



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA KAN PSA DÜZEYİ
İLE PİWİL2 KÖK HÜCRE PROTEİNİ KORELASYONU
VE PİWİL2 GEN İFADESİ DÜZEYLERİNİN İNSAN KANI
VE PROSTAT DOKU ÖRNEKLERİNDE ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TOSUN

KAYSERİ-2015



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA KAN PSA DÜZEYİ
İLE PİWİL2 KÖK HÜCRE PROTEİNİ KORELASYONU
VE PİWİL2 GEN İFADESİ DÜZEYLERİNİN İNSAN KANI
VE PROSTAT DOKU ÖRNEKLERİNDE ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TOSUN

Danışman

Doç. Dr. Abdullah DEMİRTAŞ

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimince Desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2014-5212**

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi, tecrübe ve becerilerinden çok istifade ettiğim değerli hocalarım merhum Prof. Dr. Mustafa Karacagil, Prof. Dr. Atila Tatlışen, Prof. Dr. İbrahim Gülmez, Prof.Dr. Oğuz Ekmekçioğlu, Prof. Dr. Deniz Demirci, Yard.Doç.Dr. Emre Can Akınsal, Uzm. Dr. Şevket Tolga Tombul'a ve özellikle gerek tez döneminde gerekse eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah Demirtaş'a; beraberce zorlukları aştığımız, tatlı yorgunluklar yaşadığımız değerli uzman ağabeylerime, henüz mezun olmamış asistan kardeşlerime ve tüm Erciyes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına; altı yıllık tıp fakültesi eğitimimde emeği bulunan tüm Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarına; eğitim hayatımın geri kalanında emeği geçen tüm öğretmenlerime; bugünlere gelmemde en fazla emeği olan anne, babama ve bana hep güvenen ablama; her konuda bana destek olan ve hayatımı yaşanılır kılan can yoldaşım değerli eşime; varlığıyla beni mutlu edip, bana bütün yorgunluklarımı unutturan biricik kızıma minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Halil TOSUN

Mayıs 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ.....	3
2.2. HİSTOLOJİ.....	5
2.3. ZONAL ANATOMİ.....	6
2.4. PROSTAT BEZİ FONKSİYONU	8
2.5. PROSTAT KANSERİ.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji.....	8
2.5.2. Etyoloji.....	10
2.5.3. Risk Faktörleri	10
2.5.4. İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi	12
2.5.5. Prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülen proliferatif lezyonlar.....	12
2.5.6. Histolojik derecelendirme.....	13
2.5.7. Klinik evreleme.....	14
2.6 TANI	16
2.6.1 Semptomlar.....	16
2.6.2. Tarama	17
2.7. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ	17
2.7.1 Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	18
2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	18

2.7.2.1. Prostat Spesifik Antijen Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri.....	19
2.7.2.2. Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizması	19
2.7.2.3. Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu.....	20
2.7.2.4. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler	21
2.7.2.5. PSA'nın Klinikte Kullanımı.....	22
2.7.2.6. Yaşa özgü PSA.....	24
2.7.2.7 PSA Dansitesi:	25
2.7.2.8. PSA Velositesi	26
2.7.2.9. Prostatik Spesifik Antijen Değişim Hızı	26
2.7.2.10. Serbest PSA.....	27
2.7.2.11. Kompleks PSA.....	27
2.8. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ.....	27
2.9. PİWİL2	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. HASTA GRUBU	30
3.2. KONTROL GRUBU	30
3.3. YÖNTEM	31
3.3.1. Uygulama Prosedürleri	31
3.3.1.1. Kan Örneklerinden Lökosit İzolasyonu	31
3.3.1.2. Lökositlerden Total RNA İzolasyonu	32
3.3.1.3. cDNA Sentezi.....	33
3.3.1.4. Ekspresyon Analizi	34
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46
EK.....	58
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

PCa	: Prostat kanseri
PİN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PRL	: Prolaktin
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
RP	: Radikal prostatektomi
SD	: Standart sapma
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
sPSA	: Serbest prostat spesifik antijen
tPSA	: Total prostat spesifik antijen
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TT	: Total testosteron
TUR-P	: Transüretral rezeksiyon prostat

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Prostat Kanserinin TNM Evrelemesi	15
Tablo 2. Prostat kanseri semptomları	16
Tablo 3: Yaşa göre PSA Değeri (ng/ml)	24
Tablo 4. cDNA reaksiyonu için 1. Karışım (ÖS: Örnek sayısı).....	33
Tablo 5. cDNA reaksiyonu için 2. karışım (1 örnek için), ÖS= Örnek Sayısı.....	34
Tablo 6. cDNA sentezi için gerekli sıcaklık döngüsü	34
Tablo 7. Ekspresyon analizi için reaksiyon karışımı (1 örnek için).....	35
Tablo 8. Lightcycler 480 II software programına ayarlanan sıcaklık ve süreler	36
Tablo 9. Grupların Yaş Ortalaması	37
Tablo 10. Gruplar için PSA Ortancaları	39
Tablo 11. Gruplar İçin Piwil2 Ekspresyon Düzeyi Ortancaları	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Piwil2 Geninin İnterifikasyon Grafiği	29
Şekil 2. Hastaların Yaş Ortalaması	38
Şekil 3. Patolojiye göre PSA dağılımı	39
Şekil 4. Patolojiye Göre piwil2 Ekspresyon Düzeyi Dağılımı	40
Şekil 5. PSA ile Piwil2 gen ekspresyon korelasyonu	41

ÖZET

Giriş: Prostat, selim veya habis neoplazmlarıyla en çok hastalanan erkek organıdır. Anatomik olarak gerçek pelviste, retropubik boşlukta (Retzius boşluğu) pubis simfizisin arkasında yer alır. Prostat kanseri, Amerikan erkeklerinde en sık tespit edilen kanser olup kanserden ölümlerin en sık görülen ikinci nedenidir. Bütün kanserler arasında prostat kanseri yaşla birlikte en hızlı artış gösteren kanser türüdür. Günümüzde prostat kanserinin tanısında serum PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene rutin olarak kullanılmaktadır. PSA ise (Prostat Spesifik Antijen) prostatın epitel hücreleri tarafından üretilen ve seminal sıvıda yüksek oranda bulunan protein yapısında bir enzimdir. Normal durumdaki prostattan seruma az miktarda karışmaktadır. Kandaki yükselme, prostat hastalığının göstergesidir. PSA normalde, 4 ng/ml'nin altında olmalıdır. Prostat kanserinden şüphelenilen olgularda kesin tanı prostat iğne biyopsisi ile konmaktadır. Fakat prostat iğne biyopsisi %25-30 oranında kesin tanı verememektedir bu olgularda tekrar biyopsi hatta satürasyon biyopsileri (24-26 kadran) gerekebilir ve bu nedenle kesin tanının 3-6 ay gecikmesine neden olabilmektedir. Genetik biliminde gelişmelerle beraber birçok kanserde kök hücre gen ekspresyon düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bunlardan bir tanesi de piwil2 genidir.

Amaç: Prostat kanserli olgularda bir kök hücre proteini kodlayan piwil2 geni ile kan PSA düzeyi korelasyonunu ortaya koyabilmektir. Böylece prostat kanseri tanısında ek bir yöntem olarak piwil2 gen ekspresyonu düzeyinin yeri olup olmadığı anlaşılabacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, piwil2, PSA

ABSTRACT

Introduction: Bening and malignant prostate diseases are the most common diseases of men. Prostate is located at the true pelvis behind symphysis pubis in the retropubic (Retzius) space. Prostate cancer is the most common cancer among American men and the second most common cause of death due to cancer. Prostate cancer incidence rate highly increase with age. Daily, prostate cancer diagnosis is made routinely with PSA level and digital rectal examination. PSA is an enzyme which is made of proteins, produced by prostate epithelial cells and found highly in seminal fluid. Normally PSA is released slowly from prostate to serum. Increased levels of PSA in the serum is indicator of prostate disease. PSA should be lower than 4 ng/ml in serum. In suspicion of prostate cancer, definitive diagnosis is made by prostate biopsy but prostate biopsy is insufficient at about 25-30% of cases. In these situation re-biopsy or saturation biopsy (24-26 quadrant biopsy) is necessary with risk of late diagnosis about 3 to 6 months.

With development in genetic science, lots of genetic expression alterations are shown, one of them is piwil2 gene.

Aim: In prostate cancer cases there is a correlation between PSA level and piwil2 gene which is a protein coding a stem cell. In this study it is going to be discussed that piwil2 gene may be an alternative diagnostic method for prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, PSA, piwil2

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PCa), batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolon kanserinden sonra 3. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin % 9'undan sorumludur (1). PCa görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Otuzdokuz yaşındaki bir erkekte prostat kanseri oluşma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır. Ferlay ve arkadaşları, 2008 yılında dünya çapında yapılan araştırmanın sonucuna göre yaklaşık 899000 yeni PCa hastası olduğunu ve prostat kanserine bağlı 258000 yeni ölümün gerçekleştiğini bildirdi (2).

PCa' ya 1950' lere kadar parmakla rektal muayene (PRM) ile tanı konulmaktaydı. 1970 yıllarının başında, önce insan seminal vezikül sıvısında tespit edilen ve daha sonra prostat dokusunda gösterilen prostat spesifik antijen (PSA), ancak 1980'lerde prostat kanseri için potansiyel bir belirteç olarak gündeme gelmiştir. Tarihsel gelişimine bakıldığında prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır (3). Prostatın ultrasonografik olarak görüntülenme çabaları ise 1955 yılında Wild ve Reid' in ilk kez prostatın transrektal ultrasonografisini tanımlamaları ile başlamıştır. Daha sonra bu teknik Wantabe tarafından popülerize edilmiştir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak kılavuzluğunda alınan biyopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başladığı 1980' leri bulmuştur. PSA ve prostat biyopsi tekniklerinin kullanıma girmesiyle lokalize

prostat kanseri tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hodge ve arkadaşları 1989 yılında klasik altı kor (seksant) biyopsi protokolünü tanımlamışlardır (4). Altı kor biyopsinin kanser yakalama oranları, çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre %20–35 arasında değişmektedir. Teknikteki ilerlemeler ve prostatın zonal anatomisinin daha iyi irdelenmesi radikal prostatektomi (RP)’ nin yaygınlaşmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde standart olarak 10-12 kor prostat iğne biyopsisi kullanılmasına rağmen %25-30 oranında kesin tanı verememektedir bu olgularda tekrar biyopsi hatta satürasyon biyopsileri gerekebilir. Bu biyopsiler de kesin tanının 3-6 ay gecikmesine neden olmaktadır.

Genetik biliminde gelişmelerle beraber birçok kanserde kök hücre proteinlerinin arttığı gösterilmiştir. Bunlardan bir tanesi de piwil2 genidir.

Piwil2 kanser kök hücrelerinde sinyal ileti yollarında proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen anahtar görevindedir. Onkogeneizde etkili olan Piwil2’nin birçok genle etkileşimde olduğu ve birlikte eksprese olduğu bilinmektedir. Bunların arasında onkogenik mekanizmalarda etkili olduğu en çok düşünülen genler Piwil1 ve DDX4 ‘tür. PIWIL1’nin hücre döngüsünün durdurulmasına yol açtığı (5), PIWIL2’nin ise antiapoptotik etkisinin olduğu bulunmuştur. PIWIL2’nin aşırı ifade edildiği durumda, DNA tamir mekanizmasının normal şekilde çalışmasını bloke ettiği belirlenmiştir (6)

Biz bu çalışmada prostat kanserinde serum PSA düzeyi ile piwil2 gen ekspresyonunun arttığını göstermeyi amaçladık. Böylelikle tanıda PSA düzeyinin artışına ek olarak piwil2 gen ekspresyon düzeyi artışı da anlamlı olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT ANATOMİSİ

Mesanein hemen altına yerleşmiş, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde kranio- kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapı yaklaşık 2.5 cm ve sağ sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Ortalama 20 gr ağırlığında, kabaca kestane benzeyen, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekilli bir organdır. Prostatın bazis prostat denilen tabanı, apeks prostat denilen tepesi ile fasies anterior, fasies posterior ve fasies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanein boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışmıştır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale' nin üst yüzeyine oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Fasies posterior; transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasına gevşek bir bağ dokusu (septum rektovesicale) bulunur. Bu yüzden rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Fasies anterior; vertikal yöndeki uzunluğu 2.5 cm' dir. Simfisiz pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm mesafe bulunur.

Bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır.

Prostat kollagen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrilidir. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp 2–3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içteki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül denir. Transizyonel zondaki fibroadenomyomanın rezeksiyonu (transüretral rezeksiyon prostat; TUR-P) ya da enükleasyonunda (açık prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.

Prostatın arteriyel dolaşımı; inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorde lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH'da ki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke ya da enükle edildiklerinde ciddi kanamalar özellikle saat 5 ve 7 pozisyonunda mesane boynunda ortaya çıkabilir. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar, prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. Prostatın venöz drenajı, periprostatik pleksusta çok yoğundur. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlardır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir. Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları inerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa 1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır, benign prostat hipertrofili erkeklerde idrar akım oranlarını düzeltir. Prostattan kalkan afferent nöronlar,

pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi ile instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir.

Prostat, embriyolojik olarak içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından köken alır. Bu nedenle büyük bölümünü glandüler elemanlar (%70), küçük bölümünü ise fibromusküler stroma (%30) oluşturur.

Seminal vezikül: İki adet, lobüllü, membranöz kesecikten ibarettir. Mesane fundusu ile rektum arasında yerleşmiştir. Her seminal vezikül kıvrılmış tek bir tüpten ibarettir. Alt ucu dar bir duktus halini alır ve duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatoryusu yapar. Ejekulator kanallar prostatik utrikulun yan kenarlarına açılırlar.

2.2. HİSTOLOJİ

Erişkinde normal prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur.

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A-) Epitelyal Hücreler:

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1-) Sekretuar Hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar.

Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA' nın sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler, androjen reseptörü içermektedir (7). Sekresyon, nötral ve asidik olmak üzere mikstir (8).

2-) Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (9). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, değişici ve müsinöz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

3-) Değişici Epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-) Nöroendokrin Hücreler: Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (8,11).

B-) Stroma

Stroma, fibröz ve muskuler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30- 70'ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Muskuler doku, esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (7).

2.3. ZONAL ANATOMİ

Home 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral lobtan oluştuğu düşünülmektedir. 1912' de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 4 prostatik lobun olduğunu savunmuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul görmüştür. 1954' te Fransız zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal' de 1968' de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (10). McNeal' e göre prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferik zondan oluşmaktadır. Transizyonel zon ve santral zon arasındaki ayrımı yapmak zordur ve patoloğlar tarafından çoğu defa bu ayrım yapılamamaktadır. Benign hiperplazi transizyonel zondan, karsinom ise çoğunlukla periferik zondan gelişmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta, hem BPH'nın hemde karsinomun bütün zonlardan köken alabileceğidir.

TRUS'de prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir. Glandüler elemanlar Mc Neal'in transizyonel, santral ve periferik zonlarında yer almaktadır. Nonglandüler elemanlar ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın 2/3 ünü stroma ise 1/3 ünü oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70-80' i periferik zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferik zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95' ini içerirler. Geriye kalan %5-10' luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum da yer almaktadır (11).

Anterior Fibromusküler Stroma: Tüm prostat dokusunun %30' unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve musküler dokudan oluşur, glandüler

yapılar içermez. Detrüssör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateralde ki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromüsküler dokunun bir uzanımıdır.

Preprostatik Sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon: Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vas deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakulatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (7). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içerisine doğru giritisidir. Bu bölge prostat içerisinde ki kanser odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zon periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (12).

Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5' inden azını oluşturmalarına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen BPH' ya bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. BPH'nın köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır (12).

Periferik Zon: Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür. Yaklaşık %70' idir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi,

prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve trapezoid bölge olarak adlandırılır (12). PCa'nın sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

2.4. PROSTAT BEZİ FONKSİYONU

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensle eşzamanlı olarak kasılırlar. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle spermin fertilite özelliği baskılanabilir. Ayrıca kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3,5–4,0). Sperm, ortam pH' sı 6.0 ile 6.5'a ulaşana kadar optimal hareketliliğini göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artması olasıdır.

2.5. PROSTAT KANSERİ

PCa, günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen, özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Çoğunlukla, biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. PCa' de klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten, agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir.

2.5.1. Epidemiyoloji

PCa gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanser haline gelmiştir. Dünya çapında 1990'ların başından itibaren insidansı yükselmeye başlamıştır (13). Prostat için uygulanan tedavi metodlarının gelişmesi, özellikle TUR-P operasyonun yaygın kullanıma girmesi ile birlikte batılı ülkelerde 1970'lerin sonu, 1980'lerin başında

insidansında yükselme olmuştur (14). 1986–1992 yılları arasında PSA’nın kullanıma girmesi ile birlikte PCa yakalama insidansında belirgin bir artış olmuştur (15). 1990’ların ortalarında ABD’de insidansında minimal bir azalma görülmesine rağmen tekrar yükselmeye başlamıştır. Asya ülkelerinde görülme insidansı genel olarak düşüktür, ancak son yıllarda artmaya başlamıştır. Bunun sebebi olarak da batılı tip yaşam tarzının, özellikle diyet ve beslenme alışkanlığının giderek yaygınlaşması gösterilmiştir (15). Yaşlanma ile birlikte erkeklerin çoğunda mikroskopik prostat kanser odağı gelişmekte ve yaşadıkları popülasyondaki yüksek veya düşük risk durumuna göre invaziv hastalık ortaya çıkmaktadır (16). Erkeklerin çoğunda mikroskopik hastalık gelişmesine rağmen, bunlardan çok küçük bir oranı invaziv hastalık haline gelmekte ve çok az bir kısmında erken ölümlere neden olmaktadır. PCa, kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolon kanserinden sonra 3. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin %9’undan sorumludur (1). PCa görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Otuz dokuz yaşındaki bir erkekte prostat kanseri olma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2). Klinik PCa, batı toplumlarında sık görülür. Dünyada, PCa insidans hızının en yüksek olduğu nüfus grubu, ABD’de yaşayan zencilerdir. Bu grupta prostat kanserinin insidans hızı yüz binde 137 olarak hesaplanmıştır; ABD’de yaşayan beyazlarda ise aynı rakam 101 olarak kaydedilmiştir. Hastalığa Asya ülkesinde nadir rastlanır (17). Çoğu ülkede, toplumsal bir halk sağlığı problemi olarak görülen prostat kanserinden ortalama ölüm yaşı 80’dir. İngiltere ve Hollanda’da yapılan çalışmalarda prostat kanserinin ortalama tanı yaşı, meme ve kolon kanserinden daha fazladır.

Ülkemizde, PCa insidansı konusunda kesin rakamlar yoktur. Fakat Fidaner ve arkadaşlarının 1993–94 yılları arasında İzmir’de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir’deki insidans hızı yüzbinde 9.1 olarak belirtilmiştir. Bu oran Doğu Avrupa ülkeleri seviyesindedir, ancak Amerika Birleşik Devletlerinin 12’de biridir (18).

Yaşam boyu mikroskopik PCa gelişme riski %30 civarındadır. Bu kanserlerin birçoğu yavaş büyüme eğilimindedir ve klinik hastalık oluşturma oranı %10’dur. Böylece yaşam boyu prostat kanserinden ölme riski %3’tür. Son yıllarda, klinik öneme sahip PCa insidansında önemli artışlar yaşanmaktadır. Bununla beraber dünyadaki insan popülasyonu gittikçe yaşlanan bir toplum haline gelmektedir. Yaşlanan toplumların bir sonucu olarak prostat kanseri insidansının yıllar içinde artacağı öngörülebilir.

2.5.2. Etiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin muhtemel etiyolojisinde en az 4 faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. Bunlar; genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir. Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar; kesin risk faktörleri (yaş, aile hikayesi, ırk), olası risk faktörleri (diyetle alınan yağ, hormonlar) ve potansiyel risk aktörleri (vazektomi, kadmiyum, vitamin A, vitamin D) olarak sayılabilir.

2.5.3. Risk Faktörleri

a) Yaş: Prostat kanseri tanısı alan erkeklerin büyük bir kısmı 50 yaşın üstünde olup, hastaların yaklaşık %80'i 65 yaşın üstündedir. Yaş en önemli risk faktörü olup, artan yaş ile birlikte prostat adenokarsinomu gelişme riski de paralel şekilde artış göstermektedir. Elli yaşın altında prostat karsinomu izlenme olasılığı rölatif olarak düşük olmakla birlikte 50 yaşın altında genç erişkinlerde ve hatta çocuklarda bile prostat karsinomu nadir de olsa bildirilmiştir (19). Yaş-ilişkili insidans birçok ülkede artış göstermektedir. Prostat kanserinin gelişme ihtimali 39 yaşında %0,005 iken, 40-59 yaş arasında risk %2,2 ve 60-79 yaş arasında risk %13,7 olarak bildirilmiştir (20). Elli yaşındaki bir adamın hayatı boyunca histolojik olarak saptanabilen prostat karsinomu geliştirme riski %42, klinik hastalık geliştirme riski %9,5 ve prostat karsinomu yüzünden ölüm riski %2,9'dur (21).

b) Irk: Kanserle ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, ırk faktörünün, kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Yapılan otopsi çalışmalarında okkült prostat kanseri prevalansında ülkelerarası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. Prostat kanseri ABD'deki zencilerde beyazlara oranla %70 daha fazla gözlenmektedir (22). Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa'da daha fazla, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da daha az gözlenmektedir.

c) Diyet: Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin, prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (23). Bazı çalışmalar yüksek kalsiyum seviyelerinin prostat kanseri gelişim riskini arttırdığını göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda aradaki bağlantı net gösterilememiştir. Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyum prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

d) Ailesel Faktörler: Prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülen en az 9 adet gen tanımlanmış olup, prostat karsinomunda genetik ilişkinin %5-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (24). Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkekte, prostat kanseri gelişme riski 3–4 kez artmaktadır. Birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu risk 5–6 kat artmaktadır (25).

e) Hormonal: Prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen kontrolü altında olduğundan dolayı prostat karsinomu gelişiminde hormonal faktörler önemli rol oynamaktadır ve “yeteri kadar yaşadığı zaman tüm erkekler dolaşan androjenleri sayesinde mikroskobik prostat kanseri geliştirirler.” saptaması ile dramatik ortaya konmuştur (26). Puberteden önce hadım edilenlerde ve konjenital anomalisi olanlarda prostat kanserinin gelişmediği saptanmıştır. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı olarak gelişen hiperöstrojenemi nedeniyle bu hastalarda prostat kanseri insidansı daha düşüktür (26,27). Östrojenlerin, prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde östrojenin etkisini LH süpresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinin belirlendiği kontrollü çalışmalarda, prostat kanseri ile seks steroid hormonları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir (28). Ek olarak ister cerrahi isterse ilaçlar ile oluşturulan androjen ablasyonu ileri evre prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

f) Diğer: Vazektomili hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı, bazı çalışmalarda prostat kanserine yakalanma yaşının 35’ e indiği gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin de kansere yakalanma riskini azalttığı gösterilmiştir.

