



S.B. TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği
1. Bölge Genel Sekreterliği
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Turan TURHAN

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTAT KANSERİ
OLAN HASTALARDA SERUM PERİOSTİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Oğuzhan KAYA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2016





S.B. TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği
1. Bölge Genel Sekreterliği
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Turan TURHAN

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTAT KANSERİ
OLAN HASTALARDA SERUM PERİOSTİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Oğuzhan KAYA
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Uzm.Dr. Canan TOPÇUOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, sonsuz hoşgörü ve sabırlarıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, bundan sonraki mesleki hayatımda da fikir ve tecrübelerinden faydalanacağım değerli hocam Eğitim ve İdari sorumlumuz Doç. Dr. Turan Turhan'a, tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. Canan Topçuoğlu'na, Başasistan Doç. Dr. Sevilay Sezer'e ve Kamu Hastaneleri Birliği 1. Bölge Genel Sekreteri değerli hocam Prof. Dr. Fatma Meriç Yılmaz'a emek ve katkıları için teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Üroloji A Kliniği Eğitim ve İdari sorumlusu Doç.Dr. Altuğ Yücel, Doç.Dr. Yılmaz Aslan, özellikle tezimle ilgili her konuda bana yardımlarından dolayı Dr. Çağdaş Şenel'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı uzman doktorlarımıza, birlikte çalıştığımız her anı keyifle hatırlayacağım Asistan arkadaşlarım, dostlarım Dr. Esra Fırat Oğuz, Dr. Nihal Boğdaycıoğlu, Dr. Nihan Şevket, Dr. Elif Güney Börü, Dr. İlhan Balamir, Dr. Esin Çalcı, Dr. Alper Kütükcü, Dr. Muhammed Fevzi Kılınçkaya, Dr. Bağdagül Çakır ve sevgili kardeşim Dr. Serkan Kırıl'a teşekkür ederim. Mesai arkadaşlarım olan laboratuvar teknisyenlerine yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugüne kadar her zaman maddi ve manevi desteği ile yanımda olan babam Muzaffer Kaya, annem Hamide Kaya ve kardeşim Ömer Kaya'ya, hayatı paylaştığımız günden beri her zaman desteğini hissettiğim, uzmanlık eğitimim süresince her türlü fedakarlığı gösteren biricik eşim Havva Kaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Oğuzhan KAYA

Ankara-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Prostat	
2.1.1. Anatomi	
2.1.2. Yapısı	
2.1.3. Zonal anatomi	
2.1.4. Vaskülarizasyonu	
2.1.5. İnnervasyonu	
2.1.6. Histoloji	
2.1.7. Fizyoloji	
2.2. Benign Prostat Hiperplazisi	
2.2.1. Prevalans ve insidans	
2.2.2. Etyoloji	
2.2.3. Semptom ve bulgular	
2.3. Prostat Kanseri	
2.3.1. Epidemiyoloji	
2.3.2. Risk Faktörleri	
2.4. Prostat kanseri tanısında kullanılan Biyokimyasal belirteçler	
2.4.1. Prostat Spesifik Antijen	
2.4.2. Human Kallikrein 2	
2.4.3. Prostat Spesifik Membran Antijen	
2.4.4. Ürokinaz Plazminojen Aktivatör	
2.4.5. Early PCA Antigen	
2.4.6. PCA3	
2.4.7. Endoglin	

2.5.Periostin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Çalışma Grubunun Seçilmesi

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

3.2.1.Serum Total PSA

3.2.2.Serum Serbest PSA

3.2.3. % sPSA

3.2.4.PSA Dansitesi

3.2.5.Periostin

3.3. İstatiksel Analiz

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

ÖZET

ABSTRACT

KAYNAKLAR

EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı

SİMGELER ve KISALTMALAR

PKa	Prostat Kanseri
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
PRM	Parmakla Rektal Muayene
g	Gram
cm	santimetre
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
L	Litre
mL	Mililitre
ESM	Ekstrasellüler Matriks
LH	Luteinizan Hormon
C	Santigrad
DHT	Dihidrotestesteron
AÜSY	Alt üriner sistem yakınmaları
IPSS	International Prostate Symptom Score
PVR	Post-Voiding Residue
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
IGF	Insulin Like Growth Hormon
VDR	Vitamin D Reseptörü
5-ARİ	5-Alfa Redüktaz İnhibitörü
TRUS	Trans Rektal Ultrasonografi
kDa	Kilo Dalton
HK3	Human Kallkrein 3
pPSA	proPSA
PSA-ACT	PSA-Alfa1 Kimotripsin
PSA-A2M	PSA-Alfa2 Makroglobulin
PSA-API	PSA-Alfa1 Proteinaz İnhibitörü
sPSA	Serbest PSA

tPSA	Total PSA
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
LHRH	Luteinizan Hormon Releasing Hormon
U.S FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
ng	nanogram
BPSA	Benign PSA
PSAD	PSA Dansitesi
hK3	Human Kallikrein3
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijen
uPA	Ürokinaz Plazmin Aktivatör
uPAR	Ürokinaz Plazmin Aktivatör Reseptörü
EPCA	Early PCa Antigen
FAS	fasciclin
TGF- β	Transforming Growth Faktör β
IL	İnterlökin
EMT	Epitelyal Mezenkimal Transizyon
PKB	Protein Kinaz B
FAK	Fokal Adezyon Kinaz
MMP	Matriks Metalloprotein
dk	dakika
rpm	repeat per minutes
HRP	Horse Radish Peroksidaz
TMB	Tetra Metil Benzidin
pg	pikogram
FGF	Fibroblast Growth Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1: Periostinin aminoasit dizilimi ve yapısı



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Serum PSA düzeyi, PKa, gleason skoru arasındaki ilişki

Tablo 2: Yaşa göre PSA düzeyleri

Tablo 3: Grupların yaş, tPSA, Periostin düzeyleri

Tablo 4: BPH ve PKa grubunun karşılaştırılması



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık görülen solid organ kanseridir ve erkeklerde ölüme yol açan en sık 2.kanser türüdür (1). 50 yaş üzerindeki erkeklerde serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ≥ 2.5 ng/ml ve/veya normal olmayan parmak ile rektal muayene (PRM) bulguları mevcut ise bu hastalarda prostat kanseri şüphesi nedeni ile transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir (2). PKa şüphesi ile transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan hastaların yaklaşık olarak %20-40'ında PKa tanısı konulmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA), serin proteaz olarak görev yapan bir glikoproteindir ve öncelikle prostatik epitel hücreleri tarafından üretilir. Serum PSA düzeyleri inflamasyon, idrar yolu enfeksiyonu, yaş, ırk, prostat hacmi gibi benign durumlardan da etkilenmektedir. PSA'nın organ spesifik olmasına karşın PKa'ne spesifik olmaması prostat kanseri tarama ve tanısında yeni belirteç arayışlarına yol açmaktadır (3).

Periostin bir ekstrasellüler matriks (ESM) proteini olup; ekspresyonu adrenal bez, akciğer, tiroid, mide, kolon, vajina ovaryum, testis ve prostatta Western Blot analizi ile gösterilmiştir . Periostin overekspresyonu timoma, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, meme kanseri, pankreatik duktal adenokarsinom ve ovaryum kanseri olan hastaların asit sıvısında gözlenmiştir (4). Periostin'in tümör angiogenezi, migrasyon ve metastazını desteklediği önceki çalışmalarda raporlanmıştır (4, 5). PKa'da artışı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir . Primer ve metastatik PKa'da tümör stromasında güçlü olarak eksprese olduğu bulunmuştur. Stromadaki ekspresyonu hastalık progresyonu ve patolojik grade ile korele olabileceği düşünülmüştür. İmmünohistokimyasal analizlerde stromal tümörlerde kötü diferensiye tümörlerde (Gleason skoru: 8-10) ve kemik metastazında periostin ekspresyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (6).

Bu çalışmanın temel amacı, PKa ve Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) olan hastalarda Serum Periostin düzeylerinin karşılaştırılarak Serum Periostin düzeyinin klinik kullanımını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.PROSTAT

2.1.1.Anatomi

Prostat sert, kısmen glandüler, kısmen müsküler bir organ olup, internal üretral orifisin hemen altında ve üretra başlangıcının etrafında yerleşmiştir. Pelvik boşluk içerisinde simfisiz pubis'in alt parçasının altında, ürogenital diyaframın süperior fasyası üzerinde, özellikle belirgin olarak büyüdüğünde rektumun önünde hissedilebilir. Kranio-kaudal boyutu yaklaşık 4 cm, antero-posterior boyutu yaklaşık 2.5 cm ve genişliği de yaklaşık 3 cm'dir. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır.Yaklaşık olarak kestane büyüklüğünde ve konik şeklindedir. Bir taban, bir tepe, bir ön, bir arka ve iki yan yüzeyi bulunur (7).

2.1.2.Yapısı

Prostat, ince fakat sağlam fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül prostata sıkıca yapışık ve yapısal olarak bezin stroması ile devam eder, benzer dokulardan yani; çizgisiz kas ve fibröz dokudan oluşmuştur. Prostat dokusu, soluk kırmızımsı-gri renkte, yüksek yoğunlukta ve kolayca yırtılmayan yapıdadır. Bu salgı glandüler içerik ve kas dokudan oluşur.

2.1.3.Zonal Anatomi

Mc Neal'in yaptığı çalışmalardan sonra (8), prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanan ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmakta olan bir zonal sınıflandırma geliştirilmiştir. Buna göre prostatın glandüler yapıları; periferik zon, santral zon ve transisyonel zon, non-glandüler yapıları ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır.

Periferik zon: Bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur . PKa'nın yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır, bu zon kronik prostatitten en çok etkilenen bölgedir.

Santral Zon: Prostatın glanduler dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. PKa'nın yaklaşık %10'u bu zondan köken alır.

Transizyonel Zon: BPH'nin köken aldığı temel bölgedir, ayrıca PKa'nın %10'u da bu zondan kaynaklanır. Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur ve tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. Transisyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır.

Anterior fibromusküler stroma: Genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur.

Periüretal glanduler zon: Hem glandüler hem de non-glandüler elemanlar taşır. Ana komponenti preprostatik üretrayı saran düz kas sfinkteridir. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önler.

2.1.4. Vaskülarizasyon

Prostatı besleyen arterler internal pudental, inferior mesane ve orta hemoroidal arterlerden dallanır. Venleri, bezin tabanı ve kenarların etrafında bir pleksus oluşturur. Bu pleksus penis'in dorsal venini de alır ve hipogastrik ven içerisinde devam eder.

2.1.5. İnnervasyonu

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreterdir. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılır ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler.

2.1.6.Histoloji

Prostat iki önemli hücresel bölümden oluşur: Epitel hücreleri ve stromal hücreler (9).

Epitel hücreleri:

Luminal epitel hücreleri: Epitelyal bariyerin bütünlüğü ile prostat sekresyonlarının üretiminden sorumludurlar. Prostat epitelinin büyük kısmını oluştururlar. PSA, asit fosfataz, androjen reseptörü, lösin amino peptidaz, 15-lipooksijenaz-2 dahil olmak üzere prostat farklılaşmasını karakterize eden çeşitli proteinler üretirler (9).

Nöroendokrin hücreler: Nöral uyarılara cevap olarak hormonları serbestleştiren hücrelerdir. Serotoninin yanı sıra bombesin, nöron spesifik enolaz, kalsitonin gen ailesi üyeleri, somatostatin, sinaptofizin gibi birçok biyoaktif madde sekrete ederler.

Bazal hücreler: Toplam hücrelerin %10' unu oluştururlar. Bazal membran üzerinde yer alırlar. PSA ve asit fosfatazdan yoksundurlar.

Ara Hücreler: Bazal ve luminal hücreler arasındaki fenotipik özelliklere sahip olduğundan bu isimle adlandırılırlar.

