapsül dışına taşmıştır
C1	Tümör kapsül dışına taşmıştır fakat seminal vezikül invazyonu yoktur
C2	Tümör seminal veziküllere yayılmıştır
D	Tümör diğer organlara yayılmıştır

PROSTAT KANSERİ TNM SINIFLAMASI
<p><u>Primer tümör (T)</u></p> <p>Tx Tümörün değerlendirilemediği olgular</p> <p>T0 Tümöre ait hiçbir bulgunun olmadığı olgular</p> <p>T1 Palpasyon ya da görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan olgular</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında insidental olarak saptanan tümör</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak saptanan tümör</p> <p style="padding-left: 40px;">T1c İğne biyopside saptanan tümör (örn. Yüksek PSA değeri nedeniyle)</p> <p>T2 Prostata sınırlı tümör</p> <p style="padding-left: 40px;">T2a Tek lobu tutan tümör</p> <p style="padding-left: 40px;">T2b Her iki lobu tutan tümör</p> <p>T3 Prostat kapsülünü asan tümör</p> <p style="padding-left: 40px;">T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)</p> <p style="padding-left: 40px;">T3b Vezikula Seminalis tutulumu</p>
<p><u>Lenf Nodu (N)</u></p> <p>Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği olgular</p> <p>No Bölgesel lenf nodu metastazı bulunmayan olgular</p> <p>N1 Bölgesel lenf nodu metastazı</p>
<p><u>Uzak Metastaz (M)</u></p> <p>Mx Uzak metastazın değerlendirilemediği olgular</p> <p>Mo Uzak metastazı olmayan olgular</p> <p>M1 Uzak metastaz</p> <p style="padding-left: 40px;">M1a Bölgesel olmayan lenf nodu</p> <p style="padding-left: 40px;">M1b Kemik</p> <p style="padding-left: 40px;">M1c Diğer bölgeler</p>

T: tümör boyutunu N: lenf nodu tutulumunu M: metastazı temsil eder

Şekil 11: Prostat kanserinde TNM sınıflaması (95)

Whitemore - Jewet sınıflamasının kullanımı günümüzde TNM sınıflamasına göre daha az kullanılmakta olup TNM sınıflaması araştırmacılar tarafından daha sık kullanılmaktadır

Prostat kanserinin tanısı parmakla rektal muayene, PSA ve TRUS eşliğinde biyopsi ile konmaktadır (96). Prostatta görülen tümörlerin özellikleri hakkında bilgi edinmemize ve kanserlerin erken tanısına yardımcı yöntemlerde eski bir tanı yöntemi olan Parmakla Rektal muayeneyi (DRM) ele alırsak avantajlarının yanında dezavantajlarının da olduğunu görürüz. DRM ile periferik zonda yerleşen tümörler

belli bir boyutta ise bu yöntemle palpe edilmesine rağmen küçük boyutlu ve transizyonel zon yerleşimli tümörlerin tespiti zor olduğu ve DRM ile yapılan klinik evrelemenin doğruluk oranının çok yüksek olmadığı bildirilmiştir. Bunlara rağmen günümüzde erkeklerin 50 yaş üstünde yılda bir defa kontrol amaçlı DRM yapılması önerilir. DRM'de prostatı endurasyon, nodül, yüzey düzensizlikleri, asimetri, fiksasyon, lateral sulkusun durumu dikkatlice ve tecrübeli kişilerce incelenmelidir. DRM'nin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük pozitif öngörücü olması bu yöntemin tek başına bir tanı yönteminin kısıtlılıklarındandır (97). Yapılan bir çalışmada TRUS ile tanımlanan 1,5 cm'den küçük tümörlerin %41'inin bu yöntemle tespit edilemeyeceğini saptanmıştır. Aynı çalışmada TRUS yöntemi ile DRM'ye oranla iki kat daha fazla kanser olgusunun tespit edileceğini vurgulanmıştır (98). Fakat bu çalışmanın aksine başka bir araştırmacı tek başına DRM ile TRUS'a göre daha yüksek oranda tümör tespit ettiğini belirtmiştir (99). DRM prostat ile ilgili patolojiler düşünüldüğünde duyarlılığı yaş, ırk ve PSA seviyesi ile değişmektedir. DRM'nin duyarlılığı PSA seviyesinin artması ile artmaktadır. Anormal DRM bulguları olan erkeklerde PSA sonucuna bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır.

Prostat kanseri tanısında diğer önemli bir yöntemde PSA değerleridir. DRM'de kanserli olguların yaklaşık %23-45'inde tanı koymada yetersiz olduğu düşünüldüğünde hastalara PSA düzeyleri ve TRUS bulgularına bakılarak biyopsi yapılmalıdır. DRM'nin diğer bir dezavantajı ise tecrübe ile doğru sonuçların artmasıdır, şöyle ki DRM ile saptanan prostat kanserlerinin %50'den fazlasının ileri evre olduğu bilinmektedir. Prostat çok özel antijenin yaygın kullanımı, DRM ile birlikte prostat spesifik antijenin birlikte değerlendirmesi DRM'nin tanı değerini artırmaktadır. Bununla birlikte PSA prostat kanserlerinde en yüksek öngörücü değere sahip olmasına rağmen prostatında herhangi bir patoloji olan erkeklerde her zaman yüksek PSA değerleri görülmeyebilir. PSA'nın tanı değerini düşüren etkenler bu kadarla kalmaz; PSA sadece prostat kanserine bağlı yükselmez ve prostat kanserli olguların yaklaşık %25'inde eşik değer olarak rapor edilen 4 ng/dl'den daha düşük PSA değerlerine rastlanılmaktadır (100).

Gleason skorlaması prostat kanserinde en sık kullanılan histopatolojik derecelendirme sistemidir. Derecelendirme dokunun histolojik incelenmesindeki

glandüler diferansiasyon ve büyümenin stromal ilişkisine bağlıdır. Diferansiasyonun en iyi olduğu durumda 1, en kötü olduğu durumda 5. derece elde edilmiş olur. En sık gözlenen iki doku paterni belirlenerek diferansiasyona göre derecelendirme yapılır. Ortaya çıkan iki derece toplanarak son sonuç hesaplanır. Çıkan sonucun toplamının 7'nin üzerinde olması ya da iki skordan birinin 4'ün üzerinde olması kötü prognoz göstergesidir(101). Paternlerin açıklamaları tablodaki gibidir.

Gleason Dereceleme Sistemi Paternleri

1.patern	Sıkı paketli, ayrı, yuvarlak-oval nodüller vardır.
2.patern	1.paterne benzer, orta derecede sınırlıdır, tümör nodülünün kenarlarında infiltrasyon olabilir. Daha gevşek bez düzeni mevcuttur
3.patern	Glandüler birimler ayrıdır. Bez boyutları 1.ve 2. paternden küçüktür. Neoplasik hücreler asinüslere ve çevresine infiltratordur. Büyüklük ve şekil farklılıkları olan düzgün sınırlı kribriorm nodüller mevcuttur
4.patern	Birleşmiş mikroasiner bezler, tanımlamakta zorluk yaşanan glandüler bezler, düzensiz kribriorm nodüller mevcuttur.
5.patern	Glandüler diferansiasyon yoktur. Katı plaklar, kordlar ve tekli hücrelerden oluşan yapılar, papiller kribriorm veya solid kitlelerle çevrili santral nekroze komedokarsinomdur

Şekil 12: Gleason derecelendirme sistemi paternleri (102)

2.2.3. Prostat patolojilerinde kullanılan radiyagnostik yöntemler

2.2.3.1. BPH ve prostatitte kullanılan görüntüleme yöntemleri

Prostat dokusuna ait patolojilerde genellikle benzer yaklaşım modaliteleri kullanılmaktadır. BPH'dan şüphelenilen hastalarda İntravenöz Pyelografi (IVP), Transrektal-Transabdominal USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG kullanılabilir. IVP'de tam olarak boşalmanın gerçekleşmemesi nedeniyle beklenenden fazla miktarda rezidü opak madde görüntülenmesi, mesane tabanında

prostat basısına bağlı dolum defektleri, prostat basısı nedeniyle inter-üreterik çizgide J kıvrımının görünmesi BPH'yı düşündüren sonuçlardır.

Ultrasonografik incelemede transizyonel zon ve/veya peri üretral glandüler dokudaki diffüz genişlemeler ve/veya nodüler yapılar görülebilir, prostat dokusunun artmış hacmi görüntülenir, yine ürinasyon sonrası artakalan idrar miktarı atmış olarak görüntülenir. Ayrıca büyümenin geliştiği alanlarda hipoekojen alanlar görüntülenir. Bilgisayarlı tomografide büyümüş prostat dokusu, kalsifiye dansite artış alanları, dansitesi azalmış nodüler görüntüler izlenebilir.

Manyetik Rezonans T1 ağırlıklı görüntülemde prostata ait büyüme saptanır. T2 ağırlıklı görüntülemde transizyonel alanla periüreteral alandaki adenomlar düşük sinyalizasyon gösterir bu nedenle görüntü prostat kanseri ile karıştırılabilir. Bu durum çekimde kontrast kullanılarak çözülebilir. Kanser dokusunun kontrast maddeyi daha hızlı alması ve daha hızlı bırakma özelliği ile kanser BPH'dan ayırt edilebilir (27, 62, 83, 84, 103).

Prostatın enfeksiyon ve inflamasyonundan şüphelenilen hastalarda bilgisayarlı tomografi, Doppler ve transrektal Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografide kapsülden periton yüzeyine kadar uzayabilen, uni-multiloküler hipodens alanlar saptanabilir.

Kronik prostatit MR T2 ağırlıklı görüntülemde BPH' da görüldüğü gibi prostat adenokarsinomuna benzer şekilde düşük dansiteli görüntü verir. Özellikle perifer prostat alanlarında kitleye benzemeksizin ya da kapsül düzeninde değişiklik göstermeksizin yaygın sinyalizasyon kaybı gösterir. Kontrast verildikten sonra enfekte ya da inflame olan dokuda kontrast tutulmazken prostat adenokanseri olan alanlarda kontrast hızla tutulur ve bırakılır.

Ultrasonografik incelemede ise prostatit, akut ve kronik dönemlerde farklılıklar göstermektedir. Akut evredeyken transrektal uygulamada düşük ekojenite gösteren nodüler yapılar, kısmen de yaygın düşük ekojenite gösterir. Apse düşünölen durumlarda renkli Dopplerde perifer vasküleritesi artmış hipoekojenik odak görülebilir. Kronik evredeyken ise üreter çevresindeki salgı bezlerinde ve kapsülde düzensizlikler, kapsüler kalınlık artışı, ejakülatuar kanallarda kalsifiye lezyonlar,

distandü vezikülo seminalis ve dilate prostat venleri gözlenebilir. Granülomatoz lezyonların geliştiği kronik prostatitler hipoekojenik görüntü nedeniyle prostat kanseri ile karışabilir (84, 103-105).

2.2.3.2. Prostat kanserinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Günümüzde birçok bulaşıcı hastalık ve metabolik hastalık için kesin tedavi çözümleri üretilmiş olmasına karşın birçok kanser türü için halen spesifik tedavilerin mevcut değildir. Bu durum bu alanda yapılan araştırmaların daha fazla olmasının nedeni olabilir. Prostat kanserinde kullanılan radyolojik yöntemlere bakıldığında transrektal USG, bilgisayarlı tomografi, konvansiyonel-dinamik kontrastlı MRG (DKMRG), manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme, difüzyon ağırlıklı MRG ve pozitron emisyon tomografi kanser tanısında kullanılan testlerdir.

Ultrasonografinin prostat kanserindeki yerine bakıldığında TRUS bulguları tanı için spesifik olmamakla beraber prostatın periferik zonunda heterojen, limitleri belirgin olarak ayırlamayan ekojenitesi düşük nodüller gözlenebilir. Kitleye bağlı olarak sağlıklı çevre dokuda bası etkisi ve tümoral dokunun kapsül ve seminal vezikül invazyonu da USG de görüntülenebilir. TRUS'da kapsül sınırında düzensizlikler ve retroprostat açığı değişimi tümör dokusunun yayılımının göstergesi olabilir. Prostat bezinin belli bir odak noktasında Dopplerde damarlanmada artış gözlenmesi yine kanser için yönlendiricidir. Biyopsi alımı sırasında TRUS ile şüpheli alanlardan örnek alınması kanserli dokunun yakalanması açısından önem arz ettiği belirtilmektedir (27, 106). Bununla beraber TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile prostat kanserine yönelik tarama yapılması bazı araştırmacılar tarafından tartışma konusu olmuştur (107). TRUS ile biyopsi için biyopsi öncesi hasta hazırlığı, antibiyotik profilaksisi, rektum temizliği, anestezi sırasında ağrı olması ve komplikasyonlar bu metodun dezavantajlarıdır. Ayrıca TRUS eşliğinde biyopsi tekniğinde randomize biyopsi kullanılması nedeniyle kanser odağının atlanabilmesi riski mevcut olup, normal prostat dokusundan gereksiz biyopsi alınması bezde komplikasyon riskini arttırabilmektedir (12, 108-111).