Prostat kanserleri, latent prostat kanseri olarak tanımlanan, düşük histolojik dereceli ve biyolojik olarak agresif olmayan kanserlerdir. Ayrıca benign patolojiler nedeniyle transrektal rezeksiyon yapılan olguların, patoloji spesmenlerinde prostat kanserine rastlanmakta ve bu vakalar insidental prostat kanseri olarak tanımlanmaktadır. Prostatla ilgili herhangi bir semptomu olmadan başka bir nedenle yapılan kemik veya lenf nodu biyopsilerinde saptanan prostat kanserine okkült prostat kanseri denmektedir. Bu olgular dışındakileri klinik prostat kanseri oluşturur. Burada kanser tanısı, klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda ortaya çıkan, prostat kanseri şüphesiyle yapılan prostat biyopsileriyle konur (29).

2.5.4. İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi

Patolog dışındaki bir çok hekim, iğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının beyaz ve siyah gibi son derece net ve açık olduğunu düşünür, fakat gerçek böyle değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda, atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşku atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (30). ASAP, bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların, önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir (31,32). ASAP' ın ilk tanımlandığı yıllarda re-biyopsiye giden hasta oranı %60 iken günümüzde ürologların bu terime adapte olmaları sonucunda, bu oran %98' lere yükselmiştir. Patoloji sonucu ASAP olarak rapor edilmiş olguların tekrar biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır. Bu oranın; yüksek dereceli PIN alanına komşu ASAP olgularında %53' lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP' a eşlik eden HGPİN olgularının tekrar biyopsilerinde, karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (33).

Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP' lı odak sayısının, yapılan re-biyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur (34). ASAP tanısı alan bir hasta mutlaka re-biyopsiye gitmelidir. Re-biyopsilerin ASAP' lı alana yoğunlaşması gerekmele birlikte, lateral periferel zon, transizyonel zon ve diğer alanları da içermelidir. Genellikle atipik tanısı alan bölgeden üç kor, komşu alanlarından iki kor alınması önerilmektedir (34,35).

2.5.5. Prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülen proliferatif lezyonlar

İki grupta sınıflandırılırlar: (36,37)

1-)Atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis): Karsinomlara sitolojik benzerliği ve sıklıkla karsinomlarla bir arada izlenmesi bu lezyonların malign potansiyeli olduğunu düşündüren faktörlerdir.

2-)Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN): Duktus-asiner hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Yüksek dereceli PİN’ lerde bazal hücre tabakasının kaybı, PİN ve prostat kanserinin benzer sitolojik özellikler göstermesi, PİN’ nin premalign bir lezyon olduğunu düşündürmektedir (38,39). TRUS ile tanı konulamayan PİN’ de PSA seviyesi BPH ile prostat kanseri arasında bir değer gösterir (40). Başlangıçta PİN 1, PİN 2 ve PİN 3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanan PİN, daha sonra PİN 1; düşük dereceli PİN, PİN 2 ve PİN 3: yüksek dereceli (HGPİN) olarak gruplandırılmıştır (41). HGPİN, prostatik duktus ve asinilerin neoplazik transformasyonu olup sekretuvar epitelde intraluminal proliferasyon, yapısal ve nükleer atipi ile karakterizedir. Hemen daima büyük ve orta boy bezleri tutup epitelde stratifikasyon, iri, hiperkromatik nükleus ve nükleol belirginliği ile kendini gösterir. HGPİN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform, tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinöz tipleri de vardır (42). HGPİN’ in yaşla birlikte görülme yüzdesi artar. HGPİN saptanmış olgularda PSA seviyesi, TRUS bulgusu ve PRM bulgusu ne olursa olsun re-biyopsi yapılmalıdır. İzole HGPİN olan hastalarda rebiyopside karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır (43).

HGPİN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında, re-biyopsilerde kanser çıkma oranı %53’ lere çıkmaktadır. Multifokal PİN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser saptanma riski taşır (44).

2.5.6. Histolojik derecelendirme

Prostat kanseri değerlendirilmesinde, hücre diferansiyasyon derecesi ve çekirdek anaplasisine bağlı olarak geliştirilen dereceleme sistemi kullanılır. Bunlar genellikle; çeşitli derecelerde kanserden ölüm riski ile bağlantılıdır. Böylece, invazivliği ve prostat kanserli kişilerin prognozunu göstermede önem taşır. Gleason dereceleme sistemi, diferansiyasyon derecesi ve prostat stroması ile glandüler dokunun ilişkisine göre 5 dereceye ayrılır (45,46):

Derece 1: Tümör çevresi sınırlı, üniform, sıkışık ve ayırık yerleşimli bez yapılardan oluşur.

Derece 2: Genel olarak tümör çevresi sınırlı iken yer yer çevredeki non-neoplastik dokuya uzanımlar mevcuttur. Bez yapılar, tekli ve ayrı ayrıdır. Ancak derece 1'deki kadar üniform olmayıp daha gevşek yerleşimlidir.

Derece 3: Tümör, non-neoplastik prostat dokusuna infiltre olmuştur. Bez yapılarının, şekil ve boyutlarında belirgin farklılıklar izlenir. Derece 1 ve 2' ye oranla daha ufak oldukları izlenir.

Derece 4: Bez yapıları birleşiktir. Tümör kenarlarının düzensiz, infiltran karakteri izlenir.

Derece 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Ortası nekroze tümör sahaları izlenebilir (47,48). Gleason sisteminde, alınan doku örneklerinde, en sık ve ikinci sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinin de prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir.

2.5.7. Klinik evreleme

Evreleme; klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri ve muayene bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Günümüzde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar; ABD' deki birçok klinikte kullanılan ABCD sistemi (Jewet-Withmore sistemi) ile IUAC (International Union Against Cancer) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. TNM evreleme sistemi tablo 1'de gösterilmiştir. Prostat bezi içerisinde, kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve hacmi tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik / iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar açısından değerlendirilmelidir (49).

Tablo 1. Prostat Kanserinin TNM Evrelemesi

TNM	Primer Tümör (T)
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor
T1a	Tümör, rezeke edilen dokunun %5' inde insidental olarak mevcut
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun %5 üstünde insidental olarak mevcut
T1c	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor.(Ör. Yüksek PSA)
T2	Tümör prostat dışına çıkmamış
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında yada daha azında sınırlı
T2b	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor
T2c	Tümör her iki lobu da kaplıyor
T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor
T3a	Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül/leri invaze ediyor
T4	Tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı)
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş)
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz var
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var

2.6 TANI

2.6.1 Semptomlar

Prostat kanseri için şu an bilinen kesin risk faktörleri artan yaş ve aile hikayesidir. Ancak çevresel faktörlerin prostat kanseri ile ilişkisi net değildir. Yapılan çalışmalar Amerika’da beyaz ırka göre zenci ırkta insidansın daha yüksek olduğunu göstermektedir (50). Farklı etnik gruplarda mikroskobik olarak veya otopsi esnasında tespit edilen prostat kanseri prevalansı benzer iken klinik insidans Asya kökenlilerde daha düşük Afrika ve İskandinav kökenlilerde daha yüksek bulunmuştur (51). Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan prostat kanseri geç semptom verir. Ancak hepsi aynı şekilde seyretmez. Bazı formları agresif olabilir ve vücudun diğer bölümlerine hızlıca yayılabilir. Prostat kanserine neyin neden olduğu ve bazı tiplerinin neden farklı olduğu bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar aile hikayesinin, etnik kökeninin, hormonların, diyet veya çevre koşullarının rollerinin olabileceğini göstermektedir.

Prostat kanserindeki problem, kanserin kolayca tedavi edilebildiği erken evrede herhangi bir belirti verilmemesidir. Bu yüzden prostat kanserlerinin %40’ına prostat dışına yayıldıktan sonra tanı konur. Semptomlar geliştiğinde daha çok benign prostat hiperplazisinin semptomlarına benzer. Ayrıca alt pelvik bölgede künt bir ağrı ortaya çıkabilir.

Tablo 2. Prostat kanseri semptomları

Acil işeme ihtiyacı
İşemeye başlamada güçlük
İşeme sırasında ağrı
Zayıf idrar akımı ve damlama
Kesik kesik idrar yapma
Mesaneyi tam boşaltamama hissi
Noktüri
İdrarda kan bulunması
Ağrılı ejakülasyon
Bel, kalça ve üst uyluk bölgesinde yaygın ağrı
İştah ve kilo kaybı

Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. Yine hastalığın çoğunlukla periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı, erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı çoğunlukla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı gösterir. Hastalığın kemiklere metastazı, kemik ağrılarına neden olabilir. Ancak kemik metastazı olan hastaların, %30' dan fazlasında kemik ağrıları gözlenmez. Spinal korda bası yapan metastatik hastalık, alt ekstremitelerin parestezi ve güçsüzlüğüne, üriner veya fekal inkontinansı içeren kord basısı semptomları ile karşımıza çıkabilir. Kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoza invazyon sonucu nadirde olsa priapizm gelişebilir. Kanserın rektum invazyonu sonucu ise rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma gelişebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gelişebilir. Trigona doğrudan yayılım veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üretral obstrüksiyon kendisini üremi ile gösterebilir.

2.6.2. Tarama

PCa, önemli bir halk sağlığı problemidir. Bugün için RP, organa sınırlı düşük gradeli prostat kanserinde tam olarak kür sağlayabilmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan PRM ve PSA basit, yan etkisi olmayan tetkiklerdir. Fakat PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artmasıyla iyi sonuçlar verebilir. Tarama ile tedavisi mümkün olan organa sınırlı asemptomatik vakaların yakalanabileceği gibi klinik önemsiz kanserlerde yakalanabilir. Randomize prospektif kontrollü çalışmalarda hastalığa bağlı mortalitede azalma olduğu bilgisi henüz ispatlanamamıştır. PCa için tarama testi tavsiye yerine hastaya sunulmalı ve hasta ile hekim bu kararı birlikte almalıdır.

2.7. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

TRUS eşliğinde biyopsi, PRM ve PSA prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PCa riskini belirlemede en yararlı olan ise PRM ve PSA kombinasyonudur. Transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisi günümüzde prostat kanserinin erken tanısını etkin bir şekilde koymakta kullanılan standart yöntemdir. İlk kez yapılacak olan prostat biyopsisi için iki kesin endikasyondan bahsedebiliriz:

-Prostat muayenesinde ele gelen sert nodül ya da asimetri gibi şekilsel anomaliler.

-Artmış serum PSA değeri.

Standart biyopsi TRUS eşliğinde 10-12 kadrandan yapılmaktadır, gerekirse tekrar biyopsiler ya da saturasyon biyopsileri takipte uygulanabilir.

2.7.1 Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PCa için bilinen en eski tanı yöntemidir. PRM’de prostatın düzensiz ve sert olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3’ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM’nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (52). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM’ sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü PCa’nın %25’inde serum PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/ml’ nin altındadır. PRM kanserlerin %23-%45’ini atlanmaktadır (53). Stamey, 3 ml’den küçük hacimli kanserlerin %18’inde extrakapsüler yayılım olduğunu göstermiştir. Bu kadar küçük tümörlerin PRM’ de tanınabilmesi çok zordur. PRM’ nin subjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Ancak TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artar.

2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Serum PSA ölçümü prostat kanseri tespit etme yeteneğimizde devrim yaratmıştır. Güncel teşhis araçları PRM, serum PSA ölçümü ve sistematik biyopsili TRUS’un kombinasyonunun etkili kullanımını içerir. PSA öncesi tanı konulan hastaların sadece %1’i 50 yaşından genç iken PSA sonrası bu oran %4 olmuştur. Radikal prostatektomi yaşı 65,5 iken 60’a gerilemiş ve metastazla gelen hastaların oranı %14,1’den %3,3’e gerilemiştir (54). PSA prostatik epitelin kolumnar luminal hücrelerinde üretilen 33.000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. 0-4 ng/ml normal değerlerdir. Luminal hücreler normalde prostat bazal hücreler ile çevrilidir. Bazal hücre tabakasını prostat bazal

membranı çevreler. Bunun etrafında ise düz kas ve fibroblastlardan oluşan prostatik stroma vardır. Prostatik stromada gömülü olan prostatik damarsal oluşumlar ise kapiller bazal membran ve endotelyal hücreler ile çevrilidir. PSA sistemik dolaşıma geçmek için tüm bu bariyerleri aşmak zorundadır. Artmış serum düzeyleri başta prostat kanseri olmak üzere bu bariyerde yıkım yapan durumlarda görülebilir (55). Dolayısı ile serum PSA düzeyi prostat kanseri için spesifik değildir.