Stroma: Prostatın hücresel olmayan stroması ve bağdokusu; zemin maddesi ve ekstrasellüler matriksini oluşturur. Bu yapılar prostat fonksiyonlarında ve hastalıklarında önemli rol oynar.

2.1.7.Fizyoloji

Prostatın fertiliteye katkısı oldukça fazladır. İnsan ejakulatı 2-6 ml arasında değişen miktardadır. Spermatozoa ve seminal plazma olarak 2 komponentten meydana gelir. Seminal plazmanın (ortalama 3 mL) büyük kısmı seminal vezikülden (1.5-2 mL), prostattan (0.5 ml), Cowper bezinden ve Littre bezinden salgılanır. Prostat sıvısının peptid olmayan bölümü; sitrik asit, spermin, spermidin, prostaglandin, kolesterol, lipidler, çinko içerirken peptid olan bölümü; PSA, human kallikreinler, prostat spesifik transglutaminazlar, semenogelin I ve II, Prostat spesifik membran antijeni, prostatik asit fosfataz, prostat spesifik protein 94, protein C inhibitörü, lösin aminopeptidaz, laktat dehidrogenaz, immünglobulinler, kompleman C3, transferrin, çinko $\alpha 2$ glikoprotein içerir. Ejekulat alkali yapıdadır. Bu yapı asidik olan vajende

spermilerin tutunmasını sağlar. Prostat sıvısı semeni önce pıhtılaştırır daha sonra erimesini sağlar (likefaksiyon). Bu şekilde spermin hareketi kolaylaşır.

Prostatın büyümesi, varlığının devamlılığı ve salgı fonksiyonu bazı hormonlar ve büyüme faktörleri ile olmaktadır. Bunlardan en önemlisi testesterondur. Hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) hipofizden Luteinizan Hormon (LH) salınımını uyarır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron yapımını uyarır. Serbest testesteron prostatta geri dönüşümsüz olarak 5 α redüktaz ile Dihidrotestosteron (DHT) ve aromataz ile östrojene dönüştürülür. DHT; prostattaki hücresel büyüme, farklılaşma ve fonksiyonel etkinlikleri düzenleyen en önemli androjendir. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (10).

2.2. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BPH ülkemizde ve dünyada yaşanan erkeklerde alt üriner sistem yakınmalarına (AÜSY) neden olan ve sıkça görülen patolojik bir durumdur. BPH, üriner disfonksiyon nedeni olarak yüzyıllardır bilinmektedir. Mısır papirüslerinde milattan önce 1500 yıllarında bahsedilmiş olup, 1000 yıl sonra Hipokrat tarafından tartışılmıştır (11). Son 50 yılda yapılan yoğun araştırmalara rağmen, erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyojisi ve sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (12). Histopatolojik olarak saptanan BPH'a "mikroskopik BPH", fizik muayene ile saptanabilen BPH'a ise "makroskopik BPH" denilmektedir. Alt üriner sistem yakınmaları oluşması durumunda ise "klinik BPH" denilmektedir.

2.2.1. Prevalans ve insidans

Dünyanın her yanında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yürütülmesine rağmen, klinik BPH'nin prevalansını belirlemekte güçlük çekilmektedir. BPH'nin standardize bir klinik tanımının olmaması epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesini güçleştirmektedir. Yaş ile histolojik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen beş çalışmanın değerlendirilmesiyle BPH'nin prevalansı belirlenmeye çalışılmıştır. Histolojik BPH, 30 yaşından küçük erkeklerde saptanmamış, ancak insidansı yaşla birlikte artarak ve dokuzuncu dekatta %88 ile en yüksek düzeye çıkmıştır (13).

Çin'de yapılan bir çalışmada otopsi sonucuna göre; 41-50 yaş arasında %13, 51-60 yaş arasında %20, 61-70 yaş arasında %50, 71-80 yaş arasında %57, 81-90 yaş arasında ise %83 oranında BPH gözlemlendiği tespit edilmiştir (14). BPH nedeni ile AÜSY 40 yaş üzeri erkeklerin %15-60'nda gözlenmektedir. BPH, 60-69 yaş arası erkeklerin %70'ini, 70 yaş üzerinde ise %80'ini etkilemektedir (15). Ülkemizde BPH için yapılan ilk epidemiyolojik çalışma, 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, International Prostate Symptom Score-Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve üroflowmetri kullanılarak yapılmış, bu çalışmada hiç yakınması olmayan bireylerde oran %14.8 olarak bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada 40 yaş üstü erkeklerde IPSS, post-voiding rezidü (PVR) ve prostat hacmi parametreleri kullanılmış ve 255 hastanın %19.2'sinde hiç yakınma tespit edilmezken, hafif derecede semptomatik olanlar %77.6, orta derecede semptomatik olanlar %18.8 ve ciddi derecede semptomatik olanlar %3.6 olarak tespit edilmiştir (17).

2.2.2 Etiyoloji

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretral alanında yer alan epitelyal ve stromal hücre sayısında artışla karakterizedir Etiyolojide androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, nörotransmitterler, büyüme faktörleri sorumlu tutulmaktadır (9). Yaşlılık ve dolaşan androjenlerin varlığı BPH için en önemli nedenlerdir. Yaşlanma; BPH gelişimi ve AÜSY görülmesi için en büyük risk faktörüdür (18). Yaşlanmayla birlikte her yıl prostat volümünde ortalama 0.6 mL artış görülmektedir. Bu da prostatta yaklaşık %2.5'lik büyüme demektir (19). Yapılan çalışmalarda yaş ile BPH progresyon markerları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20, 21). Toplum bazlı Olmsted çalışmasında 40-49 yaş aralığındaki erkeklerin %13'ünde, 70 yaş üzeri erkeklerin %28'inde BPH'a bağlı idrar yapma zorluğu görülmüştür (22). Prostat gelişimi için, puberta ve yaşlanma sırasında testiküler androjenlerin varlığı gereklidir (23). Puberta öncesinde kastrasyon yapılan hastalarda ve androjen oluşumunun veya etkisinin bozulduğu genetik hastalıklarda BPH gelişmez. Yaşlanma ile birlikte periferik testosteron düzeyi azalmasına rağmen prostatik DHT ve androjen reseptörlerinin yüksek sayıda kaldığı bilinmektedir (24, 25). Testosteron, prostatta nükleer membrana bağlı 5 α redüktaz enzimi ile buradaki en önemli androjen olan DHT'a çevrilir. 2 tip 5 α redüktaz enzimi bulunmaktadır. Tip

1 çoğunlukla deri ve karaciğer gibi prostat dışı dokularda bulunmaktadır (26). Tip 2 5 α redüktaz çoğunlukla prostatta bulunmakla beraber diğer genital dokularda da bulunur. Tip 2 5 α redüktazın prostatın normal gelişimi ve hiperplastik büyümesinde kritik önemi vardır. İmmünohistokimyasal çalışmalar enzimin primer olarak stromal hücrelerde lokalize olduğunu göstermiştir (27, 28). Androjene bağlı prostatik büyümede stromal hücrelerin merkezi bir rol aldığı, stromal hücrelerdeki tip 2 5 α redüktaz enziminin androjenik büyüme safhasında anahtar rol oynadığı görülmektedir.

Prostattaki stromal-epitelyal etkileşimin BPH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Stromal hücre proteinlerinden bir grubun (ekstrasellüler matriks gibi) epitelyal hücre farklılaşmasını düzenlenmesine kısmi etkisi olduğuna dair bulgular mevcuttur. BPH normal hücre çoğalmasını inhibe eden stromal komponentteki defekt sonucu, proliferasyonda olması gereken frenleme mekanizmasının bozulmasıyla oluşabilir. Daha önce yapılan çalışmada ürogenital sinüs epitelinin farklılaşmaya zorlanmasında embriyonik prostatik mezenkimin önemi gösterilmiştir (29). Hiperplastik prostatta meydana gelen yeni gland formasyonu, prostatik stromanın epitelyal hücre gelişmesini indükleyerek embriyonik olayların yeniden uyanış gösterdiğini düşündürmektedir (30). Prostatın normal gelişiminde ve BPH'da gözlenen stromal-epitelyal etkileşimlerin çoğu büyüme faktörü ya da büyüme faktörüne benzerlik gösteren ekstrasellüler matriks (ESM) ile düzenlenebilir.

2.2.3.Semptom ve Bulgular

Yaşlı erkeklerde BPH nedeniyle görülen en sık semptomlar AÜSY'dır. AÜSY semptomları obstrüktif ve irritatif olarak iki ana gruba ayrılabilir. Başlıca obstrüktif semptomlar işemeye başlamadan önce bekleme, idrar kalibrasyon ve projeksiyonunda azalma, zorlanarak idrar yapma, rezidüel idrar miktarının yüksek olması, işeme sonrası idrar damlaması olarak sayılabilir. İrritatif semptomlara ise pollaküri, noktüri, ani idrara gitme isteği, sıkışma inkontinansı örnek verilebilir. Obstrüksif semptomlara mesanenin boşalma fonksiyonunun bozulması, irritatif semptomlara ise detrüsr instabilitesi ve mesane kompliyansının azalmasının neden olduğu düşünülmektedir (31). Günümüzde tüm dünyada International prostate

symptom score ‘Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu anket mesanenin dolumu (ani idrara gitme isteği, pollaküri, noktüri) ve boşaltımı (mesaneyi tam boşaltamama, idrar akım hızında yavaşlama, kesik kesik idrar yapma, idrara başlamadan önce bekleme) ile ilgili her biri 0-5 arasında puan alabilen toplam 7 sorudan oluşmaktadır. Buna göre toplam skoru 0-7 olanlar hafif derecede semptomatik, 8-19 olanlar orta derecede semptomatik, 20-35 olanlar ise şiddetli derecede semptomatik olarak sınıflanmaktadır. Ek bir soru ile hastaların yaşam kalitesi düzeyi 0 ile 6 puan arasında belirlenebilmektedir (32, 33).

2.3.PROSTAT KANSERİ

2.3.1 Epidemiyoloji

PKa Avrupada yaşlı erkeklerde (70 yaş üstü) en sık görülen kanser türüdür. Dünya genelinde en sık görülen beşinci, erkekler arasında ise en sık ikinci kanserdir (2). PKa Avrupa'da kanser tanısı alan 1000 erkekte 214 vaka oranı ile sayıca akciğer ve kolorektal kanseri geçerek en sık görülen solid tümör olmuştur (34). Gelişmiş ülkelerde erkek kanserlerinin %15'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelere %4'ünü oluşturmaktadır (35). ABD' de PKa, erkeklerde kanser nedenli ölümlerde ikinci sıradadır. 2015 yılında 220.800 yeni PKa vakası olacağı ve 27.540 kişinin PKa nedeni ile öleceği tahmin edilmektedir (36). Yaşam süresince görülme riski %16.72, ölümle sonuçlanma riski %2.57'dir (9). Ülkemizde PKa için yapılan ilk insidans çalışmasında, PKa en sık görülen 5. kanser olarak saptanmış ve 1995-1996 yılları arasındaki insidansı 9.1/100.000 bulunmuştur (37). Avrupa'da PKa tanı ve tedavi maliyeti 2013 yılında 8.43 milyar €'ya ulaşmıştır (38).

2.3.2 Risk faktörleri

PKa gelişimi için risk faktörleri tam olarak bilinmemesine rağmen birkaç tanesi tespit edilmiştir.

- İlerleyen yaş
- Irk
- Genetik

50 yaş altında PKa tanısı çok nadir olmaktadır. Bütün vakaların %2'sini oluşturur (39). Ortalama tanı konulma yaşı 68'dir. Çoğunluğu da 65 yaşından sonra tanı almaktadır. Amerikan Kanser Derneğinin verilerine göre PKa gelişme olasılığı 50 yaş altında %0.3, 50-59 yaş arasında %2.3, 60-69 yaş arasında %6.3, 70 yaş ve üzerinde %10.9, tüm yaşam boyunca %15 (7 de 1)'tir. Tüm vakaların %56'sı 65 yaş ve üzerinde tanı almaktadır. 50 yaş ve üzerinde görülme oranı %97 'dir (36).

Yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalılarda PKa insidansı beyazlara göre daha yüksek bulunmuştur. Afrika kökenli Amerikalılarda insidans 255.5/100.000 iken beyazlarda 161.4/100.000 dir. Dünya genelinde en düşük insidans Asya'da iken; en yüksek insidans ise Kuzey Amerika ve İskandinavya 'dadır (40).

Epidemiyolojik çalışmalarda ailesel ve genetik faktörler incelenmiş, birinci derece akrabalarında birinde PKa olanlarda risk iki kat artarken, iki veya daha fazla PKa olanlarda 5-11 kat arttığı gözlenmiştir (2). Tüm PKa olguları içinde küçük bir grup (%9) herediter PKa olarak tanımlanmaktadır. Herediter PKa üç veya daha fazla akrabasında PKa olanlarda, iki veya daha fazla akrabası erken yaşta (55 yaş altında) PKa tanısı alanlarda gözlenmiştir. Herediter PKa hastalarının spontan olgulardan 6-7 yıl önce tanı almış ancak seyir açısından fark görülmemiştir (41). Bazı çalışmalarda PKa'nin meme kanseri ile birlikte olduğu ortaya konmuştur. Meme kanserine yatkınlık oluşturan BRCA1 ve BRCA2 geni PKa için araştırıldığında BRCA1 mutasyon taşıyıcısı olanların mutasyon olmayanlara göre hastalık riskinin iki kat olduğu, BRCA2 genindeki mutasyonun ise riski 5-7 kat arttırdığı gözlenmiştir (9). Diğer bazı sorumlu olduğu düşünülen genler ise RNASEL/HPC1, ELAC/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC1 ve TLR4'tür. Bunlardan en iyi karakterize edilen gen HPC1 olarak bilinmektedir (42).

Diğer olası risk faktörleri diyet, hormonlar, vazektomi, mesleki çevresel faktörler (ör.kadmiyum) ve virüslerdir. Puberte öncesinde kastrasyon yapılanlarda PKa gözlenmemektedir. Prostatta uzun süreli androjen maruziyetinin olmaması kanser gelişimine karşı koruyucudur ancak androjen düzeyi ile kanser riski arasında tam bir doz-cevap ilişkisi bulunamamıştır. Siroz tanısı almış hastalarda hiperöstrojenizm nedeniyle PKa insidansı düşüktür. İnsulin-like growth factor-1 (IGF-1) ile PKa riski arasında bir ilişki mevcuttur (9). Yağdan fakir, bitkisel kökenli besinler tüketilen

dünyanın bazı bölgelerinde PKa insidansının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Göçmenler üzerinde yapılan bir çalışma düşük riskli ülkelerden Amerika'ya gelen gelen ve batı tarzı beslenenlerde PKa oranlarının birkaç kat artarak konaklanan ülkedekine yaklaştığını göstermiştir (10). Ancak PKa riskini azaltmada yaşam tarzı değişiklikleri (hayvansal yağ alımının azaltılması, meyve, tahıl ve sebze alımının artırılması gibi) önermek için henüz yeterli kanıt yoktur.

D vitamini PKa açısından oldukça ilgi çekici bir konu olmuştur. Yapılan çalışmalar D vitamini ile PKa arasında ya çok zayıf bir ilişki olduğunu ya da hiç ilişki olmadığını göstermiştir. D vitamini, kalsiyum ve PKa arasındaki bu farklı sonuçlar vitamin D reseptör (VDR) varyantlarıyla açıklanabilir. Düşük aktiviteli VDR'ye neden olan polimorfizmler PKa için artmış risk ile ilişkilidir. Selenyum ve E vitamini ile ilgili veriler sonucunda, PKa'yı önlemede önerilmemektedir. Yapılan bir meta analiz çalışması likopenin PKa insidansında azalmaya neden olmadığını göstermiştir. (43, 44). Metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyon ve bel çevresinin >102 cm olması PKa'yı artırdığı gösterilmiştir (45). Beş alfa redüktaz inhibitörü (5-ARİ) olan ilaçların PKa gelişimini azalttığı gösterilmiştir ancak bu ilaçların yüksek dereceli PKa riskini artırdığı görülmüştür. Bu nedenle 5-ARİ'nin PKa önlemede kullanılması önerilmemektedir (46, 47).

Dünyada PKa nedenli ölüm oranları ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. En yüksek oran Karayiplerde (28/100.000), en düşük oran ise Güneydoğu Asya, Çin, Kuzey Afrikada'dır (<5/100.000) (48).

PKa nedenli ölümlerde PSA'nın kullanıma girmesiyle önemli değişiklikler olmuştur. PSA Amerika'da 1987 yılında izlem testi olarak kullanılmaya başlanmış, 1992 yılında PKa vakaları pik yapmıştır. 1995 yılına kadar hızlı bir düşme gözlenmiştir. PKa nedenli ölümler 1973-1990 yılları arasında giderek artmış, 1991 yılından sonra ise giderek azalmıştır. Mortalite oranındaki bu azalma PSA kullanımının yanı sıra daha agresif tedavi yöntemlerinin uygulanmasına bağlanmıştır (4).

PKa erken evrede çok nadir bulgu vermektedir. Semptomların varlığı lokal ileri evre ya da metastatik hastalığı düşündürmektedir. Günümüzde PSA ve PRM ile yapılan

taramalar neticesinde PKa seyrek olarak görülmektedir. PKa histolojik tanısı ise transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi ile konulmaktadır.

Tümör evrelemesinde en sık Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde mikroskobun küçük büyütme alanında izlenen tümoral glandların yapısal özelliklerine bakılır. En fazla görülen iki tümör paterni differansiyasyonuna göre değerlendirilir. Grade 1 en iyi differansiye, grade 5 en az differansiye olmak üzere 1-5 arası derece verilir. Her iki patern derecesi toplanarak (1+1) - (5+5) olmak üzere 2-10 arasında Gleason skoru elde edilir. (49).

2.4.PKA TANISINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

2.4.1 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan, 33 kDA ağırlığında, %93'ü aminoasit ve %7'si karbonhidrattan oluşan tek zincirli, 237 aminoasit içeren kallikrein ailesinin bir üyesi glikoproteindir (50). Human kallikrein 3 (hK3) olarak bilinir. Serin proteaz aktivitesi vardır. PSA, 261 aminoasitten oluşan bir prepro-protein (preproPSA) olarak prostat epitel hücrelerinden sentezlenir. 17 aminoasitlik öncü dizinin ayrılması ile 244 aminoasitlik inaktif proPSA (pPSA) oluşur. ProPSA'nın human kallikrein 2 (hK2) tarafından bölünmesi ile matür, aktif PSA (237 aminoasit) oluşur (51, 52). Aktif PSA, enzimatik aktivitesi ile seminal pıhtının ana bileşenleri olan ve vezikula seminalis tarafından üretilen semenogelin1, semenogelin2, fibronektin'i parçalar. Böylece likefiye olan semen içerisinde spermatozoa daha rahat hareket eder (53). PSA'nın serumdaki konsantrasyonu, seminal sıvıdan 10^6 kat daha düşüktür (54). Seminal plazmadaki konsantrasyonu 0,5 mg/mL iken serumdaki konsantrasyonu 50-80 yaş arası prostat ile ilgili hastalığı olmayan erkeklerde 1-4 ng/ mL'dir. PSA dolaşımında serbest ve kompleks formlarda bulunur. Total PSA'nın %60-95'i kompleks formdadır. Serumda en fazla bağlandığı proteaz inhibitörü α_1 -kimotripsindir (PSA-ACT). Diğer proteaz inhibitörler ise α_2 -makroglobulin (PSA-A2M) ve α_1 -proteaz inhibitörü (PSA-API)'dür. PSA-ACT immünolojik yöntemlerle ölçülebilir ancak diğer kompleks formlar ölçülememektedir. Seminal sıvı içerisinde PSA'nın bir bölümü proteolize olarak inaktif hale dönüşür ve dolaşıma geçer. Seruma geçen serbest inaktif PSA

immünolojik yöntemlerle ölçülebilir. Erişkin erkek serumunda ölçülen total PSA (tPSA)'nın %70-95'i ACT-PSA'dan; %5-30'u ise serbest PSA (sPSA)'dan oluşur (55). Pubertede LH ve testosteronun artışıyla beraber PSA serumda tespit edilebilir hale gelir (56). tPSA'nın yarı ömrü ortalama 3 gün iken sPSA'nın yarı ömrü 1.5 saattir. BPH olmayan erkeklerde yıllık PSA değişimi 0.04 ng/ mL iken 60-85 yaş arası BPH'ı olan erkeklerde yıllık değişim 0.07-0.27 ng/ mL arasındadır. Serum PSA düzeyi yaş, ırk ve prostat boyutuna göre değişiklik göstermektedir. Prostat hacmindeki 1 mL'lik büyümenin PSA'yı %4 artırdığı bunun prostat volümü ve yaşa göre değiştiği gösterilmiştir (57). Siyah ırkta beyaz ırka göre seruma daha fazla PSA salındığı ve bu farkın yaşla birlikte arttığı çalışmalarda görülmüştür (58). Serumda PSA artışının nedeni normal prostat yapısının bozulması, bazal tabaka ve bazal membrandan oluşan bariyerin kaybı ile fazla miktarda PSA'nın dolaşıma çıkmasıdır. Serum PSA düzeyleri PKa, BPH, prostatit gibi prostat hastalıklarının yanı sıra prostat manipülasyonları (prostat masajı, prostat biyopsisi), üriner retansiyon, ejakülasyon, üretral girişimler, üretral kateterizasyon nedeniyle artabilir. Yapılan çalışmalarda PKa'da kanser hücrelerinin normal dokudan daha az PSA ürettiği gösterilmiştir (59). Doku örnekleri değerlendirildiğinde PKa'da mRNA ekspresyonunun normal dokuya göre 1.5 kat daha az olduğu görülmüştür (59). Prostat inflamasyonları ve üriner retansiyon farklı derecelerde PSA artışına neden olur. Prostat biyopsisi gibi prostatik travmalarda PSA'nın bazal seviyeye dönmesi 4 haftadan uzun sürebilir. Ejakülasyon 40 yaş altı erkeklerde PSA seviyesinde belirgin bir değişikliğe neden olmazken 50 yaş ve üzerinde artışa neden olur. Ejakülasyondan 48 sonra bazal seviyeye inmesi beklenir (60). PRM, serumda PSA artışına neden olabilir. Ancak bu klinik olarak anlamlı görülmemektedir (61). İntravezikal BCG tedavisinin serum PSA değerinin yükselmesine neden olduğu uygulamadan 3 ay sonra bazal seviyeye döndüğü saptanmıştır (62).

Serum PSA düzeyleri orşiektomi, luteinizan hormon salıcı hormon analogları (LHRH), 5-ARİ kullanımı, radyoterapi sonucunda azalır. 5-ARİ ile altı aylık tedavi sonucunda PSA seviyelerinin %50 azaldığı görülmüştür (63).

PSA'nın düşük miktardaki ektopik ekspresyonu; meme, meme kanseri, süt, kadın serumu, adrenal ve renal tümörlerde saptanmıştır (64-66). Buna rağmen PSA pratik

ve klinik uygulamalar için organ spesifiktir ve öncelikle prostat epitel hücreleri tarafından sentezlenir. Organ spesifik olmasına rağmen kansere spesifik değildir.

PSA ilk olarak 1970 yılında gösterilmiş (5), 1979'da prostattan saflaştırılmış, 1980'de erkek serumunda ölçülmüştür. 1988 yılından itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1994 yılında PKa erken tanısı için kullanımı FDA tarafından kabul edilmiştir.