Bilgisayarlı tomografi, prostat kanserinin tanısında oldukça sınırlı etkinliğe sahip bir radyolojik tetkiktir. Sağlıklı doku ile malign prostat dokusunun ayrımını BT ile yapmak mümkün değildir. Prostat kanserinin mesane ve rektum gibi çevre doku invazyonlarında BT bilgi verici olabilir (103, 112, 113).

PET/BT ise birçok kanser için tanıda büyük önem arz eden bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT'nin kanser tanısındaki başarısı, kanser hücrelerinin artmış metabolizma hızının tespit etmesi aracılığı ile olmaktadır. Kanser hücrelerinin artmış enerji tüketimini saptayabilmek için en sık kullanılan madde [18-F] Florodeoksiglikoz'dur. Prostat kanserinin glikoz tüketiminin düşük olması, tümöre bağlı olarak mesane aktivitesinin de artması, benign nodüllerde de tutulumun yüksek olması ve prostat kanserinde [18-F] Florodeoksiglikoz tutulum değişkenliği nedeniyle PET/BT'nin prostat kanserinde kullanımı sınırlıdır. PET/BT'de prostat kanseri için kullanılan diğer maddeler Metionin, [11-C] Kolin ve [11-C] Asetattır (27, 114-117).

Konvansiyonel - Dinamik kontrastlı MRG'da (DKMRG) prosedür sırasında radyasyon kullanılmaması, daha iyi yumuşak doku görüntüsü elde edilmesi ve multiplanar görüntülemenin mümkün olması bu yöntemin pozitif yönleridir. Kullanılan kontrast maddenin yan etki ve maliyet dezavantajı ile uzun çekim süresi bu yöntemin negatif özellikleridir. DKMRG'de T1 ağırlıklı görüntüleme hiperintens çevre dokuya ve lenf noduna olan yayılımın değerlendirilmesinde yardımcı rol oynar. Retroprostatik açı kaybı, prostat kapsülünde düzensiz görünüm ve gland konturlarında bozukluk kanser lehine bulgulardır. Kontrast madde verilmesini takiben periferik zonda homojen bir kontrast tutulumu olurken santral zonda heterojen bir tutulum olur. Prostat kanseri varlığı durumunda periferik zonda santral zondakine benzer şekilde kontrast madde tutulumunda heterojenite görülebilir. Bu görünüm fibrotik prostat dokusu varlığında ve kanama halinde de gözlenebilmektedir. Bunlara ek olarak daha önce de bahsedildiği üzere tümör hücreleri kontrast maddeyi hızla alır ve hızla bırakır. Tümör dokusunun bu özelliği BPH ve kanser ayırımının yapılmasında yardımcı olur. Ayrıca T2 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olan prostatitli dokunun kontrast tutmama özelliği prostat kanseri ile ayırımının yapılmasında da yardımcıdır. DKMRG için literatürde belirtilen sensitivite değeri %73, spesifite değeri ise %81'dir (27, 103, 118-120).

Manyetik rezonans spektroskopisi de prostat malignitelerinde kullanılabilen bir teknik olup dokudaki kreatinin, sitrat gibi hücre metabolizmasında ortaya çıkan ya da kullanılan yapılar ile ilgili verdiği ek bilgiler sayesinde malignite tespitinde spesifiteyi (özgüllük) artırır. Avantajı spesifitedeki bu artış iken dezavantajı yeni

ekipman gereksinimi ve DKMRG'ye benzer şekilde uzun tetkik süresidir (116, 121-123).

Molekül düzeyinde difüzyon hareketlerini gösterme temeline dayanan Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAMRG) oluşturulan güçlü manyetik alanlar ve ekoplanar sekans ile su hareketlerine bağlı görüntü oluşturulur (8, 124, 125). Sağlıklı doku ile malign dokulardaki su difüzyon oranları malign hücrelerdeki artmış hücre içi dansite nedeniyle farklıdır. Buradan yola çıkılarak benign dokular ile malign dokuların ayrımında DAMRG'nin kullanılabileceği gösterilmiştir. Malign dokularda ADC değerleri benign dokulardan daha düşük saptanmaktadır. Benign karakterde olan prostatit ve BPH'da ADC ortalama değerleri prostat kanserinden yüksek saptanmaktadır. Ayrıca diğer MR görüntüleme yöntemlerine göre daha kısa olan çekim süreleri DAMRG için avantaj olarak görülebilir (8, 63, 67).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma gözlemsel bir araştırma olup retrospektif dizaynda planlanmıştır. Çalışma grubunu Eylül 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalına başvurmuş prostat biyopsisi planlanmış 50 erkek hasta oluşturmaktadır. Çalışma hastalara yapılan MR incelemeleri üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.2. Patolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalara biyopsi öncesi radyolojik görüntülemeler yapılmış olup patolojik değerlendirme sonrası kesin tanı konulmuştur. Biyopsi için Trans Rektal USG eşliğinde 12 kadranda rasgele örnekleme yapılmıştır. Biyopsi örneklerinin değerlendirmesi sonucunda 27 hasta prostat kanseri tanısı almış olup 23 hasta benign lezyon tanısı almıştır

3.3. Çekim Protokolü ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kullanılmakta olan 1,5 Tesla Hitachi Echelon marka model kapalı MR cihazı kullanılmıştır. Görüntüleme pelviste prostat dokusuna yönelik olarak yapılmış olup, incelemede aksiyel T1A, T2A, koronal T2A ve 3 farklı b değerinde ($b:50$, $b:500$, $b:800$ sn/mm²) sekansları ile araştırma yapılmıştır. Yapılan b değerlerinden $b:500$ ve $b:800$ değerleri ile araştırma devam ettirilmiştir. Difüzyon MR da şüpheli alanlardan yapılacak olan ADC değerleri ölçümlerinde en düşük ADC değeri çalışmaya dahil edilmiştir. Ölçümler için 20-40 mm² arasındaki değerlerde ROI kullanılmıştır.

Çekimde kullanılan parametreler şu şekildedir.

Aksiyel plan T2 A FSE : TE 80 ms, TR 3500 ms, FA 90, FSE faktör 10, FOV 285, matriks 256x256, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 1, süre 90 sn

Aksiyel plan T1 A FSE : TE 10 ms, TR 588 ms, FA 90, FSE faktör 3, FOV 285, matriks 256x256, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 1, süre 135sn

Koronal plan T2 A FSE : TE 80 ms, TR 4000 ms, FA 90, FSE faktör 10, FOV 230, matriks 256x256, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 1, süre 140 sn

DWI EPI Single Shot (*b*:500, *b*800) : TE 70 ms, TR 5100 ms, FA 90, FSE faktör 51, FOV 285, matriks 128x128, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 6, süre 130 sn

3.4. İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı verilerde uygun yerlerde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca ve min-max değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik koşulları karşılayan verilerde bağımsız gruplarda T testi, karşılamayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklı *b* değerlerine ait ADC cut-off değerlerinin belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteric) eğrileri çizdirildi. Değerler tablosundan en uygun ADC değerleri belirlenerek değerlere ait duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar parametrik özellikleri taşıyan değişkenler için Pearson testi, taşımayanlar değişkenler için spearman testi ile incelendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi. Tüm analizler SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

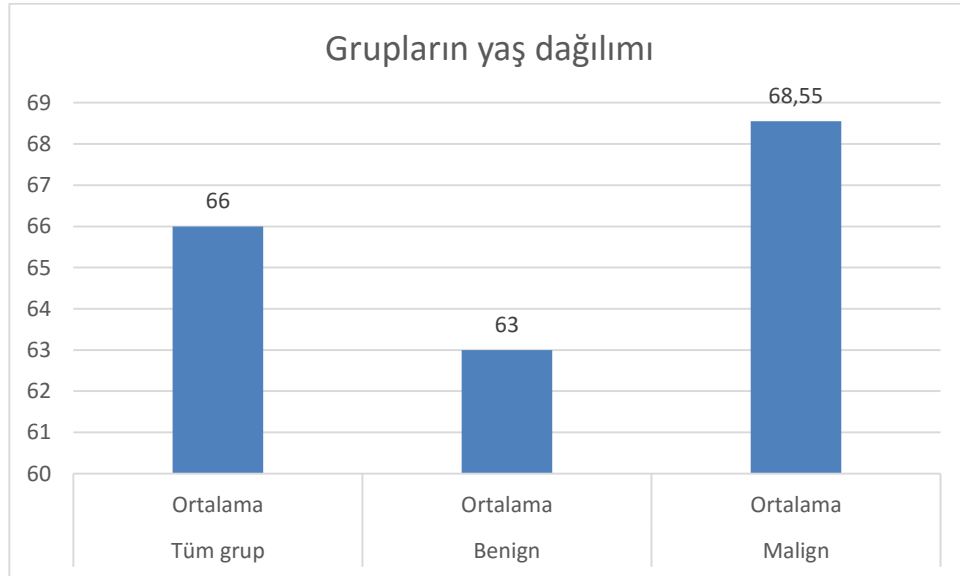
4. BULGULAR

Tablo 2: Çalışmaya alınan bireylerin özellikleri

	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	25 Persantil	75 Persantil
Yaş	66	7.51	65.5	47	86	60	71
PSA	12.273	14.32	8.01	3.84	100	5.28	14.96
Gleason	7.1111	1.01	7	6	9	6	8
Lezyon tipi	benign ¹	23	46				
	malign ¹	27	54				

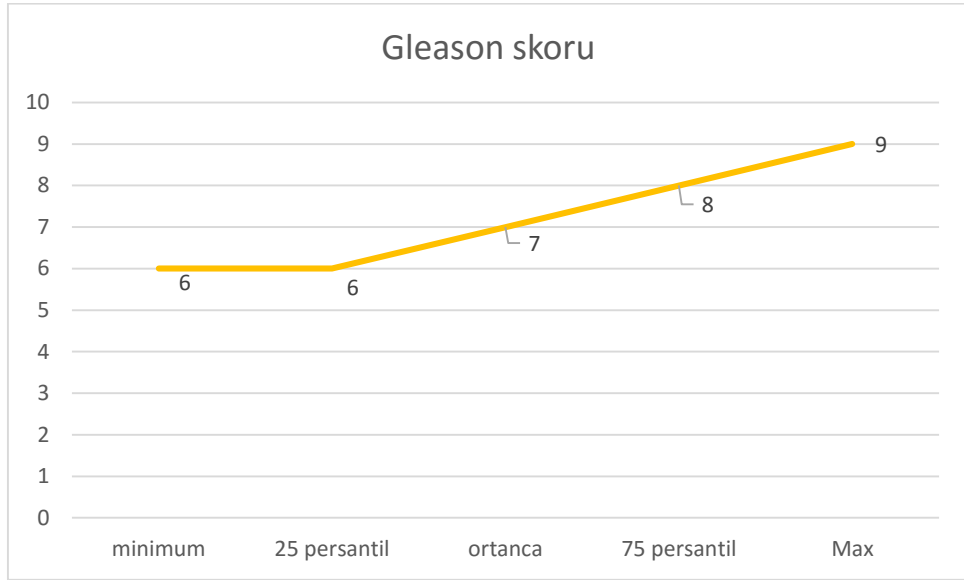
¹ Kategorik verilerde ortalama yerine N(sayı), Std. Sapma yerine %(yüzde) kullanılmıştır.

Çalışmaya başlangıçta tanıları bilinmeyen, radyolojik incelemeleri yapıldıktan sonra 23' ü (%46) benign, 27' si (%54) malign doku tanısı alan 50 erkek hasta alınmıştır. Tüm çalışma grubunun ortalama yaşı 66 ± 7.51 bulunmuştur. Tüm grubun ortanca PSA değeri 8.01 (5.28-14.96) bulunmuştur. Gleason skoru ortanca değeri 7 (6-8) bulunmuştur.



Şekil 13: Katılımcıların yaş dağılımı

Katılımcıların ortalama yaş dağılımları şekildeki gibidir.