Kanser tespitinde PSA'yı göstermek için pek çok strateji geliştirilmiştir. Bu stratejilerin amacı yalancı pozitif test sonuçlarının sayısını azaltmaktır. Özgüllüğü ve testin pozitif öngörüsünü artırarak daha az gereksiz biyopsi, daha düşük maliyet ve kanser tespiti için azalmış morbiditeyi sağlayabilecektir. PSA hızı, PSA dansitesi, yaşa göre düzeltilmiş PSA referans aralığı ve PSA formlarını içerir. Yaşla orantılı olarak PSA değerleri değişebilir. 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 yaşlar arasında sırasıyla 2,5 - 3,5 - 4,5 ve 6,5 ng/ml normal sınırlar olarak kabul edilir.

2.7.2.1. Prostat Spesifik Antijen Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33000 Dalton olan, semenin likefaksiyonundan sorumlu, tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. Gen yerleşimi, aminosit bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır (56,57). PSA geni human glandüler kallikrein-3 geni (hKLK3) olarak isimlendirilmiştir. PSA geni androjenle ilişkili bir gendir. Sistemik steroid hormonların, androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artır.

2.7.2.2. Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizması

PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir. Egzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer. Semendeki konsantrasyonu 0,5-2,0 gr/l' dir (58). PSA, luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere, buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Semendeki konsantrasyonu, serumdaki konsantrasyonun (0,1-4 ng/ml) yaklaşık bir milyon katıdır. Prostat dokusu dışında PSA üretimi, düşük

konsantrasyonlarda paraüretral, perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır. Adrenal neoplazmlar (nöroblastoma), renal hücrel karsinom ve meme kanseri gibi malign dokularda da düşük konsantrasyonda PSA sentezlenebilmektedir (59-61).

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur (62).

1- Serbest (free) olarak 30 kDalton molekül ağırlığında.

2- Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA)

3- Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA)

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immunoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immunoblotting ile belirlenebilir (63-64). ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı ACT-PSA'dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA'nın %5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır (65). Ticari PSA testleri antikor bağlamadaki farklılıkları nedeniyle total PSA, ACT-PSA ve serbest PSA düzeylerini ölçebilmektedir. PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (66). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalıkda bilinmemektedir. Toplam (serbest+bağlı formlar)'nın yarı ömrü ortalama 2,6 gündür (67). Serbest PSA (sPSA) göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığına sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir. sPSA'nın yarı ömrü ise 1,5 saattir (68).

2.7.2.3. Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu, bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefsiyonunu oluşturmak olup bundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (69-70). Bunun dışında, PSA'nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3)'e

bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1)' i serbest bırakabileceği (71), transforming büyüme faktör (TGF- β)' ü aktive edebileceği ve paratiroid hormon ilişkili proteinin biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (72,73). Ayrıca PSA' nın fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktör ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (74).

2.7.2.4. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA' nın prostat doku içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde yükselme görülür. PSA yüksekliğinin major nedenleri BPH, PCa, prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır (75). PSA' nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen hala PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dır. Özellikle BPH'ya yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin, PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir. BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5 α redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (76). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği öne sürülmüştür (77).

Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, TUR-P, zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Yapılan bir çalışmada biyopsi sonrası PSA' da ortalama 7,9 ng/ml, TUR-P sonrası 5,9 ng/ml artış gözlenmiştir. Biyopsi sonrası PSA'nın ortalama normale dönüş süresi 15-17 gün, TUR-P sonrası 17 gündür. Rijit ve fleksibl sistoskopi sonrası PSA' daki değişiklik 0,1-0,5 ng/ml dir. Önemli bir noktada sPSA kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden sPSA oranı prostat manuplasyonları sonrası daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur.

Ejakulasyon, serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakulasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir (78). sPSA düzeyi ejakulasyondan 6 saat sonra normal seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyler ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakulasyon hikâyesi araştırılmalıdır. Klinik kullanımda, serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve non-kanseröz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (79). Serum PSA düzeyi yaş ve buna paralel olarak artan prostat hacmi ile artar. Bunun nedeni, PSA üreten BPH dokusudur. PCa'da serum PSA düzeyindeki artış, BPH dokuna göre gram doku başına yaklaşık on kat fazla olsa da, BPH'de prostat bezindeki BPH dokusunun oranı ve BPH dokusunun epitelyal-stromal oranları gibi birçok faktör nedeni ile değişkenlik gösterir.

2.7.2.5. PSA'nın Klinikte Kullanımı

PSA'nın 1980' li yıllardan sonra yoğun olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, prostatta sınırlı kanser olgularının görülme sıklığında belirgin artış saptanmış, ilk tanı anında lokal ileri evre veya uzak yayılımı bulunan kanser olgularının sayısında sürekli bir düşüşe neden olmuştur. Bugün için prostat kanseri tanısı konulan olguların yaklaşık yarısı uygun tedavi yöntemleriyle tam tedavi şansına sahip olan lokalize kanserli hastalardır. Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme geldi. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organ sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da, bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (80). PSA testinin, kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir(81).Ayrıca ailede PCa öyküsü bulunanlar veya zencilerde yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması akılcıdır. Serum PSA değerinin yüksek olması, kanser açısından tek başına PRM veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski, serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne

kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır. PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42.1 ve %31.4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (82). Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek pozitif prediktif değeri olan test olsa da PSA'nın parmakla muayene yapılmadan kullanılmasının sakıncalı olacağı bildirilmektedir. Çünkü kanserlerin %20' inde serum PSA değerleri 4 ng/ml değerinin altında olmaktadır (83). Diğer bir deyimle, PSA değeri <4 ng/ml olan her 5 erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece %25 oranında pozitif olması ise prostatta kanser varlığını gösteren PSA değerinin ne olması gerektiği sorusunu daha da içinden çıkılmaz bir noktaya getirmektedir. Bundan dolayı, PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), sPSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. RP sonrası hastaların takibinde PSA önemli bir yer tutar. Normal şartlar altında RP sonrasında PSA' nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi gerekmektedir. RP' den sonra yüksek kalan PSA, görüntülenemeyen metastazı veya rest doku olduğunu gösterir. Cerrahi sonrası önce düşen, sonra tekrar yükselen PSA, lokal nüks, progresyon veya mevcut bir metastatik odağın ilerlemesi ile ilgili olabilir (84-85). Genel bir yaklaşım olarak RP sonrasında PSA kontrolleri 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda birer kez yapılması önerilmektedir (86).

Radyoterapi (RT)' den sonra PSA' nın nüksü öngörü değeri daha azdır. External RT veya brakiterapi uygulanan hastalarda PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için, ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Ancak tedavi sonrası PSA değeri (nadir PSA), ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o ölçüde etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve maling bezler PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesi rezidüel maling ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabilir (87). RP aksine, primer RT sonrası PSA daha yavaş düşer ve ölçülen en düşük değer nadir PSA olarak tanımlanır. Nadir PSA'ya ulaşması için geçen süre ise ortalama 18 ay (12-42 ay) olarak bulunmuştur. RT' den sonra biyokimyasal nüks tanısı konusunda literatürde birbirinden çok farklı bilgiler mevcuttur. Bu yüzden ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology), bu konuda bir birliktelik sağlamak amacıyla bir komite oluşturmuş ve

birtakım kararlar alınmıştır. Buna göre primer RT’ den sonra nadir değere düşen PSA’nın ardışık ölçülen üç değerinin yüksek çıkmasını, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir. PSA ölçümlerinin ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki yıllarda 6 ayda bir yapılması önerilmiştir.

2.7.2.6. Yaşa özgü PSA

Yaşla birlikte prostattaki BPH dokusunun çoğalması, beraberinde hacim artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgünlüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür (88).

İrklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir (Tablo 4). Beyaz ırkta PSA aralığı 0-4 ng/ml olarak alınırsa, genç erkek popülasyonunun sadece %1’ i, yaşlı erkeklerin ise %15’ i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3’ ü, yaşlıların ise sadece %9’ u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte ve tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 3: Yaşa göre PSA Değeri (ng/ml)

<i>YAŞ</i>	<i>PSA (ng/ml)</i>
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
>70	0-6.5

Standart PSA aralığı, PSA değerindeki yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA’ yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgün bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2.6 ng/ml’ nin üzerinde olsa

da sırasıyla 3.5 ve 4.5 ng/ml' nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların, yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

2.7.2.7 PSA Dansitesi:

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda, biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30' dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır (89). Bu nedenle, serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir (90). PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım, saptanan değer 0,15' in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15' in altında olmasının ise benign hastalığa işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında, toplam PSA değeri 4–10 ng/ml olan olguların prostat kanseri saptanma oranı artmaktadır (91). Bunun yanında, eşik değerin 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür.

Ölçümdeki sübjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10–30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının, hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır. PSAD' nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle, Kalish ve arkadaşları daha detaylı bir yöntem olan “transizyonel zon PSA dansitesi” ni tanımlanmıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transizyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0.35' in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (92).

2.7.2.8. PSA Velositesi

PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazide olduğundan daha hızlı yükselir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızının temel olarak prostat kanserli olguların, benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir. İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml' nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgünlük değerleri elde edilmiştir (93). Hesaplanmasının zor olması, PSA'nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSAV' de yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşamamıştır.

2.7.2.9. Prostatik Spesifik Antijen Değişim Hızı

Değişik zamanlarda ölçülen serum PSA değerlerinin, zaman aralıklarını belirleyerek formülize edilmesi sonucu hesaplanan değere; PSA değişim hızı denir. Prostat kanser varlığı ya da yokluğunda değişik zaman dilimlerinde ölçülen PSA değerleri değişiklik gösterebilir. Kısa zaman aralıkları ile ölçülen PSA değerlerinin birbirinden farklı olması fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir (94).

Carter ve arkadaşlarının, 1992 yılında prostat kanseri tanısı almış hastaların, tanı almadan önceki dönemde hastalardan alınmış donmuş serumlarında PSA değerlerini belirleyerek yaptıkları bir çalışmada, PSA'nın yıllık 0.75 ng/ml' den daha fazla artış göstermesinin prostat kanserini belirlemede öngörü değerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda prostat kanseri olmayanlara göre PSA değerlerinin tanıdan 5 yıl oncesinden hızlı bir artışa geçtiğini göstermişlerdir (95). Bu PSA değişim hızı, PSA'nın 4 ng/ml' den yüksek olan değerleri için belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada, prostat kanseri olan hastalarda, tanı öncesinde PSA'nın daha hızlı arttığı gösterilmiştir (96). PSA değişim hızının hesaplanması için PSA değişikliğinin takibi için önerilen en kısa sürenin 18 ay olması gerektiği belirtilmektedir (97). Aynı

zamanda PSA değışim hızının, öngörü değerin artırılması için üç PSA değeri ölçülmelidir (98).

2.7.2.10. Serbest PSA

Serumda, PSA' nın yaklaşık %5' i serbest formda bulunur ve serbest PSA' nın, serum toplam PSA' sı içindeki yüzdelik oranı, prostat kanserli olgularda düşüktür . Serbest PSA ölçümü toplam PSA değerin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgünlüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA'nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda, farklı “serbest/toplam PSA” oranları (s/t PSA %) kullanılmış olmasına karşın, %19–64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değeri olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4–10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (99). Yaş ve prostat hacmi, sPSA% değerini bağımsız olarak etkileyebilir. Serbest PSA' nın, yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir.