Tablo 1. Serum PSA düzeyi, PKa, gleason skoru arasındaki ilişki

Serum PSA düzeyi (ng/mL)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason skoru ≥ 7 Prostat kanseri riski (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

PSA'nın kullanıma girmesinden sonra en heyecan verici ve klinik olarak yararlı keşiflerden biri serumda PSA'nın farklı moleküler formlarda (serbest ve kompleks olarak) bulunduğunun gösterilmesidir. Malign hücrelerden salınan PSA proteolitik işleme daha az girer. Bu nedenle PKa olan hastalarla kanser olmayanlar karşılaştırıldığında, kompleks PSA fraksiyonu daha fazla ve sPSA/tPSA oranı daha düşük bulunur. BPH'lı hastalarda yüzde sPSA oranı prostat kanseri ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bu farkın prostatın periferik bölgesi ile transizyonel bölgeden salınan PSA izoformlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (67). PSA değeri 4 ng/ mL olarak alındığında sensitivite %20, spesifite %94'tür (68). sPSA'nın tPSA'ya oranının yüzdesinin kullanılması spesifiteyi artırmıştır. Bu oran PSA düzeyi 10 ng/ mL'nin altında olduğu zaman kullanılmalıdır. FDA %sPSA oranını, PRM bulguları normal ve PSA düzeyi 4-10 ng/ mL olan erkeklerde

kullanılmasını onaylamıştır. %sPSA oranı %18 olarak belirlendiğinde kanserli olan olguların ayırımında sadece tPSA'ya göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (69). %sPSA oranı %25 olarak alındığında kanserli olguların %95'i yakalanmış, gereksiz biyopsilerde de %20 azalma sağlanmıştır (70).

sPSA dolaşımında proPSA (pPSA), benign PSA (BPSA) ve intakt PSA olarak üç formda bulunur. PSA'nın öncül formu, matür formundaki 237 aminoasite ek olarak 7 aminoasitlik bir başlangıç peptidi içerir ve [-7] pPSA olarak adlandırılır. Bu 7 aminoasitlik lider zincirin tam olarak ortadan kaldırılamaması, kesilmiş ve kırılmış pPSA formlarını ortaya çıkarır. Bu formlar [-2] pPSA, [-4] pPSA, [-5] pPSA'dır (71). Yapılan çalışmalarda [-2] pPSA malign prostat hücreleriyle ilişkili bulunmuştur (72). PSA düzeyi 2.5-4 ng/mL arısında olan hastalarda, %pPSA, kanserli olguları %75'in üzerinde yakalamış ve gereksiz biyopsileri %59 oranında engellemiştir (73). [-5,-7] proPSA'nın tPSA ve s/t PSA ile karşılaştırıldığında tanısız gelişme görülmemiştir (8).

BPSA, nodüler BPH transizyonel zondan alınan dokuda tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada semptomatik BPH'lı hastaları, olmayanlardan ayırmıştır (74)

PSA'nın taramadaki performansını artırmak için çeşitli PSA varyasyonları kullanılmıştır. Bunlar PSA dansitesi, transizyonel zon dansitesi, PSA hızı ve ikiye katlama zamanı, yaşa ve ırka göre özgü PSA aralıklarının kullanımıdır (75).

PSA Dansitesi (PSAD): PSA seviyesinin, prostat hacmi ile korelasyonunun temeline dayanarak 1992 yılında rapor edilmiştir. PSAD, PSA'nın prostat volümüne bölünmesiyle elde edilir. Yüksek PSAD düzeyleri PKa için anlamlıdır (2).

Transizyonel zon dansitesi: PSA daha çok transizyonel zondan salgılandığı için ve bu zonun ölçümünün kolay olmasından dolayı kanser ayırımında daha doğru bilgi verebileceği düşünülmüştür. PSA düzeyleri 4-10 ng/mL olan hastalarda, transizyonel zon dansitesinin PKa tespitinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (76).

PSA artış hızı ve ikiye katlanma zamanı: PSA düzeyinde fizyolojik değişiklikler nedeniyle PKa varlığında ve yokluğunda dalgalanmalar görülebilmektedir. PSA

hızındaki değişim, PKa riskiyle ilişkili bulunmuştur (77). Ancak PSA'nın farklı zamanlardaki ölçümündeki tutarsızlıklar ve çeşitli nedenlerden etkilenebilme potansiyeli uygulamada zorluğa neden olmaktadır (78). PSA'nın ikiye katlama zamanı (PSA doubling time) tedavi sonrasında nüksün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (79).

Yaşa ve ırka özgü PSA: Prostat boyutu yaşla birlikte artmaktadır. PSA düzeyi, buna bağlı olarak artış göstermektedir. Standart referans aralığı kullanarak izlem yapmak bazı vakaların kaçırılmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı yaşa bağlı referans aralıklarının kullanılması önerilmiştir. Siyah ırkta PKa riskinin yüksek olması nedeniyle farklı referans aralığı kullanılması önerilmiştir (80). (Tablo 2)

Tablo 2. Yaşa göre PSA düzeyleri

Yaş Aralığı	Beyaz ırk	Siyah ırk
40-49 yaş	0-2.5 ng/mL	0-2 ng/mL
50-59 yaş	0-3,5 ng/mL	0-4 ng/mL
60-69 yaş	0-4,5 ng/mL	0-4,5 ng/ mL
70-79 yaş	0-6,5 ng/mL	

2.4.2. Human Kallikrein 2 (hK2)

Serin proteaz ailesi proteinlerinden birisi de hK2'dir. PSA ile %78 oranında benzer aminoasit dizilimine sahiptir (81). pPSA'nın PSA'ya dönüşümünü sağlayarak aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (82). Serumda, prostatik dokuda ve semendeki konsantrasyonu PSA'ya göre oldukça düşüktür. Serum hK2 düzeyinin PKa olan erkeklerde PKa olmayan erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. hK2/sPSA oranının kullanılması, PKa ile BPH'yı belirgin olarak ayırmıştır. hK2'nin PSA izoformlarıyla birlikte kullanımının gereksiz biyopsilerin azaltılmasında önemli olduğu görülmüştür (83, 84).

2.4.3.Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)

Prostat epitel hücrelerinde bulunan bir folat hidrolazdır. Prostattan başka merkezi sinir sistemi ve barsaklarda tanımlansa da asıl olarak prostatta bulunur. Normal dokuyla karşılaştırıldığında PKa'da ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (85). Hastalığın progresyonu için prognostik belirteç olabileceği bildirilmiştir (86).

2.4.4.Ürokinaz Plazminojen Aktivatör (uPA)

uPA bir serum proteazıdır. Reseptörüne (uPAR) bağlanarak aktive olur ve plazminojeni plazmine dönüştürerek, ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu olan diğer proteazları aktive eder. Serumda PSA ölçümü ile beraber, çözünür uPAR ve fragmanlarının ölçümünün prostat kanseri öngörme oranını arttırdığı öne sürülmektedir (87).

2.4.5. Early PCa Antigens (EPCA)

EPCA ve EPCA-2 nükleer yapı proteinleridir. PKa'da ekspresyonu tanımlanmış, normal dokularda ve diğer kanser tiplerinde tanımlanmamıştır. Serum PSA düzeyi <2.5 ng/mL olanlarda, ELISA yöntemiyle yapılan EPCA-2 ölçümlerinde %78 pozitif sonuç bulunmuştur. Organa sınırlı olan ve sınırlı olmayanları da eşit şekilde ayırmıştır (88).

2.4.6.PCA3

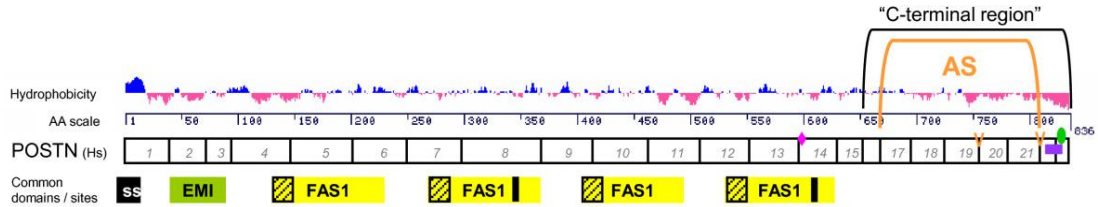
Kromozom 9q-21 üzerinde Northern Blot kullanılarak DD3 prostat spesifik geni tanımlanmıştır. DD3PCA3 protein ekspresyonu prostat dokusunda lokalizedir. PKa'da ve PKa metastaz numunelerinde %95 oranında bulunmaktadır. Bunu değerlendirmek için idrar bazlı yöntemler geliştirilmiştir. PCA-3'ün yüksek seviyelerinin Gleason skoru ile ilişkili ve korele olduğu gösterilmiştir (89). PCA-3 testinin idrarda standardizasyonu yapılmış ve biyopsi yapılan erkeklerde sensitivitesi %69, spesifitesi %79 olarak bulunmuştur (90). FDA tarafından henüz onaylanmasa da Amerika'da referans laboratuvarlarda kullanılmaktadır.

2.4.7.Endoglin

CD105 olarak ta bilinen bir transmembran proteindir. Prostat veya PKA'ya spesifik değildir. Ancak kanserde arttığı gösterilmiştir. Endoglin, prostat kanseri dokularındaki gelişmemiş damarlarda daha fazla bulunmaktadır. Plazma seviyelerinin PKa'nın biyokimyasal nüksü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (91).

2.5.PERİOSTİN

Periostin, fibroblastlar tarafından üretilen ve sentezlenen, ESM'in komponenti olan bir proteindir. 93.3 kDa ağırlığında, vitamin K bağımlı glutamat içeren matrisellüler proteindir (92, 93). İlk olarak 1993 yılında osteoblast spesifik faktör 2 olarak preosteoblastlarda tanımlanmış ve hücre adezyonunda rol aldığı bulunmuştur (93). Periosteumdaki yüksek düzeydeki ekspresyonu nedeniyle de periostin olarak yeniden isimlendirilmiştir. Diğer ESM proteinleri (tenascin C, kollajen V, fibronektin v.b.) ile etkileşimiyle intrasellüler adezyonun düzenlenmesinde rol alır. Periostin ekspresyonu embriyonel periosteum, plasenta, periodontal ligament, kalp kapakları adrenal bez, akciğer, testis, tiroid, mide, vajina, ovaryum, kolon, prostat ve memede gözlenmiştir (6, 93).



Şekil 1. Periostinin aminoasit dizilimi ve yapısı

Periostinin protein yapısı, sisteinden zengin EMILIN benzeri (EMI) alan, internal tekrarlayan ve korunmuş dört fasciclin (FAS)-1 alanı, takip eden N-terminal salgısal sinyal peptidi ve değişken hidrofilik alanın görüldüğü C terminal alandan oluşmaktadır (92, 93). (Şekil 1) N-terminal bölgesi, yüksek düzeyde korunmuş bir alan olup, periostin salgılanmasını gerçekleştirmek için bir sinyal peptidi içermektedir. Aynı zamanda, hücre fonksiyonlarını; üzerinde bulunan FAS alanı aracılığı ile integrinlerin hücre plazma membranına bağlanması suretiyle düzenler.

EMI alanı indirgeyici olmayan durumlarda multimer oluşmasını destekler. FAS-1 alanı hücre adezyonunda önemlidir. Ayrıca FAS-1 alanı γ -glutamilkarboksilaz için N-terminal tanımlama bölgesi içerir (94, 95). Proteolitik ayrılma bölgelerini içeren C-terminal bölgesi, hücre matriksinin oluşturulmasını düzenler. Periostin, EMI alanı ve tenascin-C üzerinden kollajen I, fibronektin ve Notch I ile etkileşime girer. FAS-1 alanı üzerinden de kemik morfogenetik proteini-1 ile etkileşir. C bölgesi ile glikoproteinler, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlara bağlanır (6).

ESM proteinlerinin etkileşimi ve farklı alanların alternatif birleşmesiyle insan periostininin farklı izoformları oluşur. Şu anda, periostin 8 farklı izoformu tespit edilmiştir, ancak (tam uzunluktaki varyantı dahil) sadece dört tanesi açıklanabilmiştir. Bu izoformlar osteosarkom, plasenta, ovaryum karsinomu ve mesaneden izole edilmiştir (6).