Şekil 14: Malign doku tanılı hastaların gleason skoru özellikleri

Katılımcıların gleason skoruna ait bilgiler şekildeki gibidir

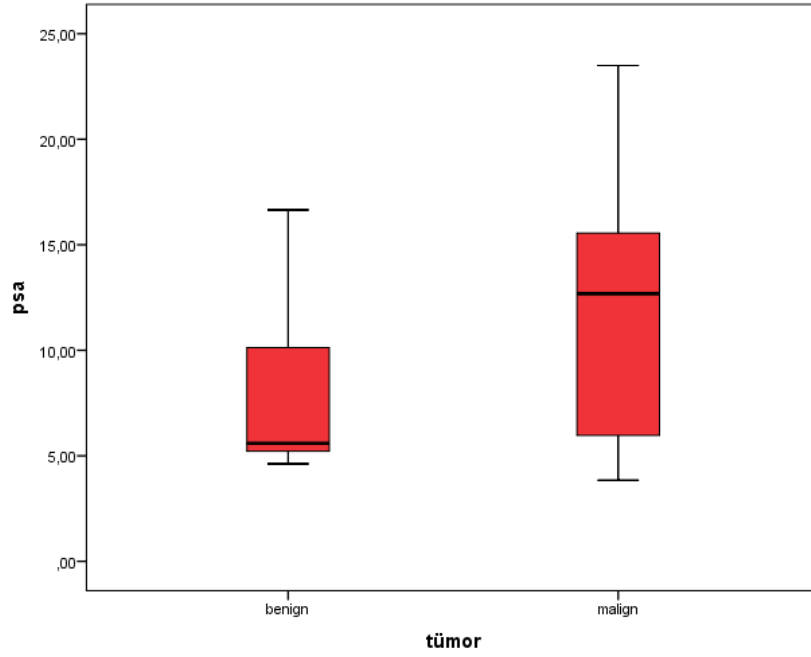
Tablo 3: Katılımcıların özelliklerinin karşılaştırılması

	Malign doku tanılı				Benign doku tanılı				p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min-Max	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min-Max	
Yaş	68.56	7.94	70	47-86	63	5.82	62	51-73	0.008 ¹
PSA	11.68	5.98	12.68	3.84-23.49	7.93	3.92	5.59	4.62-16.65	0.026 ²
Gleason	7.11	1.01	7	6-9	-	-	-	-	-

¹ T testine ait p değeri

² Mann Whitney U testine ait p değeri

Katılımcıların özellikleri karşılaştırıldığında malign doku tanılı hastaların ortalama yaşı benign tanılı hastaların ortalama yaşından 5.56 yaş daha yüksek bulunmuştur (p=0.008). Malign doku tanılı hastaların ortanca PSA değeri beklenildiği üzere benign tanılı hastaların ortanca değerinden 3.75 birim daha yüksek bulunmuştur (p=0.026). Gleason skoru benign hastalarda ölçülmediği için karşılaştırma yapılamamıştır.



Şekil 15: Katılımcıların doku tanı tiplerine göre PSA değerleri

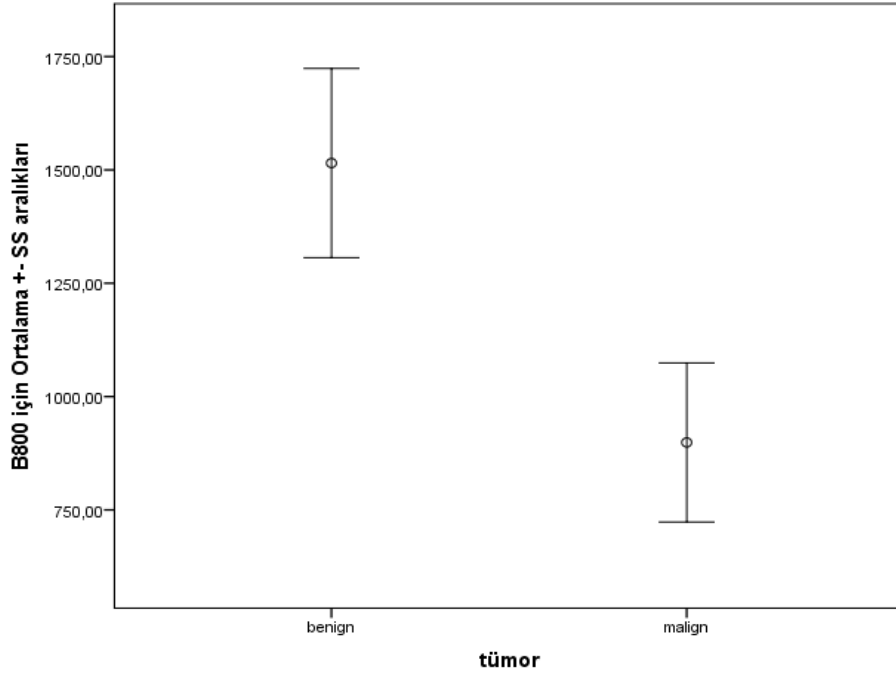
Benign ve malign doku tanı hastalarda PSA değerlerinin dağılımı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4: Lezyonun doku tipine göre *b800* ve *b500* e ait ADC değerlerinin karşılaştırılması

	Malign lezyon		Benign lezyon		p ¹
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
<i>b 800</i>	898.81	175.56	1515.04	208.66	0.000
<i>b 500</i>	989.70	173.07	1666.74	230.33	0.000

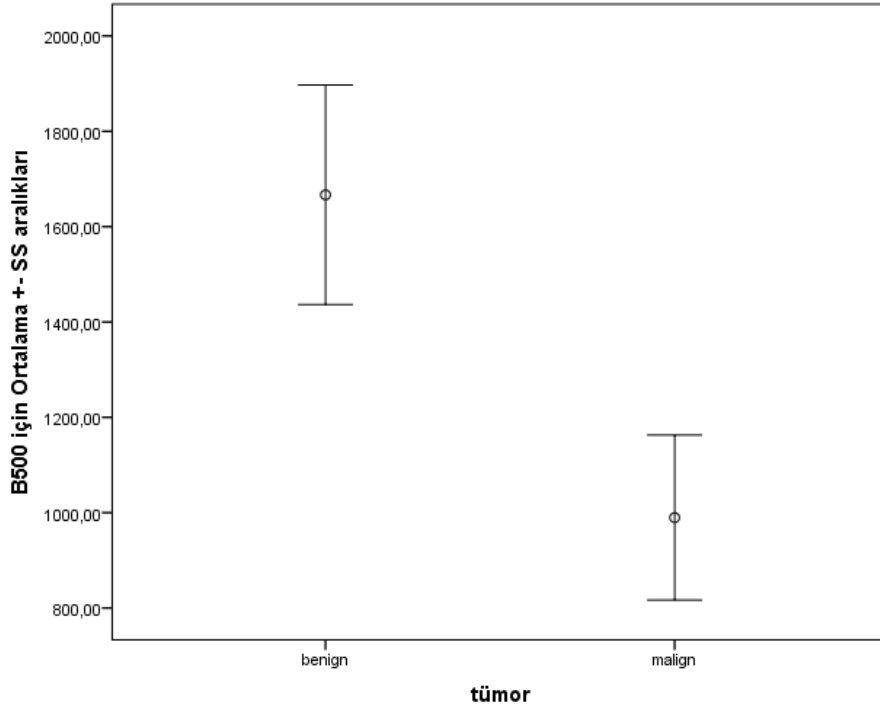
¹T testine ait p değeri

Lezyonun doku tanısına göre *b800* ve *b500*' e ait ADC değerlerinin ortalama değerleri incelendiğinde, hem *b800* hem de *b500* için malign doku tanı gruplarda ortalama ADC değerleri benign doku tanı gruplardan daha düşük bulunmuştur.



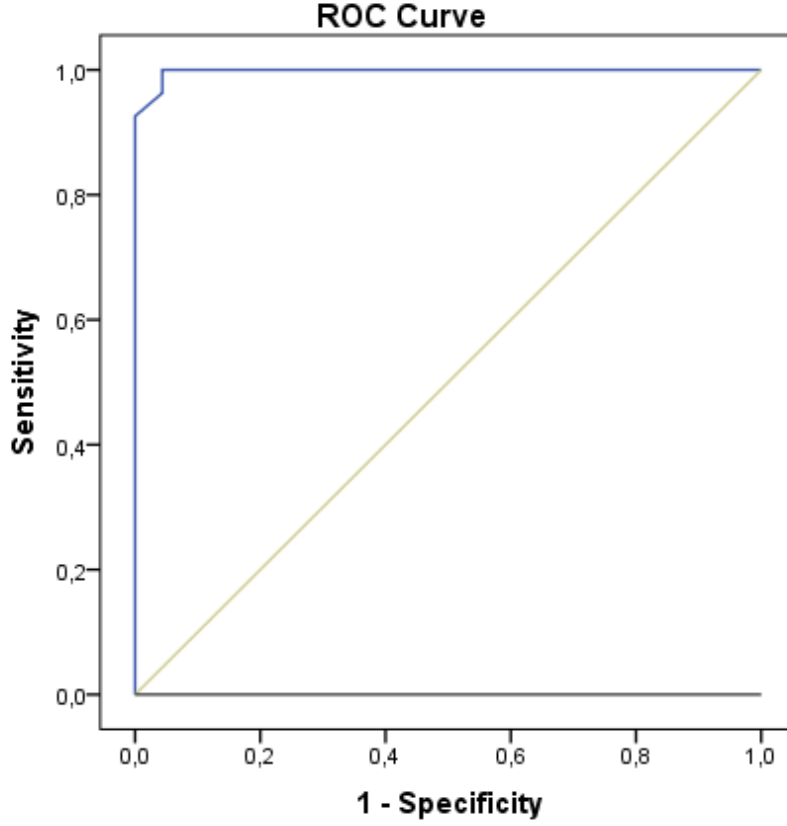
Şekil 16: *b800* için doku tiplerine göre ADC değerleri

Doku tipine göre *b800* için ortalama ADC değerleri ve standart sapmaları şekilde gösterilmiştir.



Şekil 17: *b500* için doku tiplerine göre ADC değerleri

Doku tipine göre *b500* için ortalama ADC değerleri ve standart sapmaları Şekilde gsterilmiŐtir.



Şekil 18: *b800* için ADC değerlerinin ROC eğrileri

Grafikte *b800* için ROC eğrisi gsterilmektedir. Kahverengi çizgi referans doğrusudur. Bu doğru istatistiksel olarak anlamlı olan deęiŐkeninin başarılı ayırım yapamadığı durumu gstermektedir. Mavi çizgi ise, *b800* için duyarlılık ve yanlış pozitiflik oranlarının kesiŐmesi ile elde edilen çizgidir. Bir başka ifadeyle tanı başarısını gsteren çizgidir.

Değişken	Eğri altında kalan alan	95% Gűven aralıęı Alt - űst sınır	p değeri
<i>b800</i>	0.998	0.991-1.000	0.000

ROC eęrisi altında kalan alan 0.998 birimdir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Bu sonuca gűre *b800*' űn tanı testi olarak hasta ve saęlımları gűçlü bir Őekilde ayırt edebildięi sonucuna varılmıŐtır.

Tablo 5: *b800* için ADC değerleri için sınır değerin belirlenmesi

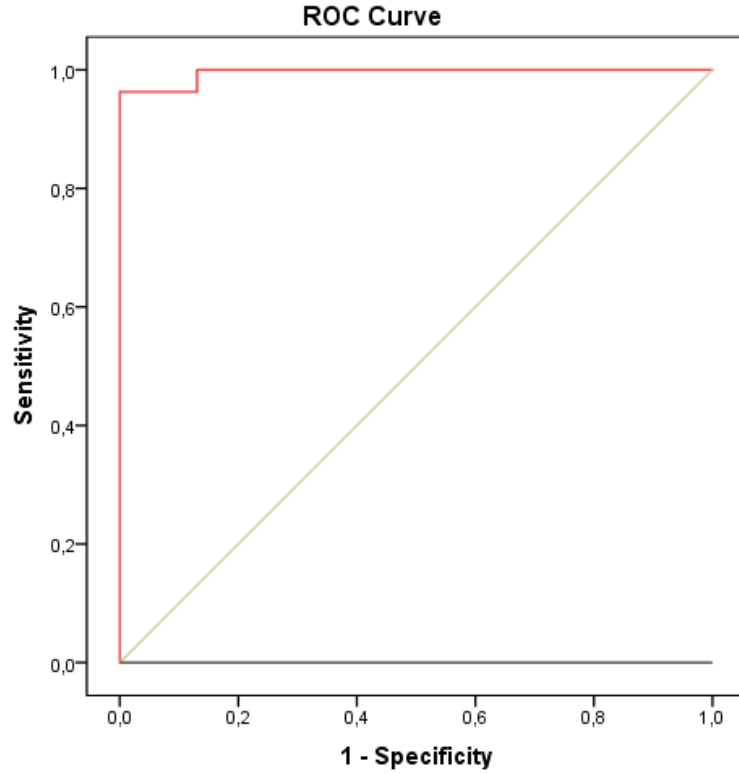
ADC değerleri	Duyarlılık	Özgüllük
---	---	---
---	---	---
1042.50	0.741	1.000
1056.00	0.778	1.000
1065.50	0.815	1.000
1100.50	0.852	1.000
1139.00	0.889	1.000
1149.00	0.926	1.000
1159.00	0.963	0.957
1197.50	1.000	0.957
1242.50	1.000	0.913
1273.00	1.000	0.870
1307.50	1.000	0.826
1327.50	1.000	0.783
1365.00	1.000	0.739
1414.00	1.000	0.696
---	---	---
---	---	---

Yukarıdaki tabloda *b800*' e ait ADC değerleri ve bu değerlerdeki duyarlılık ve 1-özgüllük değerlerine ait bir kesit verilmiştir. Çok fazla veri bulunması nedeniyle tablo üst ve alt kesimlerden daraltılmıştır. Tablo incelendiğinde optimal sınırın 1197.5 $\times 10^{-6}$ mm²/sn olduğu görülmektedir. Bu sınır, altındaki değerlerin malign, üstündeki değerlerin ise benign olarak belirtilmesi için en uygun değerdir. *b800* için sınır 1197.5 $\times 10^{-6}$ mm²/sn alındığında duyarlılık (sensitivite) %100, özgüllük (spesifite) %95.7 olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Altın Standart test ile *b800* parametresinin karşılaştırılması

		Altın standart		Toplam	
		malign	benign		
<i>b800</i>	Malign	N	27	1	28
		%	96.4	3.6	100
	Benign	N	0	22	22
		%	0.0	100.0	100,0
	Toplam	N	27	23	50
		%	54,0	46.0	100.0

Tabloda altın standart test ile *b800* değişkeni incelenmiştir. Test sonucunda *b800* için testin pozitif prediktif değeri %96.4 iken, negatif prediktif değeri %100 olarak hesaplanmıştır. Yani testin prostat kanseri olarak saptadığı hastaların %96.4' ü gerçekten prostat kanseri iken, testin sağlıklı olarak saptadığı bireylerin tamamı gerçekten sağlıklıdır.