2.7.2.11. Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile karmaşık halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda, ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4–10 ng/ml olan olgularda, serbest PSA' ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (99).

2.8. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve grade'i hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır. Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-

T2), lokal olarak ilerlemiş (T3-T4) veya ileri evre metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

Klinik olarak organa lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir.

2.9. PIWİL2

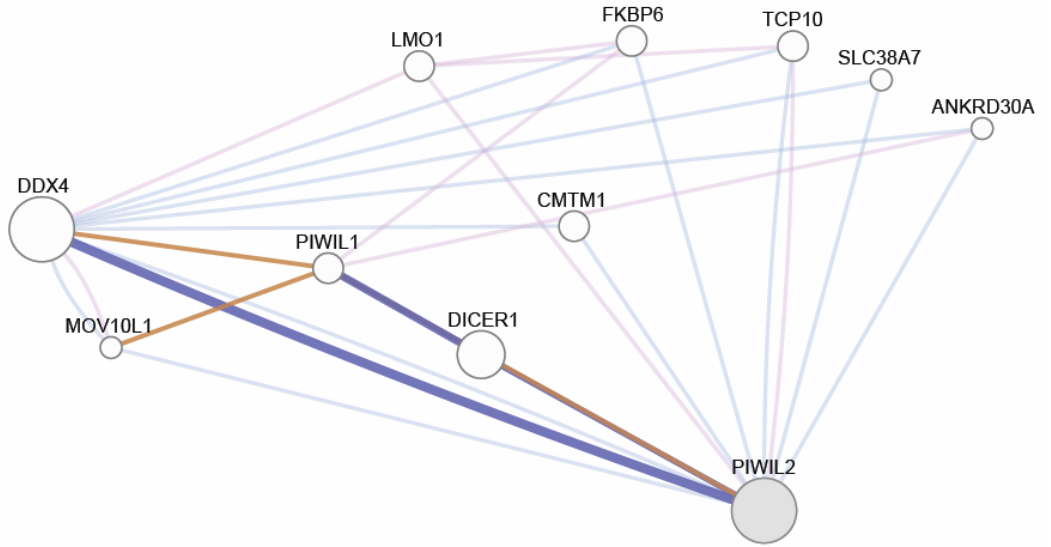
PIWIL-2 Argonaute Protein Ailesinin bir üyesidir. Bu gen ailesi ilk genetik olarak keşfedilmiştir ve son yıllarda yapılan çalışmalarla, small RNA'lar sayesinde gen susturulmasında anahtar rolü oynadıkları açığa çıkarılmıştır (100). Piwil2 8p 21.3 bölgesinde lokalizedir. Kodladığı protein 973 aminoasit; 109 849 Da ağırlığındadır. Piwi gen ailesi PAZ ve Piwi adıyla bilinen “Kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi (stem-cell self-renewal), RNA susturulması ve translasyonel regulasyon”dan sorumlu iki domain içerir. Piwi gen ailesinin üyesi olan Piwil2'nin, ilk olarak normal dokular içerisinde sadece testis dokusunda eksprese olduğu tespit edilmiştir. Spermatogenezde spermatositlerin, germ hücrelerinin ve spermatogonial kök hücrelerin farklılaşmasında temel bir rol oynar(101). Kadınlarda da oogenez sırasında benzer bir fonksiyon görüyor olabileceği düşünülmektedir.

Piwi genleri evrim sürecinde korunmuş, Arapidopsis bitkisinden insana kadar değişen aralıkta farklı organizmalarda kök hücrelerin kendilerini yenilemesinde, gametogenezde ve RNA interferansında rol oynadığı bilinmektedir. Piwi germline kök hücre bölünmesinde otonomik organizatör olarak rol oynar.

Piwil2 geninin sentezlenmesi fare çalışmalarında, prostat , meme, mide-bağırsak, over kanserlerinde yüksek bulundu. Tümör oluşmasında kök hücre sorunu yıllardır gündeme gelmiştir. Tümör hücreleri de aynı zamanda kendini yenileme kapasitesi sergilemektedir. Kendini düzenlemeleri kök hücrelerin kendini düzenlemesine benzerlik göstermektedir. Kök hücrelerin kendini yenileme mekanizmasının bozulması kanser gelişmesi için olası bir gerekliliktir. Kanser kök hücreleri kendini yenileme kök hücre özeliğine sahip tümör hücrelerinin küçük bir nüfusuna sahiptir. Kanser için bu yeni model, çalışma yolu ve kanser tedavisi için önemli sonuçlar doğuracaktır.

Onkogenezde etkili olan Piwil2'nin birçok genle etkileşimde olduğu ve birlikte eksprese olduğu bilinmektedir. Bunların arasında onkogenik mekanizmalarda etkili olduğu en çok düşünülen genler Piwil1 ve DDX4 'tür. Piwil1'nin hücre döngüsünün durdurulmasına yol açtığı (102), Piwil2'nin ise antiapoptotik etkisinin olduğu bulunmuştur. Piwil2'nin aşırı ifade edildiği durumda, DNA tamir mekanizmasının normal şekilde çalışmasını bloke ettiği belirlenmiştir (103). Piwi ile ilişkili RNA'ların insan somatik tümörlerinde de yüksek oranda ifade olması, Piwi yolağının bilinenin aksine sadece eşey hücrelerinde aktif ve fonksiyonel olmadığını göstermektedir.

Piwil2'nin somatik hücrelerde sessiz durumda iken, kanser kök hücrelerinde neden ve nasıl aktiflendiği konusu tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu gen DNA tamir mekanizmalarının başlangıcında kritik bir noktada görev yaptığına göre genin öncelikli aktiflenme nedeni onkogenezin durdurulmasına yönelik DNA tamirinin başlatılması olabilir.



Şekil 1. Piwil2 Geninin İnterifikasyon Grafiği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın ortak çalışması ile gerçekleştirildi.

Bu çalışmada biri kontrol grubu olmak üzere üç grup kullanıldı. Hiçbir grupta hastalarda prostat kanseri hariç herhangi bir tanı almış malignite ya da malignite şüphesi mevcut değildi. Toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1. HASTA GRUBU

Çalışmaya 40 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar esasen 2 gruba ayrılmıştır.

1. Gruba 20 hasta dahil edilmiştir ve serum PSA değeri 4ng/ml'den yüksek olup prostat iğne biyopsisi ya da TUR-P sonrası patoloji sonucu prostat adenokanser gelen hastalardan oluşmaktadır.
2. Gruba da 20 hasta dahil edilmiştir. Bu grup ise serum PSA değeri 4ng/ml'den yüksek olup, prostat iğne biyopsisi ya da TUR-P sonrası patoloji sonuçları benign olarak rapor edilen hastalardır.

3.2. KONTROL GRUBU

Kontrol grubu serum PSA değeri 4ng/ml'den düşük olup TUR-P patolojileri benign olarak rapor edilen 20 hastadan oluşmaktadır.

Kontrol ve hasta grubu için; periferik kandan 7-10cc kan örneği alınmıştır. TUR-P yapılan hastalardan 1gr, prostat iğne biyopsisi yapılan hastalardan ise 0,1gr prostat doku örnekleri toplanmıştır.

3.3. YÖNTEM

3.3.1. Uygulama Prosedürleri

3.3.1.1. Kan Örneklerinden Lökosit İzolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından alınan 2-3 cc EDTA'lı tüp içine 7-10 cc periferik kan örneklerinden Trizol reagent metoduna göre lökosit ve total RNA izolasyonu yapıldı.

1. Kan numuneleri 50 cc ' lik falcon tüplere aktarıldı.
2. Falcon tüpe 25-30 cc Red Cell Lizis eklendi.
3. 15-20 dakika +4 °C' de bekletildi.
4. 10 dakika/2000 RPM' de santrifüj edildi.
5. Falcon tüpte oluşan süpernatant atıldı.
6. Pellet kısmına 15-20 cc Red Cell Lizis eklendi. Homojenize edildi.
7. 10 dakika +4 °C' de bekletildi.
8. 10 dakika/2000 RPM' de santrifüj edildi.
9. Süpernant atıldı, pellet etrafındaki eritrositler 1000'lik ve 100'lük uçlarla temizlendi.
10. 1 mililitre Trizol eklenip homojenize edildi.
11. Örnekler falcon tüpten etiketlenen 2 mililitrelik ependorf tüplere aktarıldı.
12. -20 °C' ye kaldırıldı.

3.3.1.2. Lökositte Total RNA İzolasyonu

1. -20 °C’ de örnekler oda sıcaklığına bırakıldı, erimesi tamamlandıktan sonra homojenize edildi.
2. 3-5 dakika tüpler 37 °C’ de inkübasyona tabi tutuldu.
3. Tüplere 200 µl kloroform eklenerek vortekslendi.
4. 15 dakika 12000 xg’de santrifüj yapıldı. Bu aşamadan sonra -20 °C soğuk blokla çalışıldı.
5. Oluşan aköz faz pipetle dikkatlice etiketlenen farklı bir ependorf tüpe aktarıldı.
6. Tüplere 500-650 µl isopropanol eklenip resüspanse edilerek, 30 dakika -20 °C ‘de bekletildi.
7. 10 dakika 12000 xg’de santrifüj yapıldı.
8. Süpernatant dikkatlice alınıp atıldı, pellet üzerine 1 mililitre etanol eklendi ve resüspanse edildi.
9. 5-6 dakika 7500 xg’ de santrifüj edildi.
10. Süpernant kısmı dikkatlice atıldı, tüpler alkolün uçması için ağzı açık şekilde oda sıcaklığında 1-2 dakika bekletildi.
11. Tüpler 2-3 dakika 37 °C’ de inkübasyona tabi tutuldu.
12. Pellette yer alan RNA miktarına göre nükleaz free water eklendi.
13. RNA konsantrasyonları ölçülerek -20 °C’ ye kaldırıldı.

3.3.1.3. cDNA Sentezi

- cDNA sentezi Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit (Roche) kiti kullanılarak yapılmıştır.
- RNA konsantrasyonları 400-600 ng/μl olacak şekilde her bir hasta için seyreltilecek RNA miktarları ayrı ayrı belirlendi. Belirlenen miktarlar reaksiyon tüplerine aktarıldı.
- Kit içeriğindeki ürünler (RNase inhibitör ve Reverse transkriptaz hariç) soğuk blok üzerinde çözölmeye bırakıldı. Vortekslenip kısa santrifüj yapıldı.
- RNase inhibitör ve Reverse transkriptaz kullanılacağı zaman soğuk blok üzerine çıkarılmasına özen gösterildi.
- Seyreltilen RNA'lerden 5 μl alınarak 500 μl'lik reaksiyon tüplerine aktarıldı.

Tablo 4'deki miktarlara göre 1.karışım hazırlandı.

Tablo 4. cDNA reaksiyonu için 1. Karışım (ÖS: Örnek sayısı)

	Bir örnek için eklenecek miktar (μl)	Toplam
Random primer, 600 μM	1	1 x (ÖS+1)
Oligoprimer, 500 μM	1	1 x (ÖS+1)
dH2O	4,4	4,4 x (ÖS+1)
Toplam	6,4 μl	6,4 x (ÖS+1)

- Seyreltilen her bir RNA örneklerine 6,4 μl 1. Karışımdan eklendi.
- RNA örnekleri 65 0C'de 5 dakika beklemesi için thermal cycler cihazına konuldu.
- Tablo 5'deki miktarlara göre karışım hazırlandı.

Tablo 5. cDNA reaksiyonu için 2. karışım (1 örnek için), ÖS= Örnek Sayısı.