İlk olarak fare osteoblast hücresinden izole edilmiştir. İnsanlarda POSTN geni tarafından kodlanmaktadır. Günümüzde TGF- β 1,2 ve 4, kemik morfogenetik proteinleri 2 ve 4, vasküler endotelyal büyüme faktörü, konnektif doku büyüme faktörü 2, vitamin K, valsartan, ve interleukin 3,4,6 ve 13'ün periostin ekspresyonunu indüklediği rapor edilmiştir (96). Periostin, bir matrisellular protein olarak osteoloji, doku onarımı, onkoloji, kardiyovasküler ve solunum sistemi işlevleri ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda fonksiyonu tanımlamıştır (4).

Kemik çevresindeki bağ doku katmanı ve intramembranöz kemik büyümesi, kemik çapı artışı ve kemik gücü ile ilişkilidir. Periostin diş etrafındaki periodontal ligamentte oldukça yüksek oranda eksprese edilmektedir ve ligamenti alttaki kemiğe bağlamaktan sorumludur. Embriyogenez ve yenidoğan döneminde, periostin izoformları, kemik gelişimi ve olgunlaşması gibi değişik fonksiyonların oluşumunda spesifik uzaysal ve zamansal patern işlevi gösterirler. (97). Yetişkinlerde, periostin, kırık onarımı sırasında kemik gelişimi ve yeniden yapılanma sırasında oluşan mekanik strese tepki olarak eksprese edilir (98).

Periostin kalp kapakları ve fibröz kalp iskeletinin intrauterin gelişiminde, kardiyovasküler farklılaşmasında merkezdir ve miyokard hasarı sonrasında yeniden eksprese edilir (99). Vasküler hasar sonrası onarımda periostinin birikiminin olduğu

gösterilmiştir. Periostin yetersizliğinin kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği ve ateroskleroza katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Myokard infarktüsünden 3-28 gün sonra, infarkt alanı ve dışındaki bölgelerde bulunan kardiyak fibroblastlarda güçlü bir periostin ekspresyonu olur (99).

Astımda Th2/eosinofilik patern dominanttır. Th2 sitokinlerinden IL-13 esas rol oynar (100). Periostin, matrisellüler protein olarak hava yolu epitel hücrelerinden ve diğer yapısal hücrelerden IL-4 ve IL-13 stimülasyonunu regüle eder. Astımlı hastalarda hava yolu subepitel tabakasında periostin birikiminin olduğu gösterilmiştir (101). Bu hastaların balgamlarındaki periostin ekspresyonu sağlıklı kişilere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Atopik astımlı çocuklarda, atopik olmayan çocuklar ve sağlıklılardan daha yüksek ekspresyon gözlenmiştir. Ayrıca periostinin inhaler kortikosteroid kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir (102).

İnvivo ve invitro olarak meme kanseri, kolon kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, baş-boyun kanseri, ovaryum kanseri, pankreatik duktal adenokarsinom, melanoma, gastrik kanser, oral skumoz hücreli karsinom, timoma ve nöroblastomda periostin ekspresyonunun sıklıkla arttığı raporlanmıştır (103). Kanser hücrelerinin yaşama, proliferasyon, apoptozdan kaçma, angiogenez, invazyon ve metastazında periostinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, periostinin epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) gelişimindeki rolü ve bunun ESM fibrillogenesis üzerine etkisine odaklanmıştır (104). Tümör gelişiminde periostinin rolü hala tam olarak açıklanamasa da bazı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür.

İntegrinler heterodimerik transmembran reseptörleridir. Hücre-hücre ve hücre-ESM etkileşimlerinde rol alırlar; İntegrinlerin ekspresyonu sıklıkla kanser hücrelerinde değiştirilir. Periostinin N-terminal bölgesindeki FAS-1 alanı integrinler için ligand olarak görev yapar. Kanser hücrelerinde, protein kinaz B (Akt/PKB) sinyal yolu aktivasyonu ile metastazı destekler (105). FAS-1 alanı endotel hücrelerindeki fokal adezyon kinaz (FAK) kaynaklı sinyal yoluyla angiogenezi uyarmaktadır (106). Periostinin, tümorigeneziste rol aldığı düşünülen bazı integrin reseptörleri vardır. Bu reseptörler kanser hücrelerinin adezyon ve migrasyonunu sağlarlar. İntegrin monoklonal antikorları kullanıldığında hücre adezyonunun tamamen baskılandığı

gösterilmiştir. FAK aktivasyonunun invazyon kapasitesini arttırdığı, bir serin/treonin kinaz olan Akt/PKB'nın ise hücrenin yaşaması ve proliferasyonu için en önemli düzenleyici merkez olduğu kabul edilmektedir (107).

Metastatik oluşum için tümör hücrelerinin proteolitik aktivitesi, ESM'in bozulması, angiogenезin stimölasyonu ve migrasyonu gereklidir (108). Periostin, kanser hücresinin motilite, migrasyon, invazyon ve adezyonunu arttırarak EMT'ye büyük bir katkıda bulunmasından dolayı metastatik potansiyele sahiptir. EMT sırasında kanser hücreleri periostin, vimentin, fibronektin, Matriks Metalloproteinazlar (MMP), ve N-kaderin artışı gibi mezenkimal özellikler edinirler. Periostin belirgin olarak vimentin, fibronektin, MMP9 ve sitokeratin ekspresyonunu artırırken N-kaderin, E-kaderin, MMP2 ve MMP3 ekspresyonunda herhangi bir değışikliğe neden olmaz.

Periostin metastatik kolonizasyon sırasında kritik bir sınırlayıcı faktör olarak görünmektedir. Periostinin, metastatik kolonizasyon sırasında kanser kök hücrelerinin genişleme ve sürekliliğinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı raporlanmıştır (109).

Normal prostat dokusunda periostin ekspresyonu ilk olarak Western blot analiziyle tespit edilmiştir (110). Yapılan çalışmalarda PKa'da arttığı raporlanmıştır (111). Stroma kaynaklı periostin ekspresyonu, stromal benign epitelyal hücrelere göre daha fazladır. Stromal periostin ekspresyonunun hastalığın progresyonu ve patolojik evresiyle korele olabileceği bildirilmiştir. Primer ve metastatik PKa örneklerinde en çok tümör stromasında güçlü bir şekilde eksprese olduğu bulunmuştur (111). İmmunohistokimyasal analizler, kötü diferensiye tümörlerde (Gleason skoru 8-10) veya kemik metastazında tümör stromasındaki periostin ekspresyonu artışını açıkça ortaya koymuştur. Tümörün epitelyal kompartmanındaki periostin ekspresyonu, stromal kompartmana göre daha az olmakla birlikte, epitelyal benign dokuya göre anlamlı olarak yüksektir (111, 112) .

Periostinin prognostik rolünün, özellikle PSA nüksünün görülmediği olgularla, tüm sağ kalım vakaları başta olmak üzere, klinik sonuçlarla ilişkisinin ortaya konulması gerekmektedir.(111, 113).

Tıbbi laboratuvarların gerek tarama gerekse tanı, tedavi süreci ve prognozda önemli bir yeri vardır. Laboratuvar testleri minimal invaziv girişim nedeniyle, hasta ve hekim tarafından öncelikle tercih edilmektedir. PSA düzeyleri sıklıkla PKa'da tarama testi olarak kullanılmaktadır. BPH ve PKa tanısında altın standart, TRUS eşliğinde yapılan biyopsidir. Biyopsinin invaziv bir girişim olması bu hastalıkların tanısı için yeni biyobelirteç arayışlarına yönlendirmektedir. Biz de bu çalışmamızda PSA ile birlikte Periostinin BPH-PKa ayrımında tanı aracı olarak kullanılabilirliğini araştırmayı hedefledik.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 08.04.2015 tarih ve 466 nolu kararı ile yapılmıştır.

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Etik kurul onayının ardından, hastanemiz Üroloji A Kliniğine başvuran, serum total ve serbest PSA ve ürolojik muayene bulgularına göre PKa şüphesiyle prostat biyopsisi yapılacak olan erkek hastalardan, PRM öncesinde, önkoldan, kırmızı kapaklı jelsiz tüpe 8 ml kan örneği alındı, 30 dk içerisinde laboratuvara ulaştırılması sağlandı. Kan örneği pıhtılaştıktan sonra 4000 rpm’de 15 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum total ve serbest PSA düzeyleri aynı gün çalışıldı. Kalan serumlar ayrılarak endorf tüplerinde Periostin çalışması yapılana kadar -80°C’de saklandı.

Prostat hacmi ölçümü TRUS eşliğinde yapıldı. Prostat hacim hesaplanması için prolate ellipsoid formül ($\pi/6 \times \text{longitudinal çap} \times \text{transvers çap} \times \text{anteroposterior çap}$) kullanıldı. Takiben prostat biyopsisi, uygun antibiyotik profilaksisi sonrasında aydınlatılmış onam formları hastalar tarafından imzalandıktan sonra lokal anestezi altında Üroloji-A Kliniği’nde standart olarak 10 kor (Prostat volümü veya TRUS bulgularına bağlı olarak kor sayısı artabilir) alınacak şekilde yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda BPH tanısı alan 56 hasta ve PKa tanısı alan 51 hasta çalışmaya alındı. PKa tanısı alan hastaların gleason skoru histopatolojik inceleme sonucuna göre hesaplandı. Kontrol grubu olarak ise Üroloji A Kliniğine başvuran 50 yaş üstü, IPSS’e göre düşük semptomatik, serum PSA düzeyi $\leq 2,5$ ng/mL olan 54 erkek hasta alındı. Herhangi bir kanser tanısı almış olan hastalar, daha önceden PKa tanısı almış veya prostat biyopsisi yapılmış veya prostat operasyonu geçirmiş hastalar ile 75 yaş üzeri hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BPH ve PKa tanısı alan hastalar ile kontrol grubu hastalarının serum tPSA, serum sPSA ve serum Periostin düzeyleri karşılaştırıldı.

3.2.LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

3.2.1.Serum Total PSA

Serum tPSA Unicell® DXI 800 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) cihazında Acces Hybritech PSA kiti kullanılarak ölçüldü. Acces Hybritech PSA testi iki bölgeyi immünoenzimatik (“sandviç”) bir testtir. Fare monoklonal anti PSA alkalın fosfataz konjugatı içeren bir reaksiyon kabına örnek ve ikinci bir fare monoklonal PSA antikoru kaplı paramanyetik partiküller eklenir. Örnekteki PSA, immobilize monoklonal anti PSA katı fazına bağlanırken, aynı zamanda monoklonal anti PSA alkalın fosfataz konjugatı PSA örneğindeki farklı antijen bölgesiyle reaksiyona girer. Bir reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanırken, manyetik bir alanda tutulur. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki PSA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

3.2.2.Serum Serbest PSA

Serum sPSA Unicell® DXI 800 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) cihazında kullanılarak Acces Hybritech free PSA ölçüldü. Acces Hybritech free PSA testi iki bölgeyi immünoenzimatik (“sandviç”) bir testtir. Fare monoklonal anti sPSA alkalın fosfataz konjugatı içeren bir reaksiyon kabına bir örnek ve ikinci bir fare monoklonal PSA antikoru içeren paramanyetik partiküller alınır. Örnekteki sPSA, immobilize monoklonal anti PSA katı fazına bağlanırken, aynı zamanda monoklonal anti serbest PSA alkalın fosfataz konjugatı sPSA molekülündeki farklı antijen bölgeleriyle reaksiyona girer. Bir reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanırken, manyetik bir alanda tutulur. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki sPSA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı saklanmış olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

3.2.3. %sPSA oranı

BPH grubunda %sPSA oranı; hastaların serum sPSA düzeyinin serum tPSA düzeyine bölünerek 100 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir.

