

# Prostat kanseri

Dr. Yaşar Özgök

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Saadettin Yılmaz Eskiçorapçı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

Dr. Can Öbek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

\*Rutin kontroller sırasında PSA 6,2 ng/dl olan 59 yaşında bir erkek hasta doktora başvuruyor. Herhangi bir yakınması olmayan hastanın, medikal tedavi ile kontrol altında olan hipertansiyonu dışında ek morbiditesi yok. Parmakla rektal incelemesi normal.

## Bu aşamada serbest PSA ve benzeri parametreler sizi biyopsiden vazgeçirebilir mi? Kullanım alanları ne olmalı?

Hastanın serum PSA değeri normalin üzerinde. Bu durum benim açımdan mutlak biyopsi endikasyonudur. Bu aşamada serbest PSA değerini bilmek yaklaşımı değiştirmezdi. Hastayı ilk gören ve PSA isteyen hekim ben olsaydım, laboratuvarından serbest PSA isteğinde kesinlikle bulunmazdım. Hastadan PSA isterken rutin serbest PSA istemi yapılmasının yaygın ve 'kötü bir alışkanlık' olduğu kanısındayım. Bu hastada ilk biyopsi sonucu kanser açısından negatif geldiği takdirde, serbest/total PSA oranı, PSA yükselme hızı, ve PSA katlanma zamanı gibi parametreler tekrar biyopsi yapıp yapmama, veya tekrar biyopsinin zamanlaması konusunda karar verirken başvuracağım parametreler olurdu.

## Bir antibiyotik uygulaması ile PSA düşüşü sağlanıp biyopsiden hasta kurtarılabilir mi?

Benim buradaki esas endişem hastada mevcut olan bir kanseri atlamak olurdu. Bu nedenle rutin pratiğimde klinik olarak akut üriner enfeksiyon/prostatit düşündüren nadir durumlar dışında PSA yüksekliğinde antibiyotik tedavisi uygulamıyorum. Beni enfeksiyon açısından şüphelendiren birinci durum hastanın enfeksiyon semptomlarından yakınması ve enfeksiyon bulgularını göstermesi; ikinci durum da izlemde olan PSA değerlerinde ani beklenmedik yükselme (örneğin 5 ng/ml iken 30 ng/ml olması) görülmesi olurdu.

## Sizce PSA alt sınırı ne olmalı?

Bu sorunuza birkaç yıl öncesine kadar 4 ng/ml, birkaç ay öncesine kadar ise 2,5 ng/ml diye yanıt verirdim. Ancak bugün PSA değerlendirmemizin değişmekte olduğu bir süreçte olduğumuzu düşünüyorum. Benim güncel bilgiyi yorumlamam pek yakın bir gelecekte (veya belki bugün) biyopsi endikasyonlarını 4,0, 2,5 vb. "cut-off" değerleri yerine PSA yükselmesini zaman içinde izleyerek koyacağımız/koymamız gerektiği yönünde. Bu yükselmeyi izlemek için ise belki her erkeğin henüz BPH gelişmesi başlamadan önce bir PSA testi yaptırması ve testi belirli aralarla tekrarlaması dile getirilen bir düşünce ve bana da çok mantıklı geliyor.