şekil 19: *b500* için ADC değerlerinin ROC eğrileri

Grafikte *b500* için ROC eğrisi gsterilmektedir. Kahverengi çizgi referans doğrusudur. Bu doğru istatistiksel olarak anlamlı olan değişkeninin başarılı ayırım yapamadığı durumu göstermektedir. Kırmızı çizgi ise, *b500* için duyarlılık ve yanlış pozitiflik oranlarının kesişmesi ile elde edilen çizgidir. Bir başka ifadeyle tanı başarısını gsteren çizgidir.

Değişken	Eğri altında kalan alan	95% Güven aralığı Alt - Üst sınır	p değeri
<i>b500</i>	0.995	0.983-1.000	0.000

ROC eğrisi altında kalan alan 0.995 birimdir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Bu sonuca göre $b500$ ' ün tanı testi olarak hasta ve sağlamları güçlü bir şekilde ayırt edebildiği sonucuna varılmıştır.

Tablo 7: $b500$ için ADC değerleri için sınır değerin belirlenmesi

ADC değerleri	Duyarlılık	Özgüllük
---	---	---
---	---	---
1125.00	0.815	1.000
1131.50	0.852	1.000
1139.00	0.889	1.000
1150.00	0.926	1.000
1178.50	0.963	1.000
1226.00	0.963	0.957
1253.00	0.963	0.913
1292.50	0.963	0.870
1368.00	1.000	0.870
1469.00	1.000	0.826
1539.00	1.000	0.783
1574.00	1.000	0.739
1604.50	1.000	0.696
---	---	---
---	---	---

Yukarıdaki tabloda $b500$ ' e ait ADC değerleri ve bu değerlerdeki duyarlılık ve 1-özgüllük değerlerine ait bir kesit verilmiştir. Çok fazla veri bulunması nedeniyle tablo üst ve alt kesimlerden daraltılmıştır. Tablo incelendiğinde optimal sınırın $1178.5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olduğu görülmektedir. Bu sınır, altındaki değerlerin malign, üstündeki değerlerin ise benign olarak belirtilmesi için en uygun değerdir. $b 500$ için sınır 1178.5 alındığında duyarlılık (sensitivite) %96.3 özgüllük (spesifite) %100 olarak saptanmıştır.

Tablo 8: Altın Standart test ile $b500$ parametresinin karşılaştırılması

		Altın standart		Toplam	
		malign	benign		
$b500$	malign	N	26	0	26
		%	100.0	0.0	100,0
	benign	N	1	23	24
		%	4.2	95.8	100,0
Toplam	N	27	23	50	
	%	54,0	46.0	100.0	

Tabloda altın standart test ile *b500* değişkeni incelenmiştir. Test sonucunda *b500* için testin pozitif prediktif değeri %100 iken, negatif prediktif değeri %95.4 olarak hesaplanmıştır. Yani testin prostat kanseri olarak saptadığı hastaların tamamı gerçekten prostat kanseri iken, testin sağlıklı olarak saptadığı bireylerin %95.8' i gerçekten sağlıklıdır.

Tablo 9: *b800* ve *b500*' ün diğer değişkenlerle korelasyonu

	<i>b800</i>	<i>b500</i>
Yaş ²	-0.314*	-0.236
PSA ¹	-0.350*	-0.334*
Gleason ¹	-0.540**	-0.618**
<i>b800</i>	1.000**	0.922**
<i>b500</i> ²	0.922**	1.000**

¹Spearman testi kullanılmıştır ²Pearson testi kullanılmıştır *p<0.05 **p<0.01

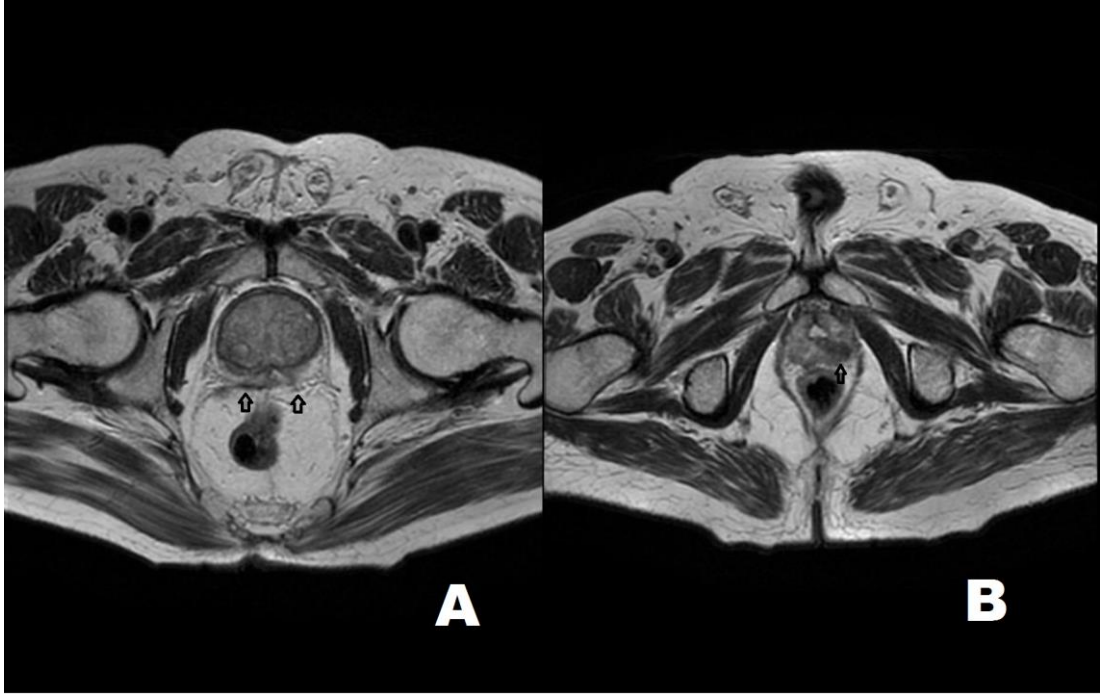
b500 ve *b800*' ün değişkenlerle korelasyonu incelendiğine *b800* ile yaş ve PSA arasında zayıf düzeyde negatif, gleason skoru ile orta düzeyde negatif, *b500* ile çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon mevcuttur. *b500* ile PSA arasında zayıf düzeyde negatif, gleason skoru ile arasında güçlü düzeyde negatif, *b800* ile çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon mevcuttur.

Aşağıdaki örneklerde *b800* değerine ait biri benign, diğeri malign doku tanısı alan hastaların görüntüleri bulunmaktadır. Görüntülerde ilk şekillerinde T2 aksiyel görüntüler, ikinci şekillerinde ADC görüntüler, üçüncü şekillerinde ise difüzyon görüntüler verilmiştir. Hastaların klinik bilgileri aşağıdaki gibidir:

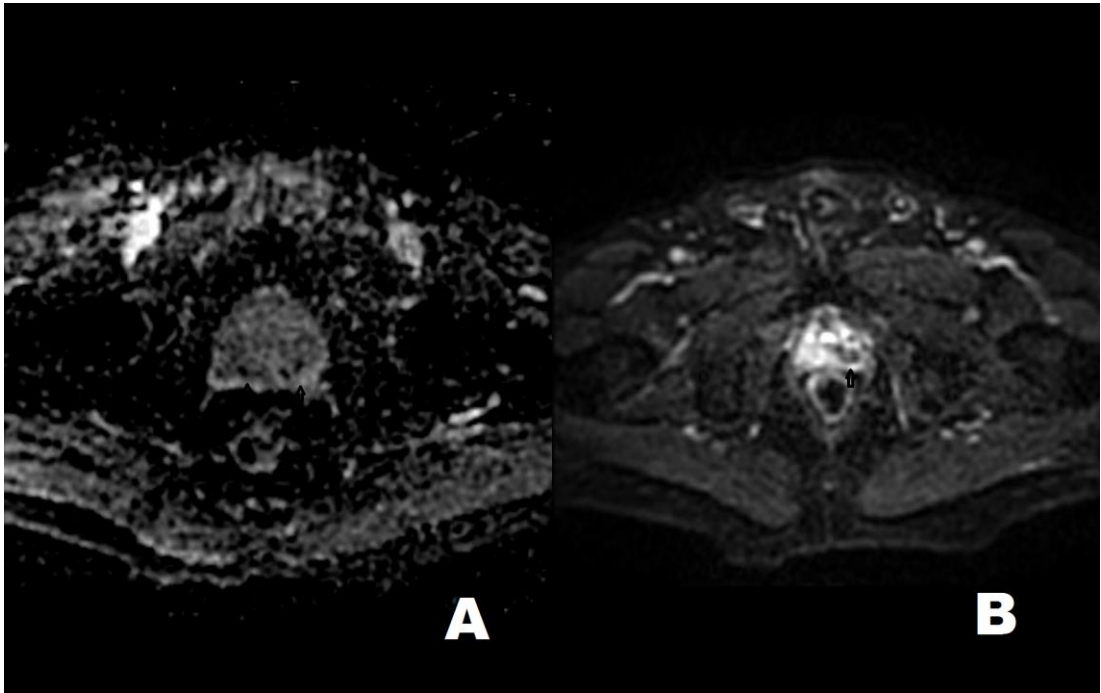
Olgu 1: 59 yaşındaki erkek hasta, PSA düzeyi 4.83 ng/ml olarak saptandı. Hastanın T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve gri skala ADC haritasında difüzyon artışı gösteren alanlarda hiperintensite izlenmektedir. Bu alanlarda ortalama kantitatif ADC değeri *b500* için $1652 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür. Patoloji sonucunda BPH saptandı.

Olgu 2: 73 yaşında erkek hasta, PSA düzeyi 20.67 ng/ml olarak saptandı. Hastanın T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve gri skala ADC haritasında difüzyon kısıtlamasını gösteren alanda hipointensite izlenmektedir. Bu alanda en düşük kantitatif ADC değeri *b500* için $799 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür. Patoloji sonucunda

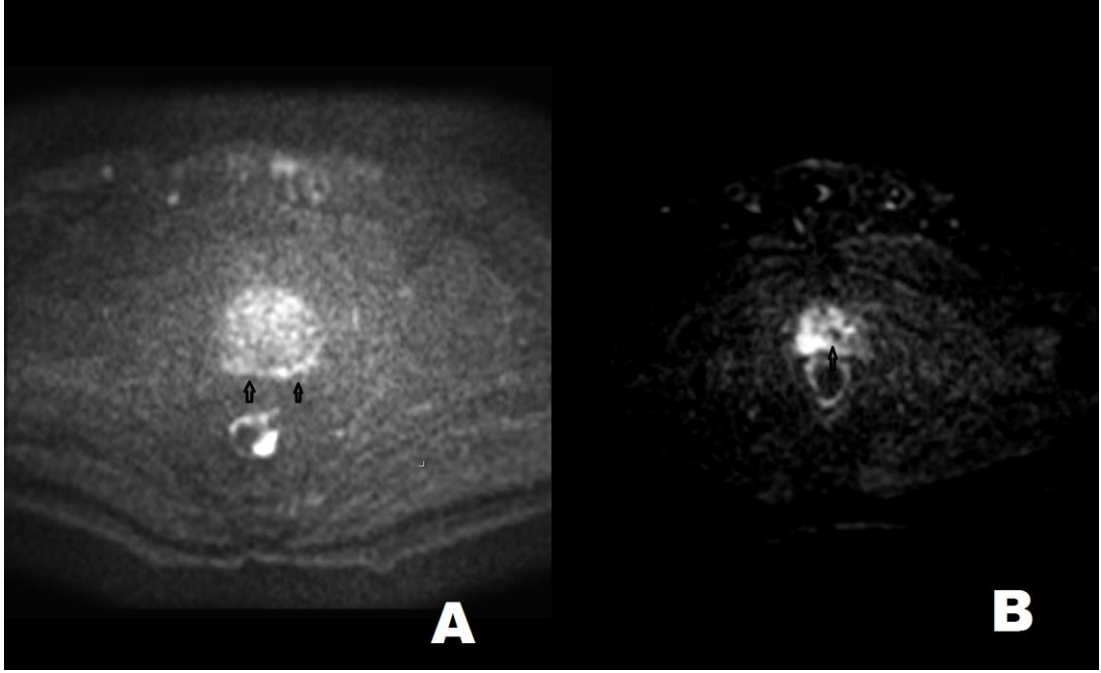
adenokarsinom Gleason (3+4=7) saptandı. Aşağıda olgu 1 ve 2' ye yönelik verilen tüm görüntülerde soldaki görüntü olgu 1, sağdaki görüntü olgu 2'ye aittir.