3.2.4. PSA Dansitesi (PSAD)

PSAD değeri, serum tPSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat volümüne bölünmesiyle hesaplanmıştır.

3.2.5. Periostin

Periostin ölçümü, Boster marka Human Periostin/OSF2 (Boster, Pleasanton, ABD. Lot No:6311168625) kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntemde periostine spesifik monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara standart ve serum örnekleri eklenir. İnkübasyondan sonra periostine spesifik biyotinlenmiş yakalayıcı poliklonal antikorlar eklenir. İnkübasyon ve yıkama işleminden sonra Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleksi eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra Horse-Radish Peroksidaz (HRP) substratı olan TMB kullanılarak HRP enzimatik reaksiyonu görünür hale getirilir. HRP ile katalizlenen TMB mavi renkli bir ürün oluşumuna neden olur. Asidik stop solüsyonunun eklenmesiyle renk sarıya dönüşür. Oluşan sarı rengin dansitesi örnekteki human perostin ile orantılıdır.

Periostin kitinin ölçüm aralığı 156-10000 pg/mL, sensitivitesi <10 pg/mL'dir. Gün içi tekrarlanabilirlik %CV değerleri düşük seviye için 6.5, orta seviye için 4.7, yüksek seviye için 5.8 olarak verilmiştir. Günler arası tekrarlanabilirlik %CV değerleri düşük seviye için 7.5, orta seviye için 5.6, yüksek seviye için 6.4 olarak verilmiştir. Önceki çalışmalarda ölçülen serum Periostin düzeyleri incelenerek hasta örnekleri 1:100 dilüsyon yapılarak çalışılmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Analysis Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS, Chicago, A.B.D.) 18.0 sürümü kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan parametreler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan parametrelerde ise median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. İki farklı değişken için farkın anlamlılık düzeyinin belirlenmesinde, normal dağılım gösteren veriler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla değişken için farkın anlamlılık düzeyinin belirlenmesi için normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasında farkın hangi gruplardan oluştuğunu belirlemek için ikili karşılaştırmalarda varyasyon homojen olduğunda Tukey testi kullanılmıştır. Serum Periostin düzeylerinin gruplar arası ikili karşılaştırmalarında varyasyon homojen olmadığı için Tamhane testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için normal dağılıma uyan parametreler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan parametreler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mart-Kasım 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji A Kliniğine başvuran toplam 174 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan serum total ve serbest PSA düzeyleri ve ürolojik muayene bulgularına göre prostat biyopsisi yapılan (57 hasta BPH, 57 hasta PKa) 116 hasta, hasta gruplarını oluşturmaktadır. PSA düzeyleri <2.5 ng/mL olan, 50 yaş üstü, IPSS'e göre düşük semptomatik olan 58 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmamızda kullanılan analitik sensitivitesi <10 pg/mL olan periostin kiti ile çalışılan hastalardan değerleri 10 pg/mL altında olan dört hasta ile boxplot analizi sonucunda uç değerleri olan yedi hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol, BPH ve PKa gruplarının yaş ortalaması yıl olarak sırasıyla 57.63 ± 6.22 , 62.93 ± 7.24 ve 66.37 ± 8.52 olarak bulunmuştur. (Tablo 3) Grupların yaş ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubu ile BPH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$). Kontrol grubu ile PKa grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). BPH grubu ile PKa grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.044$).

4.2. HASTALARIN SERUM PERİOSTİN VE TOTAL PSA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serum Periostin düzeylerinin ortalaması kontrol, BPH, PKa gruplarında sırasıyla 194.9 ± 95.36 ng/mL, 217.62 ± 75.88 ng/mL ve 170.35 ± 103.91 ng/mL olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Gruplar arası serum Periostin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.028$).

Gruplar arası ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubu ile BPH grubu arasında ve kontrol grubu ile PKa grubu arasında serum Periostin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.43$, $p=0.509$). BPH grubu ile PKa grubu karşılaştırıldığında, BPH grubunda serum Periostin düzeyi istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.023$).

Serum total PSA düzeylerinin ortalaması median(min-max) olarak kontrol, BPH, PKa gruplarında sırasıyla 0.96(0.22-2.5) ng/mL, 7.07(3.66-24.6) ng/mL ve 11(0.9-151) ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Serum total PSA düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda serum total PSA düzeyleri açısından kontrol grubu ile BPH grubu arasında, kontrol grubu ile PKa grubu arasında ve BPH grubu ile PKa grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.012$). (Tablo 3)

Tablo 3. Grupların yaş, tPSA, serum Periostin düzeyleri

	Kontrol (n=54)	BPH (n=56)	PKa (n=51)	p
Yaş	57.63±6,22	62.93±7,24	66.37±8.52	<0.001
TotalPSA (ng/ml)	0.96(0.22-2.5)	7.07(3.66-24.6)	11(0.9-151)	<0.001
Periostin (ng/ml)	194.9±95.36	217.62±75.88	170.35±103.91	>0.05

4.3.BPH VE PKA GRUBUNUN PROSTAT VOLÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prostat volümü BPH grubunda ortalama olarak 58.5(27-295) mL, PKa grubunda ise 42(15-173) mL olarak bulunmuştur. Prostat volümü açısından BPH grubu ile PKa grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). (Tablo 4)

4.4. BPH VE PKA GRUBUNUN PSAD DEĞERLENDİRİLMESİ

BPH grubunun PSAD değeri ortalama olarak 0.13(0.04-0.41), PKa grubunun ise 0.28(0.06-3.78) olarak bulunmuştur. PSAD açısından BPH grubu ile PKa grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

4.5.BPH HASTA GRUBUNUN %sPSA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BPH grubunda elde edilen %sPSA düzeyleri 22.18 ± 9.17 olarak bulunmuştur (Tablo 3). BPH hasta grubunda serum Periostin düzeyleri ile % sPSA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r=0.106$ $p=0.476$).

Tablo 4. BPH ve PKa grubunun karşılaştırılması

	BPH (n=56)	PKa (n=51)	p
Prostat volümü (ml)	58.5(27-295)	42(15-173)	0.002
% sPSA	22.18±9.17		
Gleason skoru		6(6-10)	
PSAD	0.13(0.04-0.41)	0.28(0.06-3.78)	0.001

4.6. PKA HASTA GRUBUNUN GLEASON SKORLAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 28 hasta (%55) gleason skor <6 , 13 hasta (%25.5) gleason skor 7, 7 hasta (%19.5) ise gleason skor ise >7 PKa tanısı almıştır. PKa grubunda Gleason skorunun ortalaması 6(6-10) olarak bulunmuştur. Korelasyon analizi sonucuna göre Gleason skoru ile serum Periostin düzeyleri arasında ve Gleason skoru ile prostat volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r:0.008$, $p>0.05$). Serum PSA düzeyleri ile Gleason skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

5.TARTIŞMA

PKa tüm dünyada, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü, Avrupa'da ise en sık görülen solid organ tümörüdür (1). BPH ise yaşlı erkeklerde AÜSY'nin en sık nedenidir. Bu iki hastalığın tanısal ayrımı çok önemli yer teşkil etmektedir. BPH ve PKa tanısında altın standart yöntem prostat biyopsisidir. Ancak biyopsinin invaziv bir işlem olması klinisyenleri daha az invaziv olan diğer yöntemleri tercih etmesine yönlendirmektedir. PKa taramasında uzun yıllardır serum tPSA düzeyi kullanılmaktadır. PSA prostata özgü, kolay ölçülebilen, ucuz bir belirteç olmakla birlikte PKa'ya spesifik değildir. Ayrıca sadece PKa'da değil, prostatın diğer inflamasyonlarında ve prostat manipülasyonlarında da yükselmektedir. Bu nedenle gerek immünohistokimyasal gerekse serum ve idrarda PSA'ya alternatif olabilecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Bunlar arasında periostin, mikroRNA, PCA3, EPCA, PSMA, alfa metil acil koenzim A rasemaz, netrin 1 sayılabilir (114, 115) .

Periostin fibroblastlar tarafından üretilen bir ESM proteinidir. Meme bezi, akciğer, tiroid, deri, plasenta, ovaryum, periosteum ve periodontal ligament gibi değişik doku ve organlarda gözlenmiştir (92). TGF- β süper ailesi altında yer alır. İntegrin bağımlı hücre adezyonu ve hücre motilitesini destekler. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda diğer kanser türleriyle birlikte PKa'da da ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (103). Periostinin kollajenin fibrillogenезisi, hücre adezyonu ve yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (103). Periostin ilişkili sinyal yolları, hücre büyümesi ve yaşamasını, angiogenezi ve hipoksiye bağlı hücre ölümüne direnci destekler (116). Bu çalışmada serum Periostin düzeyinin PKa tanısında tek başına yada PSA ile birlikte kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

PKa ileri yaşlarda tanı alan bir kanserdir. Avrupa'da erkeklerde 70 yaş üstünde en sık tanı alan kanser türüdür (2). Ülkemizde erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür (117). Bizim çalışmamızda PKa grubunun yaş ortalaması 66.37 ± 8.52 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu, BPH ve PKa gruplarının yaş ortalaması arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). PKa grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Serum tPSA düzeyi, 1994 yılında FDA tarafından onaylanan ve PKa taramasında yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Biz de çalışmamızda kontrol grubu, BPH grubu ve PKa grubunun serum tPSA düzeylerini karşılaştırdık. Serum tPSA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Gleason skoru ile serum tPSA düzeyi arasında ise anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.001$).

Serum %sPSA oranı, PSA'nın sensitivite ve spesifitesini artırmak için tPSA ve sPSA düzeyi oranlanarak elde edilmektedir. FDA, PSA düzeyi 4-10 ng/mL olan hastalarda %sPSA kullanımını onaylamıştır. Biz çalışmamızda BPH grubu %sPSA değerleri ile serum Periostin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını karşılaştırdığımızda, %sPSA ve serum periostin düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda prostat volümünün BPH'da PKa olan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75, 118). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, BPH grubunda PKa grubuna göre prostat volümünün anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

PSAD değeri, serum PSA düzeyi ve prostat volümü kullanılarak hesaplanan ve PKa kliniği açısından önemli olan bir veridir. Yaptığımız çalışmada önceki bilgilerle benzer şekilde (119), PKa grubunda BPH grubuna göre PSAD değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada serum Periostin düzeylerinin BPH grubunda PKa grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Periostin için PKa'da daha önce yapılan çalışmalar immünohistokimyasal çalışmalardır. Serum Periostin düzeyleriyle, PKa olan hastalarda yapılan tek çalışmada Capoun ve arkadaşları, PKa ve biyopsi negatif hastaların serum Periostin düzeylerini karşılaştırmış, PKa'lı hastalarda sonuçları daha yüksek bulmuşlardır. Ancak gruplar arasında serum Periostin düzeyi açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (120). Tischler ve arkadaşları yüksek evre ve yüksek dereceli PKa hastaları üzerinde yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada, BPH hasta örnekleri ve PKa hasta örneklerinin stromal ve epitelyal boyanmalarını incelemişlerdir. Epitelyal Periostin ekspresyonu artışının hastalığın derece ve evresiyle, stromal Periostin ekspresyonu artışının

hastalığın evresi ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermişlerdir (113). Tsunoda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken dönem PKa hastalarında Periostini immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve tümör materyalindeki stromal Periostin ekspresyonunun hastalığın derecesiyle korele olduğunu göstermişlerdir (112). Tian ve arkadaşları yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada agresif PKa tümörlerinde Periostinin agresif olmayan tümörlerden anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Gleason skoru ≤ 6 olan PKa'lı hasta örnekleriyle BPH ya da non-tümoral prostat dokusu arasında ve gleason skoru ≥ 7 olan PKa'lı hasta örnekleri ile gleason skoru ≤ 6 olan PKa'lı hastaların örnekleri arasında Periostin boyanmaları açısından anlamlı fark bulmuşlardır (121). Çalışmamızda PKa grubu gleason skoruna göre $<7,7, >7$ olmak üzere 3'e ayrılmış olup gleason skoruyla serum Periostin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hong ve arkadaşlarının küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan hastalarda yaptığı çalışmada serum Periostin düzeylerinin bu hastalarda sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olduğu gösterilmiş ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Serum Periostin düzeylerinin biyolojik ve prognostik faktörlerle ilişkisi bulunmamıştır (122). Sasaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada timoma hastalarıyla sağlıklı gönüllüleri karşılaştırmışlar ve timoma hasta grubunda daha yüksek serum Periostin düzeyleri olduğunu bulmuşlardır. Fakat sağlıklı gönüllülerle arasındaki farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Yalnız, çalışmada kullandıkları Periostin antikörlerini kendileri üretmişler ve sonuçların timoma ve kontrol grubu arasında belirli bir aralıkta büyük örtüşme gösterdiğini belirtmişlerdir (123).