PSA değeri 2,0-4,0 ng/ml arasında olan erkeklerde biyopsinin rolü birkaç çalışmada irdelenmiştir. Bu konuda tartışılması gereken noktalar PSA değeri 2,0-4,0 ng/ml arası olan hastalarda >4,0 ng/ml değere ulaşip ulaşmayacağı, PSA 2,0-4,0 ng/ml arası değerlerde saptanan kanserlerin klinik "önemi" olup olmadığı, ve PSA 2,0-4,0 arası hastalarda tanı konan ve tedavi edilen kanserlerde hastalığın kontrolünün ve sonuçlarının PSA >4 olan hastalara oranla daha başarılı olup olmadığıdır. Catalana ve ark. taramada rektal muayenesi normal, PSA değeri 2,5-4,0 ng/ml arasında olan 914 hastayı incelediler<sup>1</sup>. Üçyüzotuziki (%36) kişiye biyopsi uygundu ve %22 oranında kanser saptandı. Tüm tanı konulan kanserler klinik olarak lokalize idi. Bunlardan radikal prostatektomi uygulanan hastalarda tümör %81 oranında organa sınırlıydı, ve yalnız %17 olguda düşük volümlü, düşük gradeli ve dolayısıyla muhtemelen klinik olarak önemsizdi. Gann ve ark. PSA değeri 2.0-3.0 ng/ml olan olgularda takiple prostat kanseri tanısı konması oranını PSA değeri 1.0 ng/ml ve altında olan olgulara göre 5.5 kat (95% CI, 3.7 to 9.2) daha fazla olarak saptadılar<sup>2</sup>. Bu bulgu PSA değeri 2.0-3.0 ng/ml olan popülasyonun dahi prostat kanseri olması/gelişmesi açısından ciddi risk altında olduğunu telkin etmektedir. Schröder ve ark. PSA değeri 0-3.9 olan radikal prostatektomi olgularının patolojik analizinde en az %50 oranında klinik olarak önemli kanser (Gleason skoru  $\geq 7$ , veya Gleason 4/5 varlığı) saptadılar; olgularda tümör %84 oranında organa sınırlıydı<sup>3</sup>.

Dikkatinizi çekmek istediğim bir nokta çeşitli yaş gruplarına göre ortanca PSA değerleridir. Bu değer 40 lı yaşlarda 0,6 ng/ml, 50li yaşlarda 0,9 ng/ml, ve >60 yaşta 1,4 ng/ml dir<sup>4</sup>. Serum PSA değeri bu seviyenin üzerine çıktıkça prostat kanseri tanısı konma riski de çok anlamlı ( $p < 0,0001$ ) olarak artmaktadır ve bu durum özellikle genç erkeklerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin 40-50 yaş grubunda PSA'nın 0,7-2,5 arası olması riski 10 kat, 2,6-4,0 olması 104 kat arttırmaktadır.

\*\*Hastaya ultrasonografi eşliğinde transrektal prostat iğne biyopsisi yapılmaya karar verildi.

## Klasik 6 kadrans biyopsi yeterli midir? Değilse kaç kadrans yapalım? TRUS bulguları biyopsi sayısı ve şeklini değiştirebilir mi?

Sistematik 6 adet biyopsi Hodge ve ark. tarafından tanımlandıktan sonra tüm üroloji camiasında benimsenmiş ve çok kısa zamanda altın standart haline almıştı. Sistematik 6 parça biyopsi ile eş zamanlı olarak günlük pratiğimize giren bir diğer çok önemli yenilik PSA ile prostat kanseri taraması ve bunun prostat kanseri erken tanısı için yaygın kullanılmaya başlanması oldu. Bu sürecin başlamasından sonra tanı konan prostat kanserleri artan sıklıkta klinik ve patolojik olarak organa sınırlı