Şekil 20: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait aksiyel kesit T2 ağırlıklı MR görüntüleri



Şekil 21: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait ADC görüntüleri



Şekil 22: Olgu 1 (A) ve olgu 2 (B)'ye ait DAG görüntüleri

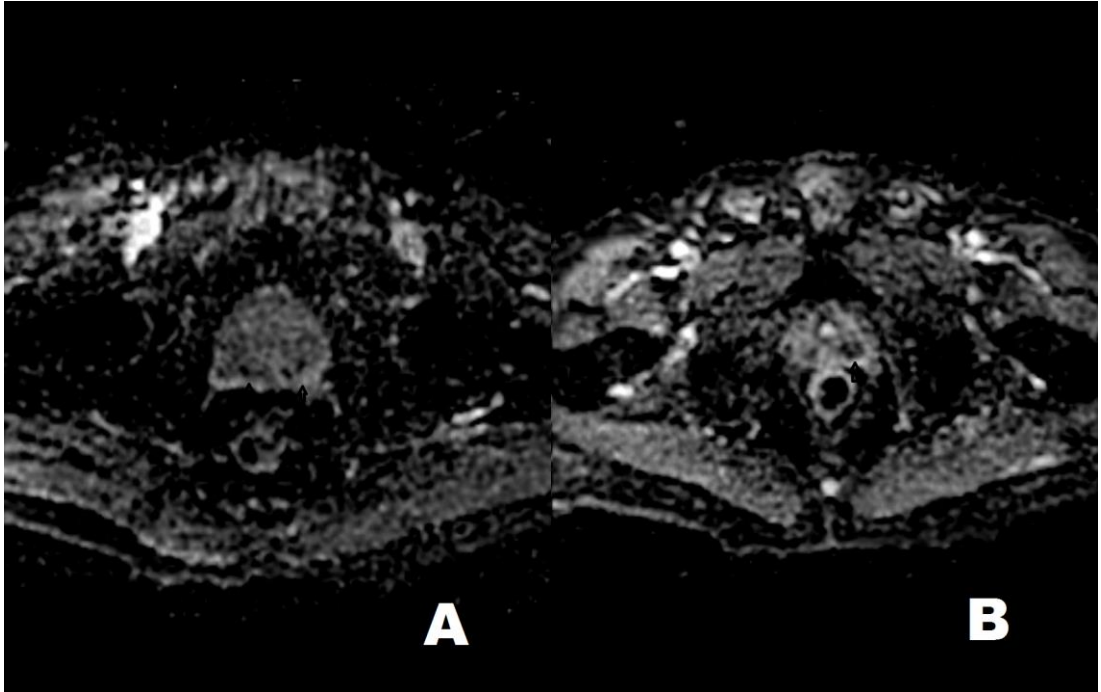
Olgu 3: 59 yaşında erkek hasta, PSA düzeyi 4.83 ng/ml olarak saptanmış. T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve gri skala ADC haritasında difüzyon artışı gösteren alanlarda hiperintensite izlenmektedir. Bu alanlarda ortalama kantitatif ADC değeri b800 için $1509 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür. Patoloji sonucunda BPH saptanmıştır.

Olgu 4: 73 yaşında erkek hasta, PSA düzeyi 20.67 ng/ml olarak saptanmış. T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve gri skala ADC haritasında difüzyon kısıtlamasını gösteren alanda hipointensite izlenmektedir. Bu alanda en düşük kantitatif ADC değeri b800 için $712 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür. Patoloji sonucunda adenokarsinom Gleason (3+4=7) saptandı.

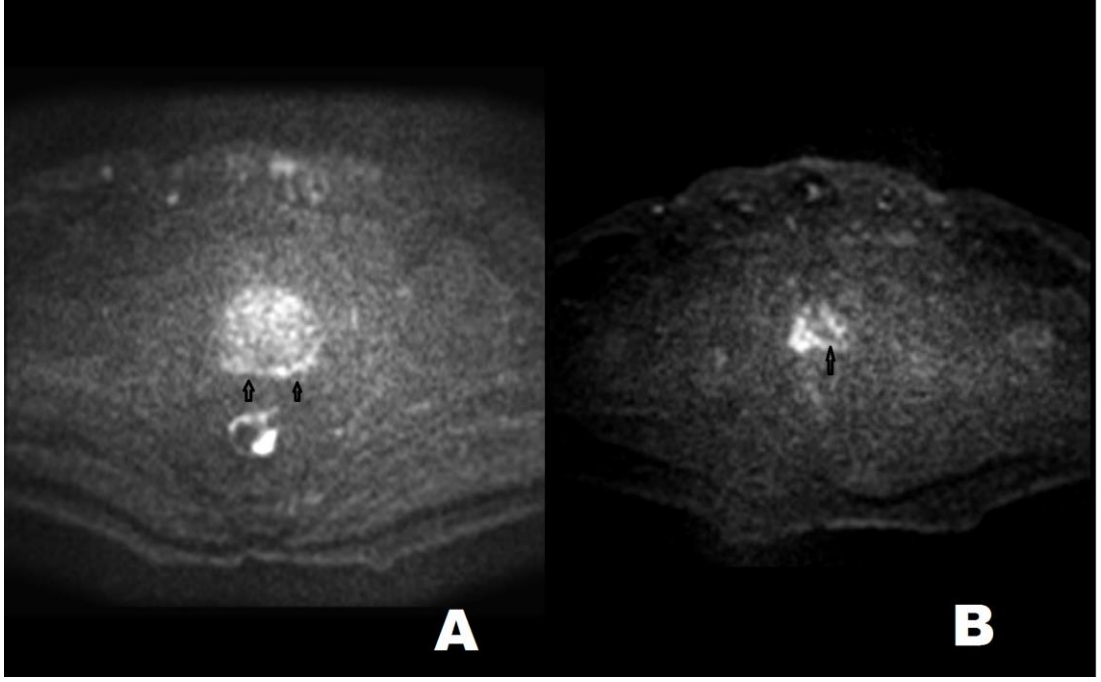
Aşağıda olgu 3 ve 4' ye yönelik verilen tüm görüntülerde soldaki görüntü olgu 3, sağdaki görüntü olgu 4'ye aittir.



Şekil 23: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait aksiyel kesit T2 ağırlıklı MR görüntüleri



Şekil 24: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait ADC görüntüleri



Şekil 25: Olgu 3 (A) ve olgu 4 (B)'e ait DAG görüntüleri

5. TARTIŞMA

Erkeklerde, kanserlerden ikinci sırada ölüm sebebi olan prostat kanserinin yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Yakın bir zamanda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada erkekler arasında prostat kanserinin tüm kanserlerin yaklaşık % 11'ini ve tüm kanserlerden ölümlerin yaklaşık % 9'unu oluşturduğu bildirilmiştir (126). Teşhis ve tedavisindeki ilerlemeler olmasına rağmen, bu hastalık toplumda önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Erken tespiti ile tedaviden tamamen cevap alınması ve yavaş büyüyen bir kanser olması nedeniyle hastalığın erken tanısı için etkin yeni tanı ve tarama yöntemlerinin araştırılması gündeme gelmiştir.

Prostat kanseri insidansındaki artışla birlikte tanı zamanındaki prostat kanseri evresinde de bir değişiklik olmuştur. PSA'nın uygulamaya girmesinden bugüne, metastatik hastalık insidansı azalırken, erken evre lokalize hastalık insidansı ise artış göstermiştir (127). Bu yüzden prostat kanseri taraması oldukça önemlidir. Böylece prostat kanseri taramasının, tanı anındaki yaş ve evresi giderek küçülmektedir. Dünyada prostat kanserinin mortalitesinde azalma eğilimi gözlenmektedir. Mortalite oranında görülen bu azalmada tarama ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerin etkisi önemli bir yer tutmaktadır. Hankey ve arkadaşları prostat kanseri insidansındaki azalmaların ve hastalığın büyük çoğunluğunun geç evre hastalık olmaktan çıkıp, erken evre hastalık haline gelmesinde prostat kanseri taramasının katkılarından dolayı olduğunu savunmaktadır (128). Prostat kanserine bağlı mortalite oranını azaltmak amacıyla son yıllarda prostat kanseri taraması büyük önem kazanmıştır. Bu tarama için günümüzde asemptomatik erkeklerde en sık DRM ve PSA ölçümü kullanılmaktadır

Yeni prostat kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %75'inin, 65 yaş ve üzeri olduğu belirtilmektedir. Ayrıca son yıllarda erken evrede yakalanmasını sağlayan tanı yöntemleri sayesinde prostat kanserinin 50-59 yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansının belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır, ayrıca çalışmalarda daha erken yaşlarda prostat kanserinin tanı konulmasıyla prostat kanseri giderek orta yaş hastalığı olmaya başladığı belirtilmiştir (129). Bu bilgiler ile değerlendirildiğinde çalışmamıza katılan tüm olguların yaş ortalaması 65.5 ± 7.51 olarak benzer bulundu. Ayrıca çalışmamızda benign lezyona sahip olguların yaş ortalaması 63 ± 5.82 , malign lezyona sahip olguların yaş ortalaması 68.56 ± 7.94 saptandı. Ülkemizde yapılan katılım sayısı

benzer bir çalışmada benign lezyonu olan hastaların yaş ortalaması 65.43 ± 9.04 , malign lezyonu olan hastaların yaş ortalaması 70.67 ± 8.47 olarak saptanmış ve diğer çalışmalara benzer olarak malign ve benign dokuların görülme yaşı benzer görülmüştür (130).

Literatür bilgilerimize göre prostat kanserine yönelik taramanın, prostat patolojisinin tipini belirleyebilecek, prostat kanserinin erken evrelerinde tanı koydurucu ve yardımcı yeni tarama yöntemleri geliştirmeye yönelik çalışmalar gerektiği yönündedir. Çalışmamız literatüre bu konuda katkı yapmak amacıyla planlanmıştır. Ve invaziv olmayan, uygulaması kolay bir yöntem olarak DAG ile ADC haritalanması yapılmasının prostat patolojileri hakkında daha çok bilgi edinilebileceği üzerine yapılan çalışmalara katkıda bulunacaktır. Literatürde bu yöntem ile ilgili prostat patolojileri dahil meme, tiroit, böbrek gibi birçok organ patolojisinde çalışmalara rastlanmaktadır (130-136).

ADC değeri, difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinden hesaplanan kantitatif bir parametredir ve ekstrasvasküler boşluktaki su difüzyonu ile kapiller perfüzyonun birlikte etkisinin göstergesidir (137). Prostat kanserinde harap olan normal bez dokusunun yerini kanser hücreleri ve fibrotik stroma alır. Bu değişiklikler kanser dokusunda su moleküllerinin hareketlerinin kısıtlanmasına neden olurken, difüzyonun azalmasına ve ADC değerlerinin düşmesine de neden olur (138).

DAG incelemesinin elde ediliş süresinin kısa olması ve tümörlerle normal dokular arasında yüksek kontrast sağlaması gibi avantajları vardır (139). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğinin avantajı; tümörlerin baskılanmış zemin sinyali üzerinde belirgin olarak saptanabilmesidir. DAG; uzun süre soluk tutamayan, yaşlı, obez ve ağır hastalarda da kullanılabilir. Her ne kadar görüntü kalitesini bozan artefaktlar mevcutsa olsa da tanıyı etkileyecek düzeyde değildir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme rutin abdominal görüntüleme protokollerine eklenebilir. Böylece prostat kanserlerinde baskılanmış zemin üzerinde lezyonlar ve özellikleri daha güvenli olarak değerlendirilebilir. ADC haritalarının kullanılması prostat kanseri tanısına katkı sağladığı bildirilmiştir. DAG'ın avantajlarından bir diğeri de kantitatif ölçümler elde edilerek; daha sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesine imkan sağlamasıdır (140).