Fujimoto ve arkadaşları; kendilerinin ürettiği monoklonal antikoru kullandıkları çalışmada, siroz, hepatoselüler kanser, kolanjiyokarsinom ve karaciğerin diğer kanserli hastaların serum periostin düzeylerini karşılaştırmışlardır. En yüksek serum periostin düzeylerinin kolanjiokarsinom hastalarında olduğunu bildirmişlerdir (124). Periostin fibröz stromada görülür ve çeşitli kanser türlerinde gelişme, ilerleme ve progresyonda önemli rol oynar. Meme kanseri, kolanjiyokarsinom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi fibröz stromadan zengin tümörlerde Periostin ekspresyonu artmaktadır. Burada anahtar molekülün TGF- β olduğu düşünülmektedir. Çünkü periostin regülasyonu TGF- β tarafından yapılmaktadır. TGF- β prostat

büyümesinde rolü olan büyüme faktörlerinden birisidir. Diğerleri ise fibroblastik büyüme faktörü (FGF), keratinosit büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörüdür. TGF- β 1 fibroblastlar ve diğer mezenkimal hücreler için mitojen etki gösterirken epitelyal hücreler için inhibitör etki gösterir (125). TGF- β , ESM sentezini ve prostat stromal hücreleri için otokrin bir düzenleyici olan FGF-2'yi düzenler (126). TGF- β BPH sürecinde stromal bölümün büyümesini sağlamaktadır. BPH'da FGF artışının normal glanda göre 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (127). Bizim çalışmamızda BPH grubunda serum Periostin düzeyi PKa grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PKa çoğunlukla adenokarsinom yapısındadır. Glandüler kaynaklı bir kanserdir. BPH ise hücre artışıyla giden stromal büyümenin neden olduğu bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda BPH grubundaki serum Periostin düzeyinin yüksek olmasının stromadaki fibroblast artışı ve buna bağlı olarak Periostin üretiminin artışından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda BPH grubu ile PKa grubu arasında prostat volümü açısından BPH'da daha yüksek olmak üzere anlamlı fark bulunmuştur. Serum Periostin düzeyinin prostat volümündeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Periostin ekspresyonu farklı doku ve organlarda gösterilmiştir. Prostat harici doku ya da organ kaynaklı Periostin varlığı, ölçümlerin yüksekliğine neden olabilir. Serum Periostin düzeyi ölçümünün ELISA yöntemiyle yapılması da bazı kısıtlamalar getirmektedir. Bu yöntemde kullanılan kalibratörlerin standardizasyonu yapılamamaktadır. Kullanılan ticari kitlerdeki antikorların afinitesi ve aviditesi farklı olabilmektedir.

Serum Periostin düzeylerinin kanserler dışında pek çok hastalıkta da araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Kanemitsu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, astım hastalarında serum Periostin düzeyinin sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Eosinofil sayısı, serum IgE, eosinofilik katyonik protein düzeyi ile pozitif olarak zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Periostin, astım gelişiminde anahtar rolü olduğu düşünülen IL-13 ve IL-4' e yanıt olarak hava yolu epitel hücreleri ve akciğerdeki fibroblastlardan salgılanmaktadır. Periostinin eosinofilik inflamasyonda ve IL-13 üzerinden hava yolu yeniden yapılanmasında anahtar molekül olabileceğini belirtmişlerdir (128).

Honsawek ve arkadaşları biliyer atrezi hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, serum periostin düzeylerinin biliyer atrezi olan grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. İki grup arasındaki farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Periostinin immünohistokimyasal olarak, hepatik ekspresyonunun ve lokalizasyonunun analizinin, periostinin biliyer atrezi patogeneğinde oynadığı rol için ek bilgi sağlayacağını belirtmişlerdir. Biliyer atrezi hastalarında serum Periostin düzeylerinin yüksekliğinin, muhtemel olarak, Periostin üretiminin artmasından ya da dolaşımdaki Periostinin klirensinin azalmasından ya da her ikisinin birlikte olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (129).



6.SONUÇ

PKa ve BPH tanısında invaziv olmayan yöntemlerin kullanılması için yoğun çalışmalar yapılmakta olup bu çalışmamızda serum Periostin düzeyinin tanıda kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda BPH ve PKa grupları arasında serum Periostin, yaş, prostat volümü, PSAD değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Serum Periostin düzeylerinin BPH grubunda PKa grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte PKa ve BPH hastalarının tanısında serum Periostin düzeylerinin kullanılabilirliği için çok merkezli, fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar yapılarak bir cut-off değeri belirlenmesi ve buna göre değerlendirme yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Hasta sayısının düşük olması, hasta gruplarının komorbiditesinin yetersiz olması, ELISA yöntemiyle ilgili standardize edilemeyen durumlar bu çalışmanın kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

ÖZET

Kaya, O. Benign Prostat Hiperplazisi ve Prostat Kanseri olan Hastalarda Serum Periostin düzeylerinin karşılaştırılması. S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016.

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserlerdendir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) alt üriner sistem yakınmalarının en sık nedenidir. Prostat kanseri taramasında yaygın olarak Prostat spesifik antijen (PSA) kullanılmaktadır. Benign Prostat Hiperplazisi ile Prostat kanseri ayırımında altın standart yöntem trans rektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsidir. Serum (PSA) değeri ve ürolojik muayene bulgularına göre riskli olanlara biyopsi yapılmaktadır. Biyopsi sonuçlarına göre yalnız %20-40 hasta Prostat kanseri tanısı almaktadır. Bu çalışmada gereksiz biyopsi yapılmasını azaltmak için serum Periostin düzeylerinin prostat kanseri tanısında kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Kontrol, Benign Prostat Hiperplazi ve Prostat kanseri gruplarının hasta sayıları sırasıyla; 54, 56, 51 olarak belirlenmiştir. Tüm gruplarda serum total PSA, serum serbest PSA ve serum Periostin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca % serbest PSA, PSA dansitesi, prostat volümü ve prostat kanseri olan hastaların Gleason skoru değerlendirilmiştir. Serum Periostin düzeyi BPH grubunda Prostat kanseri grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin prostat büyümesinde etkin olan, fibroblast artışına neden olan ve aynı zamanda Periostin üretimini düzenleyen TGF- β 'ya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Serum Periostin düzeyinin daha geniş hasta gruplarında, standardize edilmiş ticari kitler kullanılarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat, kanser, BPH, periostin, PSA

ABSTRACT

Kaya O. Comparisons of serum periostin levels in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. S.B. Ankara Numune Research and Training Hospital Clinic of Biochemistry, Dissertation, Ankara, 2016.

Prostate cancer is the one of the most frequent type of cancers in males. Benign Prostate Hyperplasia is the mostly seen complaint of lower urinary tract. Prostate specific antigen (PSA) is widely used in prostate cancer screening. Trans rectal ultrasound (TRUS) guided biopsy is the gold standard method for differentiating Benign Prostate Hyperplasia (BPH) and Prostate cancer. Biopsy is performed in patients by evaluating risks with serum PSA value and urological examination findings. According to the results of the biopsies, only 20-40% of patients were diagnosed as prostate cancer. In this study, availability of serum periostin levels to diagnose of prostate cancer for the reason of decreasing the frequency of unnecessary biopsies is aimed. Number of patients in Control, Benign Prostate Hyperplasia and Prostat cancer are 54,56,51; respectively. Serum total PSA, serum free PSA and serum Periostin levels were measured in every study group. Moreover, % free PSA, PSA density, prostate volume and gleason scores in patients with prostate cancer were also evaluated. Serum periostin levels of BPH group had significantly higher than prostate cancer group. It is thought that, this elevation is due to TGF-B, which has the role of prostate enlargement, causes fibroblast and organizes periostin productions. It is concluded that, serum periostin levels should evaluated in larger populations via standardized-commercial kits.

Key words: Prostate, cancer, BPH, periostin, PSA

7.KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
2. Mottert N, Bellmunt J, Briers E, van der Bergh RCN, Molla B, van Casteren NJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. 2013;9-156. Available at: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
3. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. The Journal of urology. 2008 May;179(5):1746-50; discussion 50.
4. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2014 Apr;71(7):1279-88.
5. Kudo Y, Siriwardena BS, Hatano H, Ogawa I, Takata T. Periostin: novel diagnostic and therapeutic target for cancer. Histol Histopathol. 2007 Oct;22(10):1167-74.
6. Nuzzo PV, Buzzatti G, Ricci F, Rubagotti A, Argellati F, Zinoli L, et al. Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer? Clinical genitourinary cancer. 2014 Oct;12(5):301-11.
7. Gray H, editor. Anatomy of the Human Body. 20th edition ed. Philadelphia2000.
8. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
9. YAMAN O, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10.baskı ed2014.
10. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16
11. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. The Journal of urology. 1992 May;147(5):1293-7.

12. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. The New England journal of medicine. 1992 Oct 22;327(17):1185-91.
13. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. The Journal of urology. 1984 Sep;132(3):474-9.
14. Gu FL, Xia TL, Kong XT. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology. 1994 Nov;44(5):688-91.
15. JK P. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. . Current Bladder Dysfunction Reports. 2010:212-8.
16. Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, Erkan I, Ozen H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2003 Jul;10(7):364-70.
17. Müezzinoğlu T LM, Gümüş B, Büyüksu C. . Manisa ili Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı; topluma dayalı çalışma. Türk Üroloji Dergisi. 2000;26(3):332.
18. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. Experimental gerontology. 2005 Mar;40(3):121-8.
19. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. The Journal of urology. 2009 Oct;182(4):1458-62.
20. Liu L, Li Q, Han P, Li X, Zeng H, Zhu Y, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2009 Aug;74(2):340-4.
21. Irer B, Toyulu A, Aslan G, Celebi I, Yorukoglu K, Atabey N. Increased expression of NKX3.1 in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2009 May;73(5):1140-4.

22. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology*. 2004 Jan;15(1):93-9.
23. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia. Hormonal treatment. *The Urologic clinics of North America*. 1995 May;22(2):387-400.
24. Isaacs JT. Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2008 Jun 15;68(9):1025-34.
25. Peters CA, Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 1987 Sep 3;317(10):599-604.
26. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annual review of biochemistry*. 1994;63:25-61.
27. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *The Journal of clinical investigation*. 1993 Aug;92(2):903-10.
28. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, Guileyardo JM, McConnell JD, Russell DW. Cell type specific expression of steroid 5 alpha-reductase 2. *The Journal of urology*. 1994 Aug;152(2 Pt 1):438-42.
29. Donjacour AA, Thomson AA, Cunha GR. FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. *Developmental biology*. 2003 Sep 1;261(1):39-54.
30. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *The Urologic clinics of North America*. 1990 Aug;17(3):477-86.
31. Akdaş A, Çam H, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. *Temel Üroloji*. Anafarta K ve ark: Editörler. 1998; 833-853. . 1998:833-53.
32. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Medical care*. 1995 Apr;33(4 Suppl):AS145-55.
33. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American

Urological Association. The Journal of urology. 1992 Nov;148(5):1558-63; discussion 64.

34. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.

35. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.