ve T1c evresinde olmaktadır. Bu değişimin ortaya çıkardığı gerçekler günümüzde 6 adet biyopsinin rutin kullanımının yeterli olmadığını göstermiştir. Klasik 6 parça biyopsiye ilaveten 6 parça daha alınmasının prostat kanseri yakalama oranını %20-25 oranında arttırdığı bildirilmiştir<sup>5,6</sup>. Burada alınan parça sayısı artırılırken biyopsilerin daha laterale kaydırılması lateral ve anterior periferik zonun daha iyi örneklenmesine olanak verir. Bugün için kanımca alınacak biyopsi sayısı *en az 12 olmalıdır*. Ülkemizde bildiğim kadarıyla pek çok biyopsi yapan merkez 10 ve üzerinde örnekleme yapmaktadır. Biz Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı olarak birkaç yıldır 12 odaktan biyopsi almaktayız. Yaşı genç ve prostat hacmi görece büyük olgularda bu sayı artırılabilir; çünkü bu olgular yaşı itibarıyla erken tanıdan maksimum yarar sağlayabilecek kişilerdir ve prostatları büyük olduğu için az sayıda random örnekleme kanser odağını yakalamakta yeterli olamayabilir. Her ne kadar en az 12 biyopsinin rutin olması gerektiğini söylemiş olsak da, alınan parça sayısını 12 den az tuttuğumuz nadir olgular da olabilmektedir. Bu klinik olarak prostat kanseri olduğundan emin olduğumuz, ancak tedaviye başlamadan önce patolojik olarak prostat kanserini doğrulamak istediğimiz durumlarda hasta açısından morbiditeyi en aza indirmek için uyguladığımız bir yöntemdir. Örneğin PSA değeri >100 ve parmakla rektal muayenede tamamiyle sert palpe edilen prostatı olan bir olguda ben pratiğimde her iki lobdan birer olmak üzere toplam iki parça biyopsiyi yeterli görmekteyim.

TRUS değerlendirmenin tümör tanısındaki duyarlılığının düşük olduğu bilinen bir gerçektir. Ben kendi deneyimim ile TRUS'u prostat kanser varlığı ve lokalizasyonu açısından değerlendiren bir araç olmaktan çok, biyopsi esnasında iğneyi istediğim yere yönlendiren bir araç olarak görüyorum. Ancak TRUS esnasında kanser açısından şüpheli alanlar görülürse (bu sıklıkla hipoeoik bir nodül olacaktır), bu bölgelerden de ilave biyopsiler almak doğru olacaktır.

### **Biyopsi öncesinde barsak temizliği kullanalım mı?**

Biyopsi öncesi barsak temizliği yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Barsak temizliğinin uygulama ve sonrası açısından iki faydası olduğu öngörülmektedir. Bunlardan birincisi ultrasonografik görüntünün daha önce temizlenmiş olan rektumda daha kaliteli olması; ikinci ve daha önemlisi ise biyopsiye bağlı enfeksiyon oranını düşürmektir. Barsak temizliği ve enfeksiyon arasındaki ilişki literatürde çeşitli çalışmalarda irdelenmiş ve farklı görüşler bildirilmiştir. Güncel bir çalışmada Carey ve Korman aynı antibiyotik profilaksisi

uygulanan 410 hastada barsak temizliğinin enfeksiyöz komplikasyonlar üzerindeki etkisini irdeledi<sup>7</sup>. Bu çalışmada biyopsi öncesi yapılan lavmanın enfeksiyöz komplikasyonlar açısından bir avantaj sağlamadığı sonucuna varıldı. Yine oldukça güncel bir diğer çalışma ise biyopsi öncesi yapılan barsak temizliğinin bakteriüri ve bakteriyemi insidansını azalttığını gösterdi<sup>8</sup>. Bu çalışmada saptanan diğer bir bulgu ise antibiyotik profilaksisinin rektal temizlikten bağımsız olarak klinik enfeksiyöz komplikasyonları önlemeydi.

Ben kişisel deneyimim olarak biyopsiyi her iki şekilde de uyguladım. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı olarak yıllardır politikamız gereği biyopsi öncesi rektal lavman uygulamaktayız. Yurt dışında çalıştığım dönemlerde ise biyopsiyi barsak temizliği yapmaksızın uyguladım. Barsak temizliğinin ne ultrasonografik görüntüleme açısından, ne de enfeksiyon komplikasyonları önleme açısından bir üstünlük yarattığı kanaatinde değilim.