“*b* değeri”, difüzyon duyarlılığı oluşturan gradientin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. “*b* değeri” ne kadar yüksek tutulursa difüzyon

duyarlılığı o kadar artacak ve görüntü üzerindeki etkisi belirginleşecektir. Difüzyon ağırlığını b değeri yani, uygulanan ekstra gradientin gücü ve uygulanma süresi belirler (141). Görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinylidir. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar arttığı ve görüntü üzerindeki etkisinin belirginleştiği bilinmektedir. “ b değeri” arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2’ye bağımlılık azalır. Bizim çalışmamızda farklı b değerleri kullanarak en uygun b değerini saptanmaya çalışıldı. Çalışmamızda $b:500$ sn/mm² ve $b:800$ sn/mm² değerleri ile incelemeler yapıldı. Benign ve malign dokularda farklı b değerlerinin etkisi incelendi. Çalışmamızda $b500$ ve $b800$ b değerleri göz önüne alındığında malign lezyonlardaki ADC değerleri benign lezyonlardaki ADC değerlerinden anlamlı olarak düşük saptandı. Yani düşük ADC değerine sahip bölgeler malignite açısından dikkate alınmalıdır. Her iki değer ROC analiz değerleri incelendiğinde iki b değerinde de ADC düşüklüğü malign ve benign lezyon ayırımında başarılı bulunmuştur.

Dönmez ve ark.’nın benign-malign prostat lezyonlarının ayırımında difüzyon ağırlıklı (DAG) Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) ile görünen difüzyon katsayı (ADC) değerlerinin ölçülmesi ve tanıya katkısının araştırıldığı çalışmada prostat malign lezyonlarında, normal prostat dokusuna göre ADC haritalarında ise belirgin sinyal kaybı ile olduğunu belirtmişlerdir (130). Çalışmamız verilerinde de benzer olarak malign lezyonlarda ADC değerleri daha düşük saptanmıştır. Düşük ADC değerleri difüzyon kısıtlamasına neden olan normal prostat dokusunun yerini alan tümör hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Dönmez ve ark. malign ve benign doku ayırımında belirgin bir ADC değeri vermemiştir, biz ise çalışmamızda b değeri 800 sn/mm²’de ADC değerinin 1.19×10^{-3} mm²/sn sınır olarak alındığında altındaki değerlerin malign, üstündeki değerlerin ise benign olarak belirtilmesi için en uygun değer olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda altın standart test ile $b800$ değişkeni karşılaştırıldığında prostat kanseri olarak saptadığı hastaların %96.4’ ü gerçekten prostat kanseri iken, testin sağlıklı olarak saptadığı bireylerin tamamı gerçekten sağlıklıdır. b değeri 500 sn/mm²’de ADC değerinin 1.17×10^{-3} mm²/sn sınır olarak alındığında ise altındaki değerlerin malign, üstündeki değerlerin ise benign olarak belirtilmesi için en uygun değer olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda verilen sınır ADC değerlerinin literatür için önemli olduğu düşünülmektedir. Gleason Skoru arttıkça tümörün agresifliği arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ADC değerleri

ile tümör agresifliği arasında ilişki ortaya konmuştur (113, 131, 132, 142). Dönmez ve ark. yaptıkları çalışmada gleason skoru arttıkça ADC değerlerinin düştüğünü ve malignitenin arttığını belirtmektedir. Bizim çalışmamızda da her iki *b* değerinde ölçülen ADC değeri ile gleason skorları arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptadık. *b*800 değişkeni ile gleason skorları arasında yapılan korelasyon çalışmasında korelasyon değeri -0.540 ($p < 0.01$) ile orta düzeyde negatif ilişki saptanırken, *b*500 değişkeni ile yapılan çalışmada -0.618 ($p < 0.01$) ile yine orta düzeyde negatif ilişki saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Katılım sayısı benzer bir çalışmada yazar malign hastalarda gleason skorları ile ADC arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada gleason skoru 6 olanların ADC değeri ile gleason skoru 9 olanların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p:0.026$) ve gleason skoru arttıkça ADC değerinin düştüğü belirtilmiştir. (143). Bu çalışmada *b* değeri olarak 1000 sn/mm^2 olarak belirtilmiş ve normal prostat dokusu ortalama ADC değeri $1.484 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ saptandığı rapor edilmiştir. Malign prostat dokusu ortalama ADC değeri ise $0.737 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ile diğer çalışmalara benzer şekilde benign lezyonlara göre düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki ADC değerleri ile çalışmamızdaki ADC değerlerinin farklı olması çalışmaya katılan hastaların değişik özelliklerde olması ile açıklanabilir.

Yakın zamanda yapılan ADC değerleri ve malignite arasındaki ilişkiye değerlendiren bir çalışmada farklı olarak tümör agresifliğine değinmektedir. Bu çalışmada prostat kanseri ve prostat dokusu arasında ortalama ADC değer farklılığı $0.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak gösterilmiş ve ADC değerleri düştükçe malignitenin arttığını saptamışlardır (144). Bizim çalışmamızda *b*500 ve *b*800 değerlerinde hesaplanan malign dokulardaki ADC oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada DAG'de malign prostat dokusu ve normal doku yoğunlukları değerlendirilmiş ve malignite olan alanlar DAG'de daha hiperintens görülmüştür. Tümörlü dokunun fark edilmesi için kullanılan 3.0 T scanner MRI'da ROC eğrisinde ADC değerini $1.62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ eşik değer alırsak testin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla 81% ve 78% olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *b*500 ve *b*800 değişkenlerinin her ikisi için belirtilen eşik değerler (sırasıyla $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) sonrası sensitivite ve spesifite bahsedilen çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda Zelhof ve ark.'nın

yaptıkları çalışmada $b500$ değeri kullanılmasına rağmen eşik değerimizi düşük tutmamız bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Tamada ve ark. yaptıkları gözden geçirme çalışmasında difüzyon ağırlıklı MR'ın prostat kanserlerinin tanısında, lokalizasyonunda, tümörün agresifliğini belirlemede, tümör evrelemede ve çeşitli tedaviler sonrası lokal tekrarlamalarda non-invaziv bir yöntem olarak önemine vurgu yapmış, radyologların DAG-MR ilkelerini, görüntü elde etme yöntemlerini ve görüntü yorumlamada yaşanabilecek sorunları çok iyi bilmeleri gerektiğini vurgulamıştır (142). Tamada ve ark. diğer çalışmalarda benzer olarak prostat dokusu ve tümör dokusunun DAG ve ADC değerleri ile ayırt edilebileceğini, ADC değerleri ile tümörlerin agresifliğinin değerlendirilebileceğini ve lokal evrelemede faydalı olabileceğinden bahsetmiştir (142). Çalışmada prostat kanseri ($0.99 \pm 0.15 \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve normal prostat dokusu ($1.73 \pm 0.27 \text{ mm}^2/\text{sn}$) ortalama ADC değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğunu belirtmiştir. Prostat kanseri ve normal prostat dokusunun ayrımı için DAG ve ADC değerlendirilmesinin pozitif prediktif değerini %100, negatif prediktif değerini %60 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ortalama ADC değerleri malign ve benign lezyonlarda $b800$ değişkeni için sırasıyla $0.89 \pm 0.17 \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.51 \pm 0.20 \text{ mm}^2/\text{sn}$, $b500$ değişkeni için sırasıyla $0.98 \pm 0.17 \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.66 \pm 2.30 \text{ mm}^2/\text{sn}$ saptanmış olup Tamada ve ark. yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamız bulguları prostattaki malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada ADC değerlerinin önemini göstermiştir.

ADC haritalama ile prostat kanseri saptamada seçilecek en uygun b değeri için tam bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Düşük " b değeri" ($30-100 \text{ sn}/\text{mm}^2$) perfüzyon nedeniyle ADC değerini olduğundan yüksek göstererek sonuçların yanlış değerlendirilmesine neden olabilir (145, 146). Prostat kanserini saptamada optimal b değerinin belirlenmesi standardizasyon için önemlidir. Katahira ve ark. ile Metens ve ark. $2000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ gibi yüksek b değerlerinde DAG ile ADC haritasının daha kullanışlı olduğunu rapor ederken Kitajima ve ark. ile Kim ve ark. b değeri olarak $1000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ 'nin yüksek b değerlerinden farklı olmadığını savunmuştur (131, 147-149). Rosenkrantz ve ark. da DAG ile ADC değerleri göz önünde bulundurulduğunda prostat kanseri tanısı açısından b değerinin $2000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ ve $1000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ değerlerini karşılaştırmış ve bu iki b değerine göre tümör sensitivitesi açısından fark

saptamadığını ifade etmiştir (150). Wang ve ark. yakın zamanda yapılan bir çalışmada yüksek b değerlerinde 1000 sn/mm^2 , 1500 sn/mm^2 ve 2000 sn/mm^2 değerlerinin prostat tümörü saptamada efektifitesini değerlendirmiş, ve 1500 sn/mm^2 b değeri ile ADC haritalamasının daha efektif olduğunu belirtmiştir (151). Bizim çalışmamızda ise daha düşük değerlere sahip b değerleri incelendi ve 500 sn/mm^2 ile 800 sn/mm^2 değerleri için testin sensitivitesi ve spesifitesi arasından belirgin fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar ile çalışmamız değerleri başarılı görünmektedir ancak çalışmamızda kullanılan değerler ile yüksek b değerlerini karşılaştıracak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının bu konuda yapılmış diğer çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

[^{18}F]-Fluorocholine PET ve DAG'nin prostat kanseri evrelemesi açısından karşılaştırıldığı çalışmada sensitivite ve pozitif prediktif değeri [^{18}F]-Fluorocholine için sırasıyla %78 ve %94, DAG için sırasıyla %33 ve %84 bulunmuştur (152). Çalışmamız değerleri göz önüne alındığında $b800$ ve $b500$ için sensitivite ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %100;%95,6 ile %96,4;%100 olarak bahsedilen çalışmadan daha yüksek değerler saptanmıştır. Pinaquy ve ark. yaptıkları çalışmada b değerinin 100 sn/mm^2 olarak alınması farklılığa sebebiyet vermektedir. Aynı çalışmada çalışma sonuçlarına göre Fluorocholine-PET 'in mükemmel performans göstermesine rağmen tümör dokusunun seminal vezikül invazyonunda DAG'nin performansının yerine alamayacağı belirtilmiştir(152).

Bir grup araştırmacının difüzyon ağırlıklı MR'ın prostat kanserindeki rolünü değerlendirdiği çalışmada hastalar için en uygun yöntemi seçmek durumunda olan klinisyenlerin standart protokol olarak uygulanabileceği vurgulanmış, prostat kanserini saptamada difüzyon ağırlıklı MR'ın giderek kullanımının artacağını belirtmiştir (153). Bizim çalışmamızda kullanımı kolay, invaziv olmayan DAG ve ADC haritalaması ile prostat tümörlerinin ayırıcı tanısında hastalara en yardımcı ve uygun yöntemlerden biri olabileceği gösterilmek istendi. Çalışmamız bulgularına bakıldığında düşük ADC değerleri ile malignitenin arttığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda altın standart test ile $b800$ ve $b500$ değerleri karşılaştırıldığında için cut-off olarak $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendiğinde duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu saptanmıştır.

Bir grup araştırmacının yaptığı çalışmada ise prostat kanseri tanısı almış 10 hastaya prostata yönelik DAG-MR tetkiki uygulanmıştır. Bu çalışmanın metodolojisi diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. 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 (12). Çalışmada dokuların özellikleri biyopsi verileri ile biyopsi verileri olmadan ortalama ADC değerleri incelenmiş. Biyopsi verileri olmadan incelenen ortalama ADC verilerinde normal prostat dokusu ADC değerleri $1.61 \pm 0.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, malign prostat dokusu ADC değerleri olan $1.34 \pm 0.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca biyopsi verileri ile birlikte değerlendirilen ADC değerleri benign ve malign lezyonlar için sırasıyla $1.61 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1.27 \pm 0.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bildirilmiştir. Burada da benzer olarak benign dokuların ADC değerleri düşük saptanmıştır. Metodolojik açıdan farklı yapılan bu çalışmanın sonuçları da hem literatür bilgileri ile hem de çalışmamız bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Prostat kanserlerinde DAG incelemesinin performansının T2 ağırlıklı görüntülemeden daha iyi olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada prostat bezinin DAG incelemesini 3T MR cihazı ile yapan araştırmacılar yüksek çözünürlük nedeniyle daha iyi sonuçlar elde ettiklerini ifade etmişlerdir (154). Çalışmamızda da 1.5 Tesla MR cihazı ile görüntüleme yapılmıştır.

Yapılan bir çalışmada DAG ile normal prostat bezi, benign prostat hiperplazisi (BPH) nodülleri, kistler ve karsinomların ayırımının yapılabildiğini bildirmiştir (155). Bu çalışmada prostat dokusunun periferik zon, santral zon, BPH ve prostat malignitelerinin ADC değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirtilmiş, bu değerler sırasıyla $1.82 \pm 0.07 \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.35 \pm 0.05 \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.57 \pm 0.09 \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $0.93 \pm 0.16 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda $b800$ ve $b500$ değerleri sırasıyla %100, %96.3 sensitivite, % 95.7, %100 spesifite ile malign lezyona sahip hastalarda, benign lezyona sahip hastalara göre ADC değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuş olup DAG ile lezyonların malign-benign ayırımı yapılabilmemiştir.