	Her bir hasta başına eklenecek miktar (µl)	Tüm hastalar için eklenecek miktar
5X Buffer (Tampon)	4	4 x (ÖS+1)
dNTP, 10 mM	2	2 x (ÖS+1)
RNase İnhibitör, 40 U/µl	0,5	0,5 x (ÖS+1)
Revers transkriptaz	1,1	1,1 x (ÖS+1)
DTT, 0,1 M	1	1 x (ÖS+1)
Toplam miktar	8,6 µl	8,6 x (ÖS+1)

- Hazırlanan karışım thermal cyclers dan alınan örneklerle 8,6 µl olacak şekilde dağıtıldı. Her bir reaksiyon tüpünde son hacim 20 µl'dir.
- cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon tüpleri Tablo 6' da belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre termal cyclers'da bekletildi.

Tablo 6. cDNA sentezi için gerekli sıcaklık döngüsü

Sıcaklık (°C)	Süre (Dakika)
55	30
85	5
4	∞

- Elde edilen cDNA ürünleri +40°C'de muhafaza edildi.

3.3.1.4. Ekspresyon Analizi

- Bu çalışmanın ekspresyon analizleri Lightcycler 480 II (Roche Diagnostics Ltd. Rotkreuz, Switzerland) cihazı ile yapılmıştır. Analizler Lightcycler 480 Software (release 1.5.0 SP4) programı ile yapılmıştır.

- Her hasta iki defa çalışılmıştır. Her çalışmada 2 adet negatif kontrol ve kalibratör koyulmuştur.
 - Ürünler aşağıdaki protokole göre hazırlanıp cihaza yüklenmiştir:
1. Elde edilen cDNA'lara 25 µl distile su eklenerek sulandırıldı. Sulandırılan cDNA'lardan 5 µl alınarak plate' e aktarıldı.
 2. Tablo 7' ye göre her gen için ayrı karışım hazırlandı. Housekeeping gen olarak B-actin tercih edildi.
 3. Her kuyucuğa 15'er µl dağıtıldı.
 4. Plate'in üzeri bant ile kapatıldı.
 5. Plate perfect spin ile santrifüj yapıldıktan sonra cihaza yüklendi.
 6. Lightcycler 480 Software açılarak Tablo 8' deki programa göre çalışma başlatıldı.

Tablo 7. Ekspresyon analizi için reaksiyon karışımı (1 örnek için)

Ürün	Her bir kuyucuğa eklenecek miktar (µl)
Mastermix (LightCycler 480 Probes Master)	10
Su	4
Prob (RealTime ready Catalog Assays, Roche; RealTime ready Designer Assays, Roche) Piwi12(Assay ID: 133860) B-actin(Assay ID: 143636)	1
Toplam Miktar	15

Tablo 8. Lightcycler 480 II software programına ayarlanan sıcaklık ve süreler

	Döngü sayısı	Sıcaklık (0C)	Sıcaklık artış / azalış hızı (0C)	Süre (Saniye)
Preinkübasyon	1	95	4,4	600
Amplifikasyon	45	95	4,4	10
		60	2,2	30
		72	4,4	1
Soğutma	1	40	2,2	30

Fakat önemli olarak prostat dokusundan hasta ve kontrol grubundan piwil2 geni Real Time PCR aşamasında çalışılmadı. (teknik nedenler? dokuda ekspresyon yetersizliği ya da ekspresyon olmaması?)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde gruplar arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak için t testi, Oneway ANOVA, Man Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Bulgular ortalama ($\pm$ SS) ve ortanca (min-max) değerleri ile ifade edildi. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 60 hasta dahil edildi ve hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. Grup serum PSA değeri 4ng/ml'den düşük olan ve patoloji sonucu benign olarak rapor edilen 20 hasta (kontrol grubu).
2. Grup serum PSA değeri 4ng/ml'den yüksek olup patoloji sonucu benign olarak rapor edilen 20 hasta.
3. Grup serum PSA değeri 4ng/ml'den yüksek olup patoloji sonucu prostat adenokanser olarak rapor edilen 20 hasta.

Grupların yaş ortalaması sırasıyla 66,5 ($\pm 10,4$), 68,5 ($\pm 7,8$) ve 68,4 ($\pm 10,1$) idi

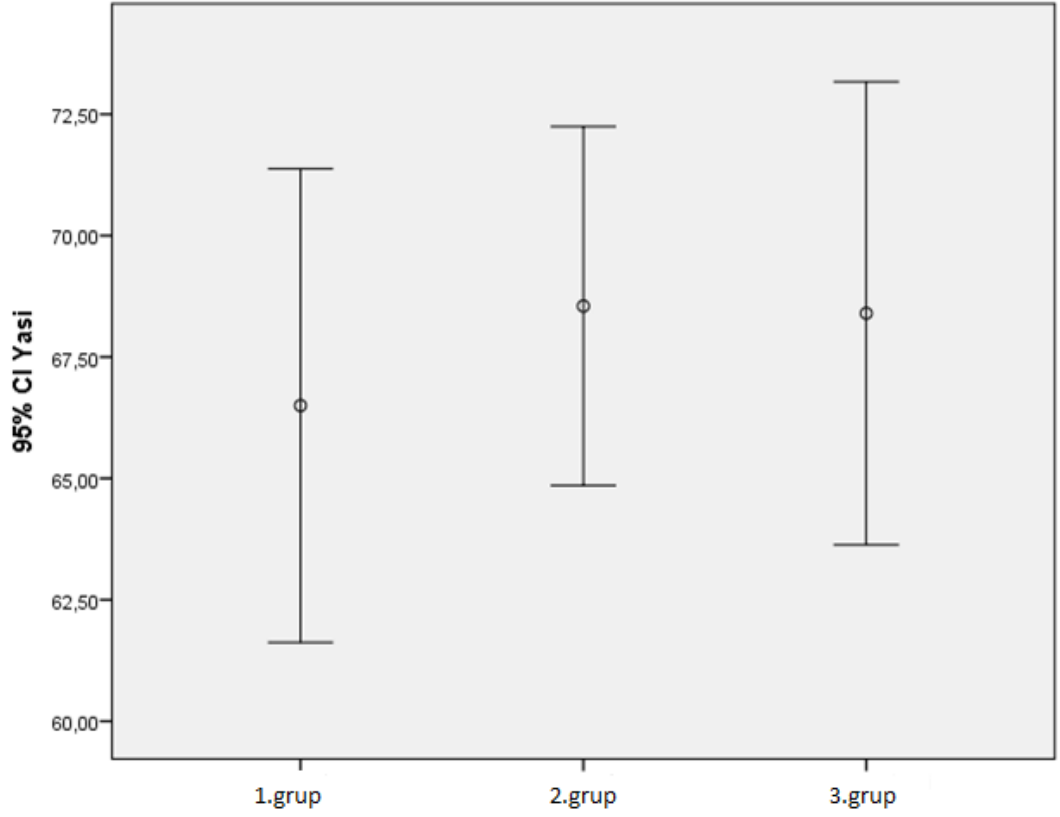
(Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Yaş Ortalaması

	Yaş Ortalaması (yıl)	SS
1.grup (n=20)	66,5	($\pm 10,4$)
2.grup (n=20)	68,5	($\pm 7,8$)
3.grup (n=20)	68,4	($\pm 10,1$)

p=0,763

Üç grubun yaş dağılımı açısından birbirine benzerliği Oneway ANOVA testi ile değerlendirildi.p değeri 0,763 olarak bulundu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel açısından önemsiz olduğu ve grupların yaş açısından birbirine benzediği görüldü.



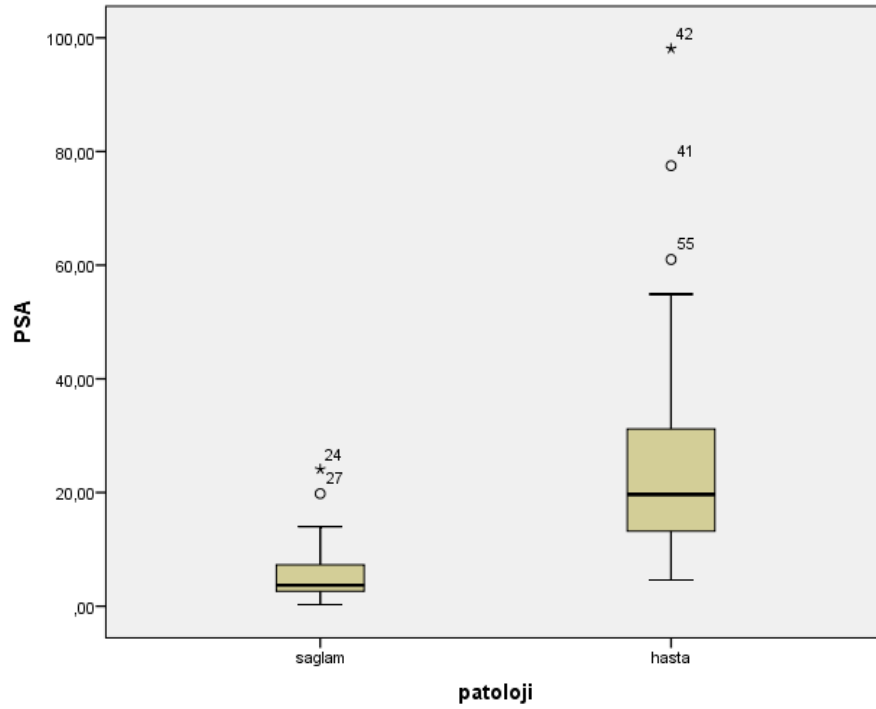
Şekil 2. Hastaların Yaş Ortalaması

Serum PSA değerleri ortancaları gruplar için sırasıyla 2,4 ng/ml (0,3-3,8), 8,89ng/ml (4,3-24,1) ve 28,5 ng/ml (4,6-98,1) idi (Tablo 10). Gruplar arasında PSA değerleri açısından anlamlı fark olup olmadığını anlamak için Kruskal Wallis testi yapıldı, $p < 0,001$ olarak bulundu ve gruplar arasında PSA artışı açısından farkın anlamlı olduğu görüldü.

Patoloji pozitif ve negatif gelen gruplar arasında serum PSA değerlerinde anlamlı fark olup olmadığını anlamak için Man Whitney U testi yapıldı $p < 0,001$ olarak bulundu. Böylelikle bilindiği üzere patoloji pozitifliği ile PSA yüksekliği arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo 10. Gruplar için PSA Ortancaları

	PSA (ng/ml)	min-max
1.grup (n=20)	2,4	0,3-3,8
2.grup (n=20)	8,89	4,3-24,1
3.grup (n=20)	28,5	4,6-98,1



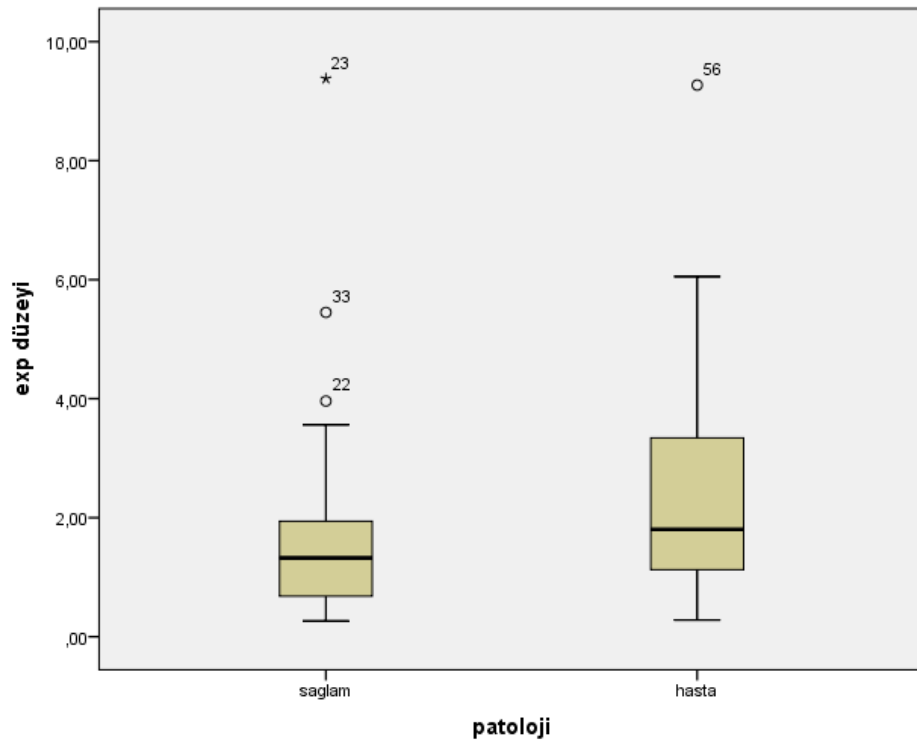
Şekil 3. Patolojiye göre PSA dağılımı

Piwi2 gen ekspresyon düzeyleri ortancaları sırasıyla 1,17 (0,26-3,07), 2,27 (0,6-9,38) ve 2,54 (0,28-9,27) idi (Tablo11). Gruplar arasında piwi2 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark olup olmadığını anlamak için Kruskal Wallis testi yapıldı, $p=0,029$ olarak bulundu ve gruplar arasında ekspresyon düzeyi açısından zayıf bir ilişki olduğu görüldü.