### **Biyopsi öncesinde antibiyotik profilaksisi nasıl olmalı?**

Bilindiği gibi üroloji pratiğinde prostat biyopsisi ile birlikte antibiyotik uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bunun gerekliliği, süresi, ve kullanılacak antibiyotik çeşidi ile ilgili literatür oldukça çelişkilidir. Bu konuda dikkat çekmek istediğim bir nokta *profilaksi* kelimesinin anlamı ile ilgilidir. Profilaksi <24 saatlik antibiyotik uygulaması için kullanılan bir tanımlamadır, ve 24 saati aşan antibiyotik uygulamalarında "profilaksi" yerine "tedavi"den söz etmek gerekir.

Aron ve ark.'nın oldukça güncel, randomize ve plasebo kontrollü çalışmasında hastalara plasebo, tek doz oral antibiyotik, ve 3 gün süreyle oral antibiyotik verilmişti<sup>9</sup>. Bu çalışmada plasebo grubundaki hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş; antibiyotik uygulaması süresinin uzatılmasının da hastaya bir faydası olmadığı saptanmıştır. Antibiyotik uygulamasının plaseboya üstünlüğünü savunan diğer çalışmalar olmasına rağmen, antibiyotik uygulamasının süresini irdelleyen başka çalışma yoktur. Kalp kapak hastalığı olan hastalarda, bakteriyel endokardit profilaksisi açısından Amerikan Kalp Birliğinin önerisi işlemde en az 30 dakika önce 2 gr. parenteral ampisilin ve 80 mg. gentamycin uygulamasıdır<sup>10</sup>. Total eklem replasmanı yapılmış hastalar için Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi üyelerinin oluşturduğu bir panel, enfeksiyon açısından en büyük risk altında olan hastaları belirlediler<sup>11</sup>. Bu hastalar eklem replasmanının yapılmasından sonraki ilk iki yıl içinde olanlar, eklem replasmanı yapıp

immün yetmezliği olanlar, ve/veya daha önce eklem enfeksiyonu geçiren hastalar veya diyabet, kanser gibi özel durumu olan hastalar olarak belirlendi. Panelin bu olgular için önerisi ya biyopsiden 1-2 saat önce alınacak tek doz oral kinolon grubu bir antibiyotik, veya 2 gr. parenteral ampisilin (penisiline alerjik hastalarda 1 gr. Vankomisin) ve 80 mg. gentamisin işlemde en az 30 dakika önce uygulanmasıdır<sup>11</sup>. Avrupa Üroloji Derneği'nin guideline'larına bakıldığında, prostat biyopsisinde antibiyotik kullanımı için öneriler şöyledir. "Oral fluorokinolon, aminoglikozid, ikinci jenerasyon sefalosporin + metronidazol, veya aminopenisilin + beta laktam inhibitörü kalın iğne ile biyopsi yapılan durumlarda önerilmektedir. Üriner sistemin diğer tanınal girişimlerinde profilaksi yüksek riskli hastalarda tavsiye edilir ve oral/parenteral fluorokinolon veya ko-trimoksazol uygundur".

Bizim şu andaki uygulamamız biyopsi sabahı, biyopsiden en az 2 saat önce tek doz ve bundan 12 saat sonra 2. doz oral kinolon uygulaması şeklindedir. Ancak, bunun optimal antibiyotik profilaksisi olmadığını da bilmekteyiz<sup>12</sup> ve bu konudaki daha uygun şemanın arayışı içindeyiz. Standart uygulamamız olan periprostatik sinir blokajı uygulaması ile kinolon kullanımının ideal olmadığını daha önce bildirmiştik<sup>12</sup>. Ancak bundan sonra yaptığımız prospektif bir çalışmada (henüz yayınlanmadı), çeşitli antibiyotik rejimleri arasında bir fark saptamadık. Dolayısıyla halen yukarıda belirtilen şemayı uyguluyoruz. Doğru antibiyotik seçiminde altını çizmek istediğim ve dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da biyopsinin uygulanacağı kliniğin kendi florasının ve antibiyotik direncinin bilinmesi ve antibiyotik seçiminin bu bilgi ışığında yapılmasının gerekliliğidir.