Literatürde benzer yapılan başka çalışmalarda prostat adenokarsinom odağı bulunan prostat alanlarının ADC değerleri normal prostat dokusunun ADC değerlerine

göre, yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (156). Gibbs ve ark. b değerini 500 sn/mm^2 olarak yaptıkları bu çalışmada prostat malignitesinin ortalama ADC değerini $1.33 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, normal prostat dokusunun ortalama ADC değerini de $1.86 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptadığını rapor etmiştir. Ayrıca çalışmada cut-off olarak alınacak $1.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değeri ile malign ve benign ayırımında testin sensitivitesi %84, spesifitesini %80 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda $b500$ değişkeni için alınacak cut-off $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değeri ile testin sensitivite (%96,3) ve spesifitesi (%100) daha yüksek saptandı.

Prostat normal dokusu ve kanser dokusunun ayırımında DAG kullanılarak hesaplanan ADC için cut-off değeri belirlemeye çalışılan başka çalışmalara da rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan Kim ve ark. $b:1000 \text{ sn/mm}^2$ 3T MR kullanarak yaptıkları çalışmasında diğer çalışmalara benzer olarak periferik ve transizyonel normal prostat dokusu ortalama ADC değerleri prostat kanseri dokularından ortalama ADC değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Tümör tanısı için belirledikleri $1.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC cut-off değerinde periferik zonda testin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %94 ve %91 bulunmuştur. Transizyonel zon için belirledikleri ROC analizi sonrası $1.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC cut-off değerinde testin sensitivitesi ve spesifitesini sırasıyla %90 ve %84 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamız verileri göz önüne alındığında bu çalışmadaki cut-off değerleri yüksek tutulmasına rağmen testin sensitivite ve spesifite değerleri benzer görülmüştür. Bu cut-off değerlerindeki farklılıklara rağmen benzer sonuçlar görülmesi kullanılan MR cihazının özelliklerinden kaynaklanmış olabilir (131).

Kumar ve ark. ise periferik dokuda görülen malign ve benign lezyonları ayırt edici cut-off değeri olarak ROC analizi sonucu $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değeri belirlemiş ve periferik prostat dokusunda malignite saptamak için kullanılan testin spesifitesini ve sensitivitesi sırasıyla %74 ve %73 olarak saptamıştır. 1.5 T MR kullanılmasına ve çalışmamıza benzer cut-off ADC değeri belirtmesine rağmen testin sensitivite ve spesifitesi çalışmamıza göre daha düşük değerdedir. Bu farklılığa Kumar ve ark.'nın çalışmasında belirli prostat bölgesinin değerlendirilmesi sebep olmuş olabilir (157). Optimal ADC değerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada ise ROC analizi sonrası $1.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlenen ADC değeri sonrası testin

sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %100 ve % 95 olarak saptanmıştır (158). Ülkemizde bu alanda yapılan başka bir çalışmada ise DAG ve ADC değerleri değerlendirilmiştir. ROC analizi sonrası cut-off olarak belirlenen $0.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değeri sonrası testin sensitivite ve spesifitesi 84% ve 82%, olarak belirtilmiş ayrıca aynı çalışmada T2 ağırlıklı görüntüleme ile beraber kullanıldığında $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değeri için sensitivite ve spesifite %81 ve %92 olarak belirtilmiştir (159).

Bazı çalışmalarda ise prostat dokusunun anterior ve posteriorda olmasına göre DAG'ın tümörlü lezyonu tanınmasının farklı olabileceği belirtilmiştir. Japonya'da bu konuda yapılan bir çalışmada DAG ile ADC haritalamasının değerlerine göre anterior yerleşimli prostat kanserinin posterior yerleşimli prostat kanserine göre daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (160). Çalışmamızda prostat bezindeki lezyonlar bütün olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki prostat lezyonunun lokalizasyonuna göre yapılması daha doğru sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olacaktır. İleride yapılacak çalışmalarla bu konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacaktır.

Erkeklerde sık görülen prostat kanseri için en çok kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen tanı ve tarama modalitelerine rağmen prostat kanseri tanısına ve malign-benign yapının ayırt edilmesine yönelik hala yeni yöntem ve enstrümanlara ihtiyaç duyulduğu klinisyen tarafından kabul edilmektedir. Yeni yöntemlerden özellikle prostata yönelik farklı bir yöntem olarak difüzyon ağırlıklı MR tetkiki; prostat kanseri tanısında ve prostat kanserinin malign-benign yapılarının ayırt edilmesindeki önemini ve kullanımını belirlemeye yönelik yapılan araştırmalarda anlamlı bulgular saptanmıştır. Bu çalışmamızda biyopsi sonucu malign prostat tümörü rapor edilen hastalar ile biyopsi sonucu benign prostat lezyonu rapor edilen hastalarda yapılan karşılaştırmada, hem $b500$, hem de $b800$ gradient değerleri için daha düşük ADC değerleri tespit edilmiştir. Malign prostat tümörlü dokuda benign dokuya kıyasla daha düşük ADC değerlerinin saptanması, normal prostat dokusunun yerine patolojik dokunun yer almasıyla açıklanabilir (161).

Prostat patolojilerini saptamada diğer bir sorun da tekrarlanmak zorunda olan prostat biyopsileridir. Tekrarlanacak prostat biyopsilerinde prostatın transizyonel zonu hedef alınmalıdır. Biyopsi tekrarlanması gereken durumlar yüksek serum total PSA seviyeleri düşmeden yüksek seyreden ve yapılan prostat biyopsi sonuçları negatif

olarak belirlenen hastalardır (162). Prostat biyopsilerimde transizyonel zonun özellikle hedef alındığı durumlarda bile 2 cm³' den küçük tümör odakları kolaylıkla atlanabilmektedir (163).

Konforsuz diyebileceğimiz invaziv bir yöntem olan biyopsinin tekrarı hastanın tolere etmesi açısından dezavantaj olmakla birlikte olası komplikasyon riskini de arttırmaktadır. Bu hastalarda DAG bulguları eşliğinde kesin biyopsi lokalizasyonu saptanabilir. Ayrıca çalışmamız amaçlarından olan malign-benign ayrımının yapılmasındaki faydası ile gereksiz biyopsilerin önüne bile geçebilir. Ancak bu konuda yapılması gereken daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır Lokalizasyonu saptanan özellikle kolay atlanan tespiti zor transizyonel zon kanserlerine tanı koymak açısından yarar sağlamaktadır. Dönmez ve ark. yaptıkları çalışmada elde olunan ADC haritaları ile randomize biyopside denk getirilemeyen lezyon odaklarının sözü edilen ADC haritalarının detaylı incelenmesi ile saptanabileceğinden bahsetmiş. Ayrıca aynı çalışmada tekrarlanan prostat biyopsileri ile malignite saptanamayan ancak PSA düzeylerindeki yükseklikleri sebat eden olgularda, difüzyon ağırlıklı MR incelemesi ile ADC haritalarında şüpheli ve düşük ADC değerleri ölçülen alanlar tespit edilebildiğini ve tekrarlanan biyopsilerin ADC haritaları kılavuzluğunda yapılması ve böylece random biyopsi ile atlanan hastalarda hedef biyopsi lokalizasyonu belirlemesi ile biyopsi tekrarı azaltılabileceğine vurgu yapılmıştır (130).

Literatür bilgilerimize göre erkeklerde kanserlerden ikinci ölüm nedeni olan malign prostat kanserlerinin erken tanısında ve diğer benign prostat ayırt edilmesinde standart olarak kullanılan DRM, serum PSA değeri ve TRUS eşliğinde biyopsiye alternatif olduğu yazar tarafından düşünülmektedir. MR-DAG ile biyopsinin birlikte değerlendirilmesi özellikle biyopsi tekrarı durumlarında randomize biyopsi yerine ADC haritalandırmadan yararlanılarak yapılması daha etkin tanı konulmasına yardımcı olacaktır ve ileride yapılacak çalışmalar ile gereksiz biyopsi işlemlerinin yapılmasının önüne geçecektir.

6. SONUÇLAR

Yapılan bu araştırmanın sonucunda;

- Beklenildiği üzere prostat kanseri tanısı alan hastalarda ortalama plazma PSA değeri daha yüksek saptanmıştır.
- Prostat kanseri olan hastaların ortanca Gleason skoru 7, minimum skor 6, maksimum skor 9 bulunmuştur.
- *b800* için ortalama ADC değeri malign doku tanılı hastalarda $898.81 \pm 175.56 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign doku tanılı hastalar için $1515.04 \pm 208.66 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.
- *b800* için malignite kestiriminde kullanılacak en uygun cut-off değeri $1197.50 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptanmıştır. Bu değer için duyarlılık %100, özgüllük %95.7, pozitif prediktif değer %96.4, negatif prediktif değer ise %100 olarak bulunmuştur.
- *b500* için ortalama ADC değeri malign doku tanılı hastalarda $989.70 \pm 173.07 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign doku tanılı hastalar için $1666.74 \pm 230.33 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.
- *b500* için malignite kestiriminde kullanılacak en uygun cut-off değeri $1178.50 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptanmıştır. Bu değer için duyarlılık %96.3, özgüllük %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %95.8 olarak bulunmuştur.
- *b800* ile yaş ve PSA değerleri arasında zayıf düzeyde negatif, Gleason skoruyla orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.
- *b500* ile PSA değerleri arasında zayıf düzeyde negatif, Gleason skoruyla orta-güçlü düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int.* 2002;90(2):174-84.
2. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2005;12(1):46-61.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;80(6):827-41.
4. A Snapshot of Prostate Cancer USA: National Cancer Institute; 2014 [cited 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/prostate>.
5. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(5):329-35.
6. Haggmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S205-23.
7. Chow LC, Bammer R, Moseley ME, Sommer FG. Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18(3):377-82.
8. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol.* 2004;77(922):851-7.
9. 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(1):71-8.
10. Grenier N, Basseau F, Ries M, Tyndal B, Jones R, Moonen C. Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging.* 2003;28(2):164-75.

11. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):172-8.
12. 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(4):654-61.
13. Purcell EM, Torrey H, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*. 1946;69(1-2):37.
14. Bloch F, Graves A, Packard M, Spence R. Spin and magnetic moment of tritium. *Physical Review*. 1947;71(6):373.
15. Grant DM, Harris RK. Historical perspectives. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*. 1 ed. New York: John Wiley and Sons; 1996.
16. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(244):3-6.
17. Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med*. 1986;3(6):823-33.
18. Mulkern RV, Wong ST, Winalski C, Jolesz FA. Contrast manipulation and artifact assessment of 2D and 3D RARE sequences. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(5):557-66.
19. Hayes CE, Edelstein WA, Schenck JF, Mueller OM, Eash M. An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1985;63(3):622-8.
20. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hancicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *J Magn Reson*. 2011;213(2):533-41.
21. Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, Harrison DC, Geller SC. Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3(6):877-81.
22. Parker DL, Yuan C, Blatter DD. MR angiography by multiple thin slab 3D acquisition. *Magn Reson Med*. 1991;17(2):434-51.

23. Masaryk TJ, Modic MT, Ross JS, Ruggieri PM, Laub GA, Lenz GW, et al. Intracranial circulation: preliminary clinical results with three-dimensional (volume) MR angiography. *Radiology*. 1989;171(3):793-9.
24. Hahn EL. Spin echoes. *Physical review*. 1950;80(4):580.
25. USA MRI market Mountain View. Frost and Sullivan Market Research. 2002.
26. Beşergil B. NMR Spektroskopisi 16.09.2015. Available from: http://www.bayar.edu.tr/besergil/1_NMR.pdf.
27. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2 ed. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2008. 106-42 p.
28. Balcı P, Pabuşçu Y. Temel radyoloji fiziği. 2 ed. İzmir: Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi; 2008. 135-85 p.
29. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi görüntüleme fiziği. Ankara: Rekmay Basım; 2003. 281-360 p.
30. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme 2009 [cited 2015]. Available from: <http://www.konez.com/>.
31. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1459-67.
32. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
33. Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol*. 1985;30(4):345-9.
34. 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(2):497-505.
35. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(3):423-9.
36. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec*. 1999;257(3):102-9.