Patoloji pozitif ve negatif gelen gruplar arasında piwi2 ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark olup olmadığını anlamak için Man Whitney U testi yapıldı $p =0,103$ olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

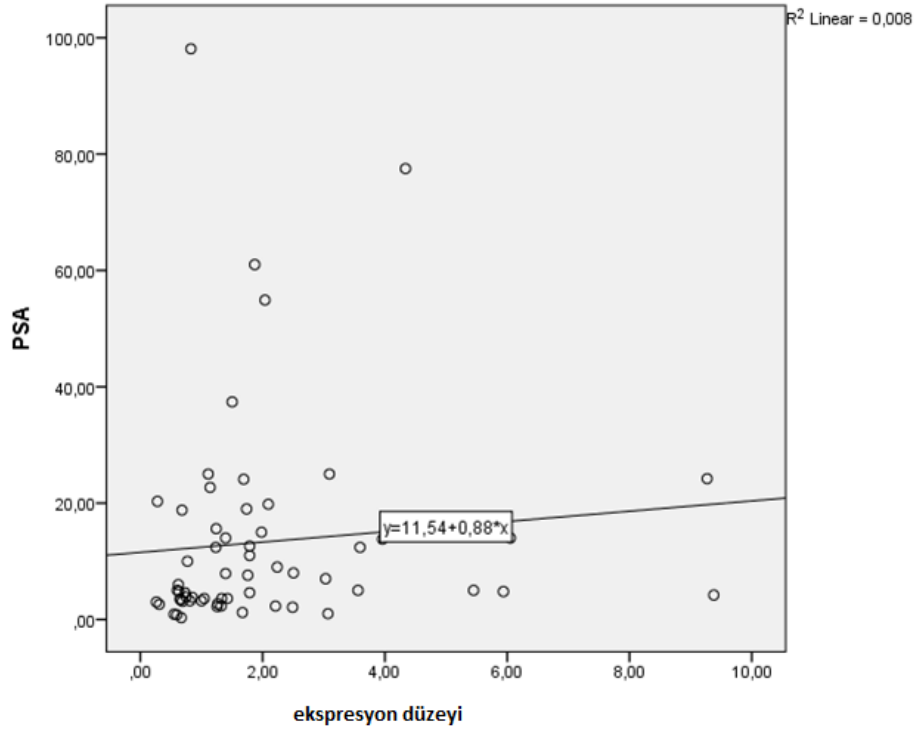
Tablo 11. Gruplar İçin Piwil2 Ekspresyon Düzeyi Ortancaları

	Ekspresyon Düzeyi	min-max
1.grup (n=20)	1,17	0,26-3,07
2.grup (n=20)	2,27	0,6-9,38
3.grup (n=20)	2,54	0,28-9,27



Şekil 4. Patolojiye Göre piwil2 Ekspresyon Düzeyi Dağılımı

Hastaların PSA artışı ile piwil2 gen ekspresyonu düzeyi arasında ilişki olup olmadığını sorgulamak için Sperman korelasyon analizi testi uygulandı. Patoloji pozitifliğine göre gruplar değerlendirildi. Patoloji adenokanser olarak rapor edilen grupta $p=0,794$, patoloji sonucu benign olarak rapor edilen grupta ise $p=0,017$ olarak hesaplandı. Hasta grubunda serum PSA düzeyi ile piwil2 gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir korelasyon görülmedi.



Şekil 5. PSA ile Piwil2 gen ekspresyon korelasyonu

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tüm dünyada görülen kanserler içinde dördüncü sırayı almaktadır (104). Batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanserdir. Sadece ABD’de 2003 yılında 220.900 yeni prostat kanseri tanısı konmuş ve 28.900 kişi bu hastalıktan ölmüştür (105). Halk sağlığı verileri 2005 yılı ABD’deki erkeklerin yaşam boyunca prostat kanserine yakalanma riskini %17,8 ve bu hastalıktan ölme riskini ise %3,5 olarak bildirmektedir (106). PSA ile tarama çalışmalarının yaygınlaşması ile birlikte Batı ülkelerinde erken evre prostat kanseri tanılarında artış yaşanmıştır. Erken tanıda görülen bu artış ile birlikte 1991 yılından itibaren prostat kanseri nedeniyle ölümlerde yıllık %4,3’lük bir düşüş gözlenmektedir (105). Prostat kanseri yavaş ilerleyen malignensidir. 1970’li yılların başında önce insan seminal vezikül sıvısında tespit edilen ve daha sonra prostat dokusunda gösterilen PSA, ancak 1980’lerde prostat kanseri için potansiyel bir belirleyici olarak gündeme gelmiştir. Günümüzde PSA prostat kanserinin erken tanısında parmakla muayeneden çok daha fazla kullanılmaktadır. Acaba bu kadar sıklıkla kullanılmasına rağmen PSA yeterince hassas ve spesifik bir belirleyici midir?

PSA düzeyini etkileyen birçok durumun varlığı bilinmektedir. Örneğin prostatik inflamasyon, infarkt, üretral girişimler PSA düzeyini arttırmaktadır. Bu da çeşitli serum düzeyleri göz önüne alındığında PSA’nın düşük duyarlılık ve özgünlük göstermesine neden olmaktadır. Tarama çalışması olmayan klinik bazlı bir çalışmada, Avusturalya’dan bir grup araştırmacı çeşitli PSA düzeyleri için pozitif prediktif değerleri hesaplamışlar. Buna göre PSA <4ng/ml olan değerlerde pozitif prediktif değer %9, 4-10ng/ml arasında %31 ve >10ng/ml için %48 olarak bulunmuştur(107). Biz de bu

çalışmada prostat kanserli hastalarda serum PSA düzeyine ek olarak artmış Piwil2 kök hücre ekspresyon düzeyini araştırdık.

Son zamanlarda kanser kök hücre hipotezi ile kanserin tümör dokusunda oluşan kök veya öncü hücrelerden oluştuğu öne sürülmektedir. Kanser kök hücreleri veya kanseri başlatan hücreler olarak da adlandırılan bu hücreler, kanserin başlaması, ilerlemesi ve klasik tedavi şekillerinde direnç göstermesinden sorumludur (108).

Piwil2 ilk olarak erişkin testisinde tespit edilmiş olan ve kanser kök hücrelerinde sinyal ileti yollarında proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen bir gen ve onun proteindir. Onkogeneizde etkili olan Piwil2'nin birçok genle etkileşimde olduğu ve birlikte eksprese edildiği bilinmektedir (109).

Oh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolorektal kanserlerde Piwil2 ekspresyonunun normal dokuya göre yüksek olduğunu ve bunu da prognoz ile kıyasladıklarında prognozu önemli ölçüde kötüleştirdiğini tespit ettiler (110). Li ve arkadaşlarının yine kolorektal kanserlerde yaptığı çalışmada Piwil2 ekspresyonunun 5 yıllık sağkalımı olumsuz yönde etkilediği ve metastaz oranını arttırdığını tespit ettiler (111).

Greiter ve arkadaşlarının Piwi proteinleri ile ilgili yaptığı çalışmada yumuşak doku tümörlerinde Piwil2 ve Piwil4 mRNA düzeylerinin kadın hastalarda anlamlı derecede artarken erkek hastalarda anlamsız olduğunu ve Piwil2 ve Piwil3 artışının kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit ettiler (112).

Wang ve arkadaşları insan gastrik kanser ile ilgili yaptıkları çalışmada Piwil 1-4 ekspresyonlarının tümörlü dokularda çevre dokularla kıyaslandığında önemli oranda arttığını tespit ettiler. Ayrıca artmış Piwil1 ve Piwil2 ekspresyonlarının düşük ekspresyon olan grupla kıyaslandığında kötü prognozla korele olduğunu gösterdiler (113).

Yin ve arkadaşları ise papiller tiroid kanserlerinde, Piwil2 ekspresyon artışının invazyon ve metastaz ile korele olduğunu gösterdiler (114).

Nickpour ve arkadaşlarının mesane kanserlerinde yaptığı çalışmada ise Piwil2 ekspresyonunu bütün hücre serilerinde testis dokusundaki miktarına göre en az 240 kat

daha düşük buldular. Pivwil2 ekspresyonunun çoğu dokuda bu oranda düşük olması bu genin ilerleyen dönemlerde bir tümör belirleyici gibi düşünülmesini sağlayabilir. Bununla birlikte aynı araştırmacılar Pivwil2'nin mesane kanserlerinde karsinogenezde herhangi bir rolü olmadığını gösterdiler(115).

Lee ve arkadaşları Pivwil2'nin tümörlerde ekspresyonu olan ve STAT3-BCL-XL yolağını aktive ederek apoptozisi inhibe ettiğini tespit ettiler (116).

Biz de çalışmamızda prostat kanseri taramasında parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeylerine ek olarak kanser patogeneğinde rol oynayan pivwil2 ekspresyonunun önemi olup olmadığını göstermeyi amaçladık. 60 hasta çalışmamıza dahil edildi ve temelde üç grup oluşturuldu, literatürle uyumlu olarak prostat kanseri saptanan hastalarda serum PSA değerinin yükseldiği görüldü ($p<0,001$) (107).

Çalışmada periferik kandan Pivwil2 ekspresyon düzeyine bakıldığında üç grup ayrı ayrı Kruskal Wallis testi uygulanarak incelendiğinde, Pivwil2 ekspresyon düzeyinde üç grupta ekspresyon düzeyi açısından şüpheli bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,029$). Bu nedenle patoloji pozitif ve negatif gelen gruplarda ekspresyon düzeyi olup olmadığını net değerlendirmek amacıyla Man Whitney U testi yapıldı ve $p=0,103$ bulundu ve gruplar arasında ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Serum PSA düzeyi ve Pivwil2 gen ekspresyon düzeyi korelasyonun değerlendirmek amacıyla Sperman korelasyon testi uygulandı. Patoloji pozitifliğine göre gruplar değerlendirildiğinde patoloji pozitif olan grupta $p=0,794$ olarak bulundu ve serum PSA düzeyi ile Pivwil2 ekspresyon düzeyi arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görüldü, patoloji negatif olan grupta ise $p=0,017$ olarak bulundu ve sağlam hastalarda şüpheli bir ilişki olabileceği görüldü.

Bu bulgular dahilinde prostat kanserli hastalarda serum Pivwil2 kök hücre ekspresyon düzeyinin kanser teşhisinde önemli olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda prostat doku örneklerinden pivwil2 ekspresyon düzeyi RT-PCR ile hesaplanamadığı için normal ve kanserli dokularda pivwil 2 ekspresyon düzeyi farkı hesaplanamamıştır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda prostat kanseri tanısında serum piwil2 ekspresyon düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamızda hasta sayısının az olmasının bu istatistiksel anlamsızlığa neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda hasta sayısının daha fazla tutulması önerilir.