### **Biyopside anestezi kullanalım mı? Anestezi uygulamasının artık standard bir yöntemi var mıdır?**

#### **Biyopside anestezi mutlaka kullanalım**

Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi uygulaması esnasında kullanılacak her türlü anestezinin, anestezisiz uygulamaya kıyasla hastanın ağrısını azalttığı, ve hasta için işlemi daha konforlu hale getirdiği son beş yılda yapılmış olan pek çok prospektif, randomize ve kontrollü çalışma ile net olarak ortaya konmuştur. Bununla beraber yöntem hala yurdu-muzda kanımca gerektiği kadar benimsemiş değildir. Birkaç ay önce bir üroonkoloji toplantısına katılan ürologların %10 undan azı biyopsi esnasında anestezi uyguladıklarını belirttiler. Hastanın ağrısını azaltıp, konforunu arttırabilecek, uygulaması basit ve yan etkisi hemen hiç olmayan bir yöntemi hastamıza

önerip uygulamamak benim için anlaması ve kabul etmesi pek mümkün olmayan bir durum...

Bu konudaki esas tartışılması gereken kanımca "anestezi açısından hangi yöntemin daha iyi olduğu" olmalıdır. Bugün için en etkin ve yan etkisi az olan yöntem periprostatik sinir blokajı uygulamasıdır. Biz bu blokaja ilaveten perianal ve rektal jel uygulamasının da ağrıyı anlamlı olarak azalttığını gösterdik ve bugünkü standart uygulamamız lidokainli jel + periprostatik sinir blokajıdır<sup>13</sup>. Farklı anestezi/analjezi yöntemleri veya periprostatik blokajın farklı uygulamaları ile ilgili teknik detayları burada tartışmak için yerimiz olmadığı için bunlardan bahsetmiyorum.

### Biyopsiyi patoloğlara nasıl göndermeli ve ne gibi bilgiler istemeliyiz?

Öncelikle patoloğumuzun iyi bir değerlendirme yapmasını istiyorsak, biz de klinisyen olarak üzerimize düşen görevi yerine getirmeli ve patoloğa hastanın kliniği ile ilgili gerekli bilgiyi iletmeliyiz. Örneğin hasta 5-alfa-redüktaz inhibitörü kullanıyorsa, veya hormonal tedavi veya radyoterapi uygulanmışsa, sağlıklı patolojik değerlendirme olabilmesi için patoloğun bunu bilmesi şarttır.

Biz biyopsilerimizi patoloğumuzun önerisi ile Holland solusyonuna koyuyoruz. Bu prostat biyopsisinin daha sağlıklı değerlendirilmesine olanak veren, ancak değerlendirmede deneyim gerektiren bir solusyon. Alınan biyopsi örnekleri tek tek biyopsi şişelerinde patolojiye iletilmeli ve her birinin hangi lokalizasyondan alındığı belirtilmelidir. Parçaları şişelemeden önce steril kurutma kağıdına yerleştirmek bizim rutinde uyguladığımız ve alınan örneğin bozulmadan, bükülmeden patoloji laboratuvarına ulaşmasını sağlayan, ve orada şişeden dışarı alınmasını kolaylaştırıp bu esnada hasarlanmasını önleyen yardımcı bir uygulamadır.

Patoloji raporunda bilgi her kor için ayrı ve detaylı verilmelidir. Tümör saptanan biyopsi örneğinin nereden alındığı, tümör uzunluğunun ne kadar olduğu, o biyopsi örneğinin ne kadarını işgal ettiği yüzde olarak belirtilmelidir. Elbette tümörün Gleason skorlaması belirtilmelidir. Peri-nöral invazyon varlığının klinik önemi tartışmalı olmakla beraber, rapor edilmesi ilave bilgi vermesi açısından yerinde olacaktır.