37. Merboldt K-D, Hanicke W, Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* (1969). 1985;64(3):479-86.
38. Grossman CB. Physical principles of computed tomography and magnetic resonance Imaging. In: Grossman CB, editor. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2 ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1996. p. 10-58.
39. Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic magnetic resonance imaging. In: Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthı VP, editors. *Principles of Diffusion and Perfusion MR Imaging*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 233-49.
40. Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. In: Balcı P, editor. *Temel Radyoloji Fizigi*. 1 ed. İzmir: İnan Basım; 2004. p. 246-54.
41. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
42. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1998;6(1):125-38.
43. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*. 1965;42(1):288-92.
44. Razek AA. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of head and neck. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34(6):808-15.
45. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient”(ADC) değerleri. *Turk J Diagn Intervent Radiol*. 2001;7:460-3.
46. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622-35.
47. Shen SH, Chiou YY, Wang JH, Yen MS, Lee RC, Lai CR, et al. Diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(2):481-8.
48. Fitzek C, Tintera J, Muller-Forell W, Urban P, Thomke F, Fitzek S, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 1998;40(12):778-82.

49. Le Bihan D, Turner R, Moonen CT, Pekar J. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *J Magn Reson Imaging*. 1991;1(1):7-28.
50. Laghi A, Catalano C, Assael FG, Panebianco V, Iannaccone R, Paolantonio P, et al. [Diffusion-weighted echo-planar sequences for the evaluation of the upper abdomen: technique optimization]. *Radiol Med*. 2001;101(4):213-8.
51. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics*. 1999;19 Spec No:S131-45.
52. Knight RA, Ordidge RJ, Helpert JA, Chopp M, Rodolosi LC, Peck D. Temporal evolution of ischemic damage in rat brain measured by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1991;22(6):802-8.
53. BOZGEYİK Z, ÖZTÜRK T, DAĞLI AF, KAPLAN M, Erkin O. Menenjiomlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulgularının Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14(1):047-51.
54. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1369-77.
55. Park SH, Chang KH, Song IC, Kim YJ, Kim SH, Han MH. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology*. 2000;42(10):716-21.
56. Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ, Prayer LM, Moseley ME, Kucharczyk J. Identification of "premyelination" by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19(1):28-33.
57. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998;207(2):349-56.
58. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(6):1099-109.
59. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(6):832-7.

60. Stahlberg F, Brockstedt S, Thomsen C, Wirestam R. Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil. *Acta Radiol.* 1999;40(3):339.
61. Bozgeyik Z, Kocakoc E, Gul Y, Dagli AF. Evaluation of liver hemangiomas using three different b values on diffusion MR. *Eur J Radiol.* 2010;75(3):360-3.
62. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49.
63. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16(2):196-200.
64. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(6):1042-6.
65. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med.* 2004;22(4):275-82.
66. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Nishie A, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the differential diagnosis of ovarian cystic masses: usefulness of detecting keratinoid substances in mature cystic teratomas. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22(2):271-8.
67. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging.* 2005;21(3):258-62.
68. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Current status of body MR imaging: fast MR imaging and diffusion-weighted imaging. *Int J Clin Oncol.* 2006;11(4):278-85.
69. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(1):146-52.
70. Balbay MD. *Prostat.* Ankara: Güneş Kitapevi; 2008. 1-4 p.

71. General Information About Prostate Cancer USA: National Cancer Institute; 2015 [cited 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq>.
72. Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith JA. Radical prostatectomy. Open to robotic. London: Informa; 2007. p. 1-11.
73. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1993;149(4):793-8.
74. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. 4 ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011. 15-6 p.
75. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3 ed. Ankara: Tıp & TeknikYayıncılık; 1998.
76. Kirby RS. Anatomy and embriology. In: Kirby RS, editor. An atlas of prostatic diseases. 3 ed. London: Parthenon; 2013. p. 13.
77. Santamaria L, Martin R, Martin JJ, Alonso L. Stereologic estimation of the number of neuroendocrine cells in normal human prostate detected by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10(3):275-81.
78. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors. *Campbell's Urology*. 6 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.
79. Understanding Prostate Changes: A Health Guide for Men USA: National Cancer Institute; 2015. Available from: <http://www.cancer.gov/types/prostate/understanding-prostate-changes>.
80. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl*. 1989;2:33-50.
81. Tanagho EA, Nguyen HT. Embryology of the Genitourinary System. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. 17 ed. USA: Appleton-Lange; 1992. p. 17-29.
82. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5(5):492-518.
83. Pfau A. Prostatitis. A continuing enigma. *Urol Clin North Am*. 1986;13(4):695-715.

84. Bude R, Bree RL, Adler RS, Jafri SZ. Transrectal ultrasound appearance of granulomatous prostatitis. *J Ultrasound Med.* 1990;9(12):677-80.
85. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1721-9.
86. Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am.* 1999;26(4):737-51.
87. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
88. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002;90(2):162-73.
89. Yıllığı Sİ. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. 2013.
90. Walsh P. *Campbell's Urology.* 9 ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
91. Ganry O. Phytoestrogens and prostate cancer risk. *Prev Med.* 2005;41(1):1-6.
92. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK, editors. *Prostate Disease: W.B. Saunders Company;* 1993. p. 257-68.
93. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol.* 1972;107(6):1008-16.
94. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn LA. Histopathology of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK, editors. *Prostate Disease: W.B. Saunders Company;* 1993. p. 229-56.
95. Nam RK, Jewett MA, Krahn MD. Prostate cancer: 2. Natural history. *CMAJ.* 1998;159(6):685-91.
96. Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, Merseburger A, Lichy M, Reimold M, et al. [Detection of bone metastasis of prostate cancer-comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy]. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2008;180(8):746-52.
97. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA.* 1996;276(16):1309-15.

98. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology*. 2005;65(3):549-53.
99. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*. 2000;55(6):791-5.
100. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *The Journal of urology*. 1997;157(1):199-203.
101. Baydar ED. Prostat kanserinin Patolojisi Üroonkoloji Kitabı. 1 ed: Üroonkoloji Derneği; 2007. 549-70 p.
102. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006? *Curr Opin Urol*. 2006;16(3):146-51.
103. Federle MP, Jeffrey RB. Genital Tract (Male). Diagnostic imaging abdomen. 1 ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2004.
104. Parsons RB, Fisher AM, Bar-Chama N, Mitty HA. MR imaging in male infertility. *Radiographics*. 1997;17(3):627-37.
105. Ikonen S, Kivisaari L, Tervahartiala P, Vehmas T, Taari K, Rannikko S. Prostatic MR imaging. Accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. *Acta Radiol*. 2001;42(4):348-54.
106. Stamatiou K, Alevizos A, Karanasiou V, Mariolis A, Mihas C, Papathanasiou M, et al. Impact of additional sampling in the TRUS-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urol Int*. 2007;78(4):313-7.
107. Weidner AM, Michaely HJ, Lemke A, Breitingner L, Wenz F, Marx A, et al. Value of multiparametric prostate MRI of the peripheral zone. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2011;21(3):198-205.
108. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5 T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol*. 2012;22(2):468-75.
109. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2003;97(8):1894-903.

110. Demir E, Kilicer M, Bedir S, Kilciler G, Erten K, Ozgok Y. Pain scores and local anesthesia for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with anorectal pathologies. *J Endourol.* 2007;21(11):1367-70.
111. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond 1. *Radiographics.* 2006;26(suppl_1):S205-S23.
112. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):315-8.
113. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(1):132-9.
114. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol.* 1996;155(3):994-8.
115. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med.* 2006;354(5):496-507.
116. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28-53.
117. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1471-80.
118. Sekmenli N, Koplay M, Polat P, Ziypak T. Prostat patolojilerinde endorektal manyetik rezonans görüntülemenin yeri.
119. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 1992;184(3):687-94.
120. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiographics.* 2004;24 Suppl 1:S167-80.

121. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(4):451-63.
122. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology*. 2005;236(3):903-10.
123. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *Eur J Radiol*. 2009;70(2):212-26.
124. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13(4):1097-102; discussion 103-5.
125. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol*. 2002;22(2):118-22.
126. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(1):68-80.
127. Presti JC, editor Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2003: Elsevier.
128. Terris MK. Transrectal ultrasound appearance of squamous cell carcinoma involving the prostate. *Urol Int*. 1999;63(2):133-5.
129. Karataş D. Prostat glandı benign ve malign lezyonları ayrımında difüzyon mr bulguları ile prostat biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD*. 2012(118).
130. Dönmez E, Coşkun ZÜ, Yakut S, Değermenci H. Prostat Malignitelerinde Difüzyon Ağırlıklı MR'ın Tanıya Katkısı.
131. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(3):449-54.
132. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(2):130-4.

133. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *The British journal of radiology*. 2014.
134. SQUILLACI E, MANENTI G, COVA M, DI ROMA M, MIANO R, PALMIERI G, et al. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res*. 2004;24(6):4175-80.
135. Erturk SM, Ichikawa T, Sano K, Motosugi U, Sou H, Araki T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for characterization of focal liver masses: impact of parallel imaging (SENSE) and b value. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(6):865-71.
136. Kataoka Y, Murata Y, Miyatake K, Tadokoro M, Nakatani K, Kubota K, et al. Diffusion-weighted Imaging for Parasternal Lymph Nodes in Breast Cancer: Report of Two Cases. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(1):53-7.
137. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate Cancer: Differentiation of Central Gland Cancer from Benign Prostatic Hyperplasia by Using Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging 1. *Radiology*. 2010;257(3):715-23.
138. Yoshizako T, Wada A, Uchida K, Hara S, Igawa M, Kitagaki H, et al. Apparent diffusion coefficient of line scan diffusion image in normal prostate and prostate cancer—comparison with single-shot echo planner image. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(1):106-10.
139. Yoshizako T, Wada A, Takahara T, Kwee TC, Nakamura M, Uchida K, et al. Diffusion-weighted MRI for evaluating perianal fistula activity: feasibility study. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2049-53.
140. Carbone S, Gaggioli E, Ricci V, Mazzei F, Mazzei M, Volterrani L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med*. 2007;112(8):1201-10.
141. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1991;7(1):1-30.
142. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed*. 2014;27(1):25-38.

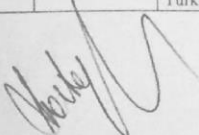
143. Prando A. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *International braz j urol.* 2010;36(4):504-17.
144. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103(7):883-8.
145. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16(2):196-200.
146. Kılıçkesmez O, Cimilli T, İnci E, Kayhan A, Bayramoğlu S, Taşdelen N, et al. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers. *Diagn Interv Radiol.* 2009;15:104-10.
147. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol.* 2011;21(1):188-96.
148. Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol.* 2012;22(3):703-9.
149. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Yoshikawa T, Ohno Y, Obara M, et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: Comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(1):198-205.
150. Rosenkrantz AB, Hindman N, Lim RP, Das K, Babb JS, Mussi TC, et al. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(3):694-700.
151. Wang X, Qian Y, Liu B, Cao L, Fan Y, Zhang J, et al. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3 T. *Clin Radiol.* 2014;69(11):1165-70.
152. Pinaquy JB, Clermont-Galleran D, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [18F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with

- diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *The Prostate*. 2015;75(3):323-31.
153. Rinaldi D, Fiocchi F, Ligabue G, Bianchi G, Torricelli P. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer evaluation. *Radiol Med*. 2012;117(8):1429-40.
154. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):297-302.
155. Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao H, Ge Y, Chang Y, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. *Abdom Imaging*. 2008;33(6):724-8.
156. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol*. 2006;41(2):185-8.
157. Kumar V, Jagannathan N, Kumar R, Thulkar S, Gupta SD, Dwivedi S, et al. Apparent diffusion coefficient of the prostate in men prior to biopsy: determination of a cut-off value to predict malignancy of the peripheral zone. *NMR Biomed*. 2007;20(5):505-11.
158. Cho E, Chung DJ, Yeo DM, Sohn D, Son Y, Kim T, et al. Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness associated with Gleason score. *Clin Imaging*. 2015.
159. Yağcı AB, Ozari N, Aybek Z, Düzcan E. The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17:130-4.
160. Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Okamura T, Horiguchi A, Asano T, et al. Anterior Prostate Cancer: Diagnostic Performance of T2-Weighted MRI and an Apparent Diffusion Coefficient Map. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(2):W185-W92.
161. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(1):167-72.

162. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology*. 2011;258(2):488-95.
163. Wang L. Incremental value of magnetic resonance imaging in the advanced management of prostate cancer. *World journal of radiology*. 2009;1(1):3.

8. EKLER

Ek-1: Etik kurul belgesi

İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Difüzyon MRG Uygulamanın Prostat Kanseri Tanısındaki Yeri.				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce				
	TELEFON	0380 542 14 16				
	FAKS	0380 542 13 02				
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Alp Alper ŞAFAK				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz : Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları gibi gözlemsel çalışmalar						
		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU İmza:						
						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Difüzyon MRG Uygulamanın Prostat Kanseri Tanısındaki Yeri.	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
	OLGU RAPOR FORMU		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/41	Tarih: 26.05.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlhan MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Handan ANKARALI	Biyostatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet YAŞAR	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seyit ANKARALI	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR	Kadın Doğum	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Muhsine Zeynep YAVUZ	Farmakoloji	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ	Kalp ve Damar Cerrahisi	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sultan Ahmet DURDU	İş Adamı	Hyundai Özenler Bayi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şerife SÜLEK	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