36. American Cancer Society. 2015. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/index>.

37. Divrik RT. Prostat kanserinin etiyolojisi, epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Üroonkoloji Kitabı. 2007;1:523-48.

38. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. The Lancet Oncology. 2013 Nov;14(12):1165-74.

39. Jani AB, Johnstone PA, Liao SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. American journal of clinical oncology. 2008 Aug;31(4):375-8.

40. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Mar 20;27(9):1502-16.

41. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World journal of urology. 2012 Apr;30(2):143-8.

42. Klein EA. Identification of a Novel Retrovirus in prostate cancer. American Urological Association News 2006; 11:5. .

43. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). Jama. 2009 Jan 7;301(1):39-51.

44. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):269-76.
45. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013 Feb;36(2):132-9.
46. Sooriakumaran P, Tewari A. Words of wisdom. Re: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. *European urology*. 2010 Sep;58(3):465-6.
47. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 17;349(3):215-24.
48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
49. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974 Jan;111(1):58-64.
50. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS letters*. 1987 Apr 20;214(2):317-22.
51. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer research*. 1997 Aug 1;57(15):3111-4.
52. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology*. 1997 Jun;49(6):857-62.
53. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Jan 15;21(2):383-91.
54. Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, Quadri SF, Bremner FW, Nemchausky BA, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between

prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology*. 1995 Jul;46(1):45-53.

55. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *The Urologic clinics of North America*. 1997 May;24(2):275-82.

56. Vieira JG, Nishida SK, Pereira AB, Arraes RF, Verreschi IT. Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994 May;78(5):1185-7.

57. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993 Aug 18;270(7):860-4.

58. Fowler JE, Jr., Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1175-8.

59. Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CY. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002 Mar;11(3):305-9.

60. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996 Apr;47(4):511-6.

61. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *The Journal of urology*. 1992 Jul;148(1):83-6.

62. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levyi Z, Cypele H, Siegel YI, Faitelovich S, et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *The Journal of urology*. 2000 Nov;164(5):1546-9.

63. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *The Urologic clinics of North America*. 1993 Nov;20(4):627-36.

64. Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EP. Molecular characterization of prostate-specific antigen messenger RNA expressed in breast tumors. *Cancer research*. 1994 Dec 15;54(24):6344-7.
65. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):54-8.
66. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal*. 1995;9(2):123-8.
67. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: purification and characterization. *The Journal of urology*. 1997 Jun;157(6):2166-70.
68. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol*. 2009 Sep-Oct;35(5):521-9; discussion 30-2.
69. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993 Jul;150(1):100-5.
70. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998 May 20;279(19):1542-7.
71. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer research*. 2001 Feb 1;61(3):957-62.
72. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Lamb DJ, Mikolajczyk SD, Linton HJ, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology*. 2004 May;63(5):905-10; discussion 10-1.
73. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology*. 2003 Feb;61(2):274-6.
74. Marks SH. Prostate-specific antigen testing. An essential guide to its use and meaning. *Advance for nurse practitioners*. 2001 Apr;9(4):38-9, 43-4.

75. Giri A, Edwards TL, Motley SS, Byerly SH, Fowke JH. Genetic Determinants of Metabolism and Benign Prostate Enlargement: Associations with Prostate Volume. *PloS one*. 2015;10(7):e0132028.
76. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*. 1999 Nov;54(5):846-52.
77. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, Cronin AM, O'Brien MF, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. *European urology*. 2009 Nov;56(5):753-60.
78. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Nov 1;98(21):1521-7.
79. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999 May 5;281(17):1591-7.
80. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Sep;42(3):276-82.
81. Clements JA. The glandular kallikrein family of enzymes: tissue-specific expression and hormonal regulation. *Endocrine reviews*. 1989 Nov;10(4):393-419.
82. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocrine reviews*. 2001 Apr;22(2):184-204.
83. Becker C, Piironen T, Pettersson K, Bjork T, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Discrimination of men with prostate cancer from those with benign disease by measurements of human glandular kallikrein 2 (HK2) in serum. *The Journal of urology*. 2000 Jan;163(1):311-6.
84. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data

from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. BMC medicine.2008;6:19.

85. Elgamal AA, Holmes EH, Su SL, Tino WT, Simmons SJ, Peterson M, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA): current benefits and future value. Seminars in surgical oncology.2000 Jan-Feb;18(1):10-6.

86. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Moller P, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. Human pathology. 2007 May;38(5):696-701.

87. Steuber T, Vickers A, Haese A, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al. Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostate cancer biopsy. International journal of cancer Journal international du cancer.2007 Apr 1;120(7):1499-504.

88. Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EY, Coffey DS. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate. Cancer research. 1991 Dec 15;51(24):6514-20.

89. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. The Journal of urology. 2008 Nov;180(5):1975-8; discussion 8-9.

90. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem. 2006 Jun;52(6):1089-95.

91. Svatek RS, Karam JA, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, Slawin KM, Shariat SF. Preoperative plasma endoglin levels predict biochemical progression after radical prostatectomy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008 Jun 1;14(11):3362-6.

92. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsuura M, Ozawa H, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1999 Jul;14(7):1239-49.

93. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *The Biochemical journal*. 1993 Aug 15;294 (Pt 1):271-8.
94. Hoersch D, Bolourchian F, Otto H, Heyn MP, Bogomolni RA. Dynamics of light-induced activation in the PAS domain proteins LOV2 and PYP probed by time-resolved tryptophan fluorescence. *Biochemistry*. 2010 Dec 28;49(51):10811-7.
95. Coutu DL, Wu JH, Monette A, Rivard GE, Blostein MD, Galipeau J. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. *The Journal of biological chemistry*. 2008 Jun 27;283(26):17991-8001.
96. Norris RA, Moreno-Rodriguez R, Hoffman S, Markwald RR. The many facets of the matricellular protein periostin during cardiac development, remodeling, and pathophysiology. *Journal of cell communication and signaling*. 2009 Dec;3(3-4):275-86.
97. Zhu S, Barbe MF, Amin N, Rani S, Popoff SN, Safadi FF, et al. Immunolocalization of Periostin-like factor and Periostin during embryogenesis. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2008 Apr;56(4):329-45.
98. Norris RA, Damon B, Mironov V, Kasyanov V, Ramamurthi A, Moreno-Rodriguez R, et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. *Journal of cellular biochemistry*. 2007 Jun 1;101(3):695-711.
99. Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, Wang J, Rogers R, Lindsley A, et al. Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart. *Circulation research*. 2008 Apr 11;102(7):752-60.
100. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Sep 1;180(5):388-95.
101. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4

- and IL-13 signals. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Jul;118(1):98-104.
102. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, Cochrane E, Jimenez N, Debley JS. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012 Apr;129(4):990-7 e6.
 103. Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009 Jul;66(14):2219-30.
 104. Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2011 Nov;459(5):465-75.
 105. Bao S, Ouyang G, Bai X, Huang Z, Ma C, Liu M, et al. Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer cell*. 2004 Apr;5(4):329-39.
 106. Shao R, Bao S, Bai X, Blanchette C, Anderson RM, Dang T, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression. *Molecular and cellular biology*. 2004 May;24(9):3992-4003.
 107. Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2005 Jan-Mar;9(1):59-71.
 108. Ratajczak-Wielgomas K, Dziegiel P. The role of periostin in neoplastic processes. *Folia histochemica et cytobiologica / Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society*. 2015;53(2):120-32.
 109. Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. 2012 Jan 5;481(7379):85-9.
 110. Tai IT, Dai M, Chen LB. Periostin induction in tumor cell line explants and inhibition of in vitro cell growth by anti-periostin antibodies. *Carcinogenesis*. 2005 May;26(5):908-15.
 111. Nuzzo PV, Rubagotti A, Zinoli L, Ricci F, Salvi S, Boccardo S, et al. Prognostic value of stromal and epithelial periostin expression in human prostate

cancer: correlation with clinical pathological features and the risk of biochemical relapse or death. *BMC cancer*. 2012;12:625.

112. Tsunoda T, Furusato B, Takashima Y, Ravulapalli S, Dobi A, Srivastava S, et al. The increased expression of periostin during early stages of prostate cancer and advanced stages of cancer stroma. *The Prostate*. 2009 Sep 15;69(13):1398-403.

113. Tischler V, Fritzsche FR, Wild PJ, Stephan C, Seifert HH, Riener MO, et al. Periostin is up-regulated in high grade and high stage prostate cancer. *BMC cancer*. 2010;10:273.

114. Xu YM, Liu HZ. [Related biomarkers in the diagnosis of prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015 Oct;21(10):937-40.

115. Sarver AE, Li L, Kartha RV, Subramanian S. microRNAs in the Malignant Transformation Process. *Adv Exp Med Biol*. 2015;889:1-21.

116. Ouyang G, Liu M, Ruan K, Song G, Mao Y, Bao S. Upregulated expression of periostin by hypoxia in non-small-cell lung cancer cells promotes cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer letters*. 2009 Aug 28;281(2):213-9.

117. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. 2008. Available <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html>

118. Bermejo P, Vivo A, Tarraga PJ, Rodriguez-Montes JA. Development of Interpretable Predictive Models for BPH and Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:15-24.

119. Maeda H, Arai Y, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Maekawa S. Value of the free to total prostate specific antigen ratio and prostate specific antigen density for detecting prostate cancer in Japanese patients. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1998 Jul;5(4):343-8.

120. Capoun O, Soukup V, Kalousova M, Sobotka R, Pesl M, Zima T, et al. Diagnostic Importance of Selected Protein Serum Markers in the Primary Diagnostics of Prostate Cancer. *Urologia internationalis*. 2015 Dec;95(4):429-35.

121. Tian Y, Choi CH, Li QK, Rahmatpanah FB, Chen X, Kim SR, et al. Overexpression of periostin in stroma positively associated with aggressive prostate cancer. *PloS one*. 2015;10(3):e0121502.

122. Hong L, Sun H, Lv X, Yang D, Zhang J, Shi Y. Expression of periostin in the serum of NSCLC and its function on proliferation and migration of human lung adenocarcinoma cell line (A549) in vitro. *Molecular biology reports*. 2010 Jun;37(5):2285-93.
123. Sasaki H, Dai M, Auclair D, Kaji M, Fukai I, Kiriya M, et al. Serum level of the periostin, a homologue of an insect cell adhesion molecule, in thymoma patients. *Cancer letters*. 2001 Oct 22;172(1):37-42.
124. Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, et al. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncology reports*. 2011 May;25(5):1211-6.
125. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors*. 1993;8(1):1-9.
126. 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. *The Prostate*. 1993;22(3):183-97.
127. Begun FP, Story MT, Hopp KA, Shapiro E, Lawson RK. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *The Journal of urology*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):839-43.
128. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Aug;132(2):305-12 e3.
129. Honsawek S, Udomsinprasert W, Vejchapipat P, Chongsrisawat V, Phavichitr N, Poovorawan Y. Elevated serum periostin is associated with liver stiffness and clinical outcome in biliary atresia. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2015 Mar;20(2):157-61.

EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	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 Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 466/2015 Tarih: 08.04.2015 Yukarıda bilgileri verilen Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nden Doç. Dr. Turan Turhan sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Oğuzhan Kaya'nın tez çalışması olan "Prostat kanseri (PKa) ve benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda serum periosin düzeylerinin karşılaştırılması" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H. Bodur</i>
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Barun</i>
Prof. Dr. Adil ERYILMAZ	Kulak Burun Boğaz	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Eryılmaz</i>
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Belen</i>
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>A. Özkara</i>
Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kulaçoğlu</i>
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	<i>A. Tuncel</i>
Doç. Dr. Betül BOZKURT	Genel Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Bozkurt</i>
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Uncu</i>
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>I. Karabulut</i>
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Kanyılmaz</i>
Dr. Ecz. Dilek ATABEY	Eczacılık	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Atabey</i>
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Özbek</i>
Selma Kobal	İş İdaresi	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kobal</i>

*:Toplantıda Bulunma