\*\*\*Prostat biyopsi patolojisi AdenoCa Gleason 3+4 geldi.

### Bu aşamada karar vermeden önce tedavi için ne gibi ek bilgiler istersiniz?

Hastanın patolojisi ile ilgili olarak yukarıda bahsettiğim detayları bilmek isterim; kısaca kaç korda tümör olduğunu, sağ ve sol loba tümör uzunluklarını ve yüzdelerini öğrenmek isterim. Bu bilgiler ve bunlara ilaveten hastanın tümörünün Gleason skoru, ve PSA değerini Kattan nomogramına uygulayarak her iki lob için kapsül dışına yayılım oranını hesaplarım. Bu hem sinir koruyucu cerrahi kararında bana ışık tutar, hem de hasta ile cerrahinin detaylarını tartışırken hastayı bilgilendirme için kullandığım ve bu açıdan oldukça yararlı olduğunu düşündüğüm bir bilgi. Bunlara ilaveten hastanın işeme sıkıntısı olup olmadığını bilmek ve IPSS skorunu öğrenmek, ayrıca erektil fonksiyonu hakkında fikir sahibi olmak ve IIEF skorlamasını da bilmek isterim. Bunlar da tedavinin planlanması ve hastanın bilgilendirilmesi için gereksinim duyacağım bilgiler. Hasta için brakiterapi tercih edebileceği bir tedavi seçeneği ise, transrektal ultrasonografi ile prostat hacmini tayin etmek uygun olur. Evre T1c, PSA 6,2, ve Gleason skoru 3+4 olan bu hastada (biyopsideki tümör yükünü bilmiyorum ve çok fazla olmadığını varsayıyorum) kemik sintigrafisi veya diğer bir radyolojik görüntülemeye gereksinim duymazdım.

### Hastaya ne gibi tedavi alternatifleri sunarsınız?

Hastanın kalıcı sağıtım sağlayacak (küratif) bir tedaviye gereksinimi var. Bu durumda radikal prostatektomi ve radyoterapi seçeneklerini hasta ile detaylı olarak tartışırım. Radikal prostatektomi için açık cerrahi, laparoskopik cerrahi, ve robotik cerrahi seçenekleri ile ilgili hastayı bilgilendiririm. Radyoterapi seçenekleri olarak da hastaya 3-D konformal radyoterapi ve brakiterapi hakkında bilgi veririm.

\*\*\*\*Hastaya bilateral sinir koruyucu RRP uygulandı. İki yıllık takiplerinde PSA 0,06 ve inkontinansı yok. Cinsel birleşmeye izin verecek kadar ereksiyon mevcut.

### (Endnotes)

<sup>1</sup> Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. May 14 1997;277(18):1452-1455

<sup>2</sup> Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *Jama*. Jan 25 1995;273(4):289-294

<sup>3</sup> Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. Mar 2000;163(3):806-812

<sup>4</sup> Kundu SD, Roehl KA, Antenor AV, et al. Age-specific risk of prostate cancer if PSA is between the median value and commonly used biopsy thresholds. *J Urol* 2005;173:258

<sup>5</sup> Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology*. Mar 1997;49(3A Suppl):113-118.

<sup>6</sup> Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol*. Nov 1997;158(5):1886-1890

<sup>7</sup> Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol*. Jul 2001;166(1):82-85

<sup>8</sup> Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. Jul 2000;164(1):76-80

<sup>9</sup> Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. Apr 2000;85(6):682-685

<sup>10</sup> Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Jama*. Jun 11 1997;277(22):1794-1801

<sup>11</sup> AAOS Aa. Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. *J Urol*. May 2003;169(5):1796-1797

<sup>12</sup> Öbek C, Önal B, Özkan B, Önder AU, Yalcin V, Solok V. Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol*. Aug 2002;168(2):558-561.

<sup>13</sup> Öbek C, Özkan B, Tunc B, et al. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):502-5.