- Günümüzde prostat kanseri tarama testi olarak parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeyi altın standart olarak kullanılmaktadır.
- Genomik bilginin onkoloji alanında farklı tümör örneklerinin, normal doku örnekleri ve birbirleri ile genomik ve transkriptomik seviyede karşılaştırılmaları sonucunda tümörögenezde rol oynayan genlerin tanımlanması mümkün olmaktadır. Bu tip çalışmalardan elde edilen veriler; tümörlerin alt gruplara ayrılmasını ve kişiselleştirilmiş tanı ve dolayısıyla tedavi seçeneklerini olanaklı hale getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917
3. Astraldi A, Kaplan J. [Prostatic adenomectomy (Hrynschak technic)]. *Srp Arh Celok Lek* 1960;117:995-7.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-4; discussion 4-5.
5. Liu X, Sun Y, Guo J, et al. Expression of hiwi gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells. *Int J Cancer* 2006; 118: 1922–9. doi:10.1002/ijc.21575.
6. Lee T I, Jenner R G, Boyer L A, Guenter M G, Levine S S. Control of developmental regulators by polycomb in human embryonic stem cells. *Cell* 2006; 125: 301-13. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.043.
7. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, et al. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. *Prostate* 1991;18:303-14.
8. Rosai J. Controversies in surgical pathology. *Int J Surg Pathol* 2004;12:299-300.
9. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991;129:3187-99.
10. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.

11. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57:466-70.
12. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoyer K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
13. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.
14. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1624-8.
15. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-52.
16. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982;29:611-6.
17. Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. *Int J Cancer* 1997;70:654-60.
18. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
19. Ho SM, Lee MT, Lam HM, Leung YK: Estrogens and prostate cancer: etiology mediators, prevention and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 40(3):591-614,2011
20. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2003. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2003.

21. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol*. 53:244-52,2008
22. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993;22:183-97.
23. Veierod MB, Laake p, and Thelle DS: Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer* 73: 634-638, 1997.
24. Montironi, Rodolfo, Marina Scarpelli, and Antonio López Beltran. "Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors." *Virchows Archiv* 444.6 (2004): 503-508.
25. Stamey TA. Serial monitoring of patients with prostate cancer treated with anti-androgen therapy. *Cancer* 1992;70:2378.
26. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 101:2371-490, 2004
27. Remzi, Mesut, Mattias Waldert, and Bob Djavan. "Prostate cancer in the ageing male." *The journal of men's health & gender* 1.1 (2004): 47-54.
28. Olson KB, Pienta KJ. Vitamins A and E: further clues for prostate cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:414-5.
29. Stamey TA. Diagnosis of prostate cancer: a personal view. *J Urol* 1992;147:830-2.
30. Frable WJ. Surgical pathology--second reviews, institutional reviews, audits, and correlations: what's out there? Error or diagnostic variation? *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:620-5.

31. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001;32:389-95.
32. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol* 1999;30:1401-2.
33. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1624-8.
34. McDowell PR, Fox WM, Epstein JI. Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol* 1994;25:493-7.
35. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;52:803-7.
36. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23:258-66.
37. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008-16.
38. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.
39. Bude RO, Adler RS. An easily made, low-cost, tissue-like ultrasound phantom material. *J Clin Ultrasound* 1995;23:271-3.
40. Porter JR, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate-specific antigen. *World J Urol* 1993;11:196-200.
41. Epstein JI, Walsh PC, Akingba G, Carter HB. The significance of prior benign needle biopsies in men subsequently diagnosed with prostate cancer. *J Urol* 1999;162:1649-52.

42. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24:298-310.
43. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295-9.
44. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63:1105-10.
45. Lee F. Transrectal ultrasound: diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Urology* 1989;33:5-10.
46. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:333-8.
47. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71:906-32.
48. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
49. Whitmore WF, Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:205-20.
50. Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2):69-90;2011.
51. Haas GP, Sakr WA, Epidemiology of prostate cancer. *Cancer J Clin* 1997;47:273-87.
52. Stamey TA. Clinical and morphometric observations on prostate cancer. *Med Sect Proc* 1988;29-42.

53. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52; discussion 52-4.
54. Tricoli, James V., Mason Schoenfeldt, and Barbara A. Conley. "Detection of prostate cancer and predicting progression current and future diagnostic markers." *Clinical cancer research* 10.12 (2004): 3943-3953.
55. Brawer MK, Kirby R, Roehrborn CG: Prostate specific antigen: Health Press.P7, 1999.
56. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard I. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* 1988;62:584-9.
57. Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH. Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol* 1996;155:1099-103.
58. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
59. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1536-9.
60. Yu HJ, Chiang GJ, Chiu TY, Lai MK. Relationship between serum prostate specific antigen concentration and prostate volume. *J Formos Med Assoc* 1995;94:666-70.
61. Yu H, Diamandis EP, Prestigiacomo AF, Stamey TA. Ultrasensitive assay of prostate-specific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy. *Clin Chem* 1995;41:430-4.

62. Angelova K, Fremont V, Jain R, et al. Human alpha-subunit analogs act as partial agonists to the thyroid-stimulating hormone receptor: differential effects of free and yoked subunits. *Endocrine* 2004;24:25-31.
63. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39:2483-91.
64. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM. Problems in the determination of prostate specific antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:735-40.
65. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
66. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, et al. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1867-9.
67. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 2000;86:652-8.
68. Bjork T, Piironen T, Pettersson K, et al. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:882-8.
69. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-5.
70. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39:499-510.
71. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1046-53.

72. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:940-7.
73. Iwamura M, Hellman J, Cockett AT, Lilja H, Gershagen S. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48:317-25.
74. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1635-40.
75. Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-3.
76. Alfthan H, Stenman UH. Pathophysiological importance of various molecular forms of human choriogonadotropin. *Mol Cell Endocrinol* 1996;125:107-20.
77. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* 1994;43:53-8; discussion 8-9.
78. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-6.
79. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
80. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.

81. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-7.
82. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
83. Neulander EZ, Soloway MS. Failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:30-6.
84. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-42.
85. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-507.
86. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1993;72:832-42.
87. Fichtner J, Miller K. [Management of patients with increasing PSA values after curative therapy]. *Urologe A* 2000;39:475-82.
88. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
89. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.

90. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994;74:1667-73.
91. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-63.
92. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-6.
93. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993;20:665-70.
94. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996;156:350-4.
95. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323-8.
96. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-7.
97. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996;155:1655-7.
98. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate* 1995;27:25-31.
99. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160:2407-11.

100. Cox, D.N., Chao, A., Baker, J., Chang, L., Qiao, D. and Lin, H. (1998) A novel class of evolutionarily conserved genes defined by piwi are essential for stem cell self-renewal. *Genes Dev.*, 23, 3715–3727.
101. Kuramochi-Miyagawa, S., Kimura, T., Yomogida, K., Kuroiwa, A., Tadokoro, Y., Fujita, Y., Sato, M., Matsuda, Y. and Nakano, T. (2001) Two mouse piwi-related genes: miwi and mili. *Mech. Dev.*, 108, 121–133.
102. Lui X, Sun Y, Guo J, et al. Expression of hiwi gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells. *Int J Cancer*; 2006; 118: 1922-9 doi:10.1002/ijc.21575.
103. Lee T I, Jenner R G, Boyer L A, Guenther M G, Levine S S. Control of developmental regulators by polycomb in human embryonic stem cells. *Cell* 2006; 125: 301–13. doi:10.1016/j.cell.2006.02.043.
104. Goğuş O. Prostat tumorleri. Anafarta K, Goğuş O, Beduk Y, Arıkan N (Editorler). *Temel uroloji’ de*. Ankara: Guneş Kitabevi, 1998:726-51.
105. American Cancer Society. *Cancer facts & figures*, 2003. Atlanta, GA:American Cancer Society, 2003.
106. Jemal A, Murray T et al *Cancer statisitcs*, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005, 55(1): 10-30.
107. Ng TK, Vasilareas D, Mitterdorfer AJ, Maher PO, Lalak A Prostate cancer detection with digital rectal examination, prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and biopsy in clinical urological practice. *BJU Int*. 2005 Mar;95(4):545-8.
108. Singh SK, Clarke ID, Hide T, et al. Cancer stem cells in nervous system tumours. *Oncogene* 2004;237267-73.

109. Lee JH, Engel W, Nayernia K. Stem cell protein Piwil2 modulates expression of murine spermatogonial stem cell expressed genes Mol Reprod Dev. 2006 Feb;7:173-9.
110. Oh SJ, Kim SM, Kim YO, Chang HK; Clinicopathologic Implications of PIWIL-2 Expression in Colorectal Cancer. Korean J Pathol 2012, 46(4):318-323.
111. Li D, Sun X, Yan D, Huang J, Luo Q, Tang H, Peng Z:PIWIL-2 modulates the proliferation and metastasis of colon cancer via regulation of matrix metalloproteinase 9 transcriptional activity. Exp Biol Med (Maywood) 2012, 237(10):1231-1240.
112. Greiter T, Koser F, Kappler M, Bache M, Lautenschlager C, Gobel S, Holzhausen HJ, Wach S, Wurl P, Taubert H: Expression of human Piwi-like genes is associated with prognosis for soft tissue sarcoma patients. BMC Cancer 2012, 12:272.
113. Wang Y, Liu Y, Shen X, Zhang X, Chen X, Yang C, Gao H: The PIWI protein acts as predictive marker for human gastric cancer. Int J Clin Exp Pathol 2012, 5(4):315-325.
114. Yin DT, Li HQ, Wang YF, Cao SL, Zhou YB, Zheng LY, Jiang JH, Wang QD:(Expression of PIWIL-2 and its relationship with tumour invasion and metastasis in papillary thyroid carcinoma). Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2011, 46(3):237-239.
115. Nickpour P, Forouzandeh-Moghaddam M, Ziaee SA, Dokun OY, Schulz WA, Mowla SJ: Absence of PIWIL-2 (HILI) expression in human bladder cancer cell lines and tissues. Cancer Epidemiol 2009, 33(3-4):271-275.
116. Lee JH, Schutte D, Wulf G, Fuzesi L, Radzun HJ, Schweyer S, Engel W, Nayernia K: Stem-cell protein PIWIL-2 is widely expressed in tumors and inhibits apoptosis through activation of Stat3/Bcl-XL pathway. Hum Mol Genet 2006, 15(2):201-211.

EKLER

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ		
	DİĞER		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2012/171	Karar Tarihi : 06.03.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Nazan DOLU	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rekonst.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Hasan B. ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Mehmet A. SOMDAŞ	KBB	Kayseri Eğitim Hastanesi	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALİ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Ecz. Dileş KÜÇÜKKEMAH	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	Sivil-Tiyatro Sanatçısı	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	<i>[Signature]</i>

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat kanserli olgularda kan PSA düzeyi ile Pw12 kök hücre proteini korelasyonu ve kök hücre proteini Pw12 gen ifadesi düzeylerinin insan kanı ve prostat doku (normal ve kanserli doku) örneklerinde araştırılması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç.Dr. Abdullah Demirtaş		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç.Dr. Abdullah Demirtaş		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/Kayseri		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMA FAZİ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
FAZ 3		☐		
FAZ 4		☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer İse Belirtiniz	☒	Uzmanlık Tezi	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	
	SİĞORTA	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
	HASTA KARTI BÜYÜKLÜKLERİ	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Halil TOSUN'a ait "Prostat Kanserli Olgularda Kan PSA Düzeyi ile Pw12 Kök Hücre Proteini Korelasyonu ve Pw12 Gen İfadesi Düzeylerinin İnsan Kanı ve Prostat Doku Örneklerinde Araştırılması " adlı çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 13/5/2015

İmza

Başkan : Prof. Dr. İbrahim GÜLMEZ

Üye : Doç. Dr. Abdullah DENİZTAŞ

Üye : Doç. Dr. Serkan ALTINDOĞU

