



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİNİN TANISINDA NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE PLATELET
LENFOSİT ORANININ ÖNEMİ**

Dr. Salih Rahman CEYLAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİNİN TANISINDA NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE PLATELET
LENFOSİT ORANININ ÖNEMİ**

Dr. Salih Rahman CEYLAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat Embriyolojisi	2
2.2. Prostat Anatomisi	3
2.3. Prostat Bezi Histolojisi	5
2.4. Prostatın Vasküler Yapısı	6
2.5. Prostat Bezi Salgısı ve Fizyolojisi	7
2.6. Prostat Bezi Hastalıkları	10
2.6.1. Benign Prostat Hiperplazisi	10
2.6.2. Prostatitler	12
2.6.3. Prostat Kanseri	15
2.6.3.1.Epidemiyoloji	15
2.6.3.2.Etyoloji	15
2.6.3.3. Prostat Kanseri Patogeneğinde İnflamasyon ve Enfeksiyonun Rolü	20
2.6.3.4. Prostat Kanseri Tanı	22
2.6.3.5. Prostat Kanseri Evreleme	25
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. İstatistiksel Analiz	29
4.BULGULAR	30

5. TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	38



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresinin son zamanlarına yaklaştığım bu günlerde çalışmak her ne kadar heyecan ve mutluluk verici olsa da son anlara yaklaştıkça hüznün de bu duygular arasında yerini aldı. Mensubu olduğum GOP Üroloji ailesinden ayrılacak olmak gerçekten üzücü.

Uzmalık eğitimimim en başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana her konuda destek olan bölüm başkanım sayın

Prof.Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ hocama;

Tez yazma aşamasında odasına ne zaman gitsem beni büyük bir kibarlıkla karşılayan ve bana en iyi şekilde yardımcı olan tez danışman hocam sayın

Prof.Dr. Fikret ERDEMİR hocama;

Uzmanlık eğitimimin her döneminde bilimsel birikimlerini ve desteklerini esirgemeyen, sayın
Başhekimim

Prof.Dr. Nihat ULUOCAK hocama;

Bana önce iyi insan sonra iyi hekim olmayı öğreten ve üstümde çok emeği olan sayın

Doç.Dr.Doğan ATILGAN hocama;

Asisteliğimin ilk yıllarında bana yol gösterici olup uzman olduktan sonra kliniğimizin hocası
olan değerli ağabeyim Dr.Öğr.Üyesi Engin KÖLÜKÇÜ hocama;

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen tüm GOP Üroloji
Anabilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma ve değerli personellerimize;

Karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda yer alarak beni her daim destekleyen, sonsuz özveri
ve fedakarlık gösteren, tezimin büyük kısmında katkılarıyla yanımda olan biricik eşim

Uzm.Dr. Elif Erdoğan CEYLAN'a;

Hayatımın her basamağında sevgisini hissettiğim ve hayatımın en anlamlı kazanımı olan
biricik kızım Zeynep Ece'ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

İster hekim olsun ister başka bir meslekten, bir insanın yetişmesinde en büyük rol şüphesiz ki
aileye düşmektedir. Sadece öğretim hayatı ile sınırlı kalmayıp, hayatımın tüm zor günlerimde
yanımda olarak destek veren aileme teşekkür eder, başta kendi anne ve babamın olmak
üzere bütün anne-babaların ellerinden öperim.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Uluslararası Prostat Skorlama Sistemi (IPSS).....	11
Tablo 2.	Prostatit sınıflama sistemi.....	14
Tablo 3.	Yaşa Bağlı PSA Değeri Aralığı.....	23
Tablo 4.	PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma.....	24
Tablo 5.	Gleason Skor ve Gleason Grade Grup İlişkisi.....	25
Tablo 6.	Prostat kanserinde TNM evreleme sistemi.....	27
Tablo 7.	PCa tanısı alan hastaların Gleason Grubuna göre dağılımı.....	31
Tablo 8.	Grup 2'de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 9.	Grup 3'de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 10.	Grup 4'de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prostat embriyolojisi	3
Şekil 2. Prostat Bezinin Zonal Anatomisi.....	4
Şekil 3. Prostat Bezi Histolojisi.....	6
Şekil 4. Prostatın arteryel beslenmesi	7
Şekil 5. Hipotalamus-hipofiz-gonad Aksı.....	8
Şekil 6. Güncel Gleason Derecelendirme Sistemi.....	26
Şekil 7. Patolojik Değerlendirmeye Göre Tanı Grafiği.....	30

KISALTMA LİSTESİ

PSA	: Prostat spesifik antijen
PCa	: Prostat kanseri
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
PLR	: Platelet lenfosit oranı
DHT	: Dihidrotestosteron
BPH	: Benign prostat hipertrofisi
PAP	: Prostatik asit fosfataz
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
PSCA	: Prostat kök hücre antijeni
PSP-94	: Prostat spesifik protein 94
PCI	: Protein C inhibitörü
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
LH	: Luteinleştirici Hormon
AR	: Androjen reseptörü
AREs	: Androjen cevap elementleri
ER	: Östrojen reseptörü
ILGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörleri
EGF	: Epidermal büyüme faktörleri
TGF-α/β	: Transforme edici büyüme faktörü alfa / beta

IPSS	: Uluslararası Prostat Skorlama Sistemi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TUR-P	: Trans üretral prostat rezeksiyonu
TUEV	: Transüretral prostat elektrovaporizasyonu
TUIP	: Transüretral prostat insizyonu
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
HPC1	: Herediter prostat kanser 1
TNF-α	: Tümör Nekroz faktörü alfa
CYBE	: Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
PİA	: Proliferatif inflamatuvar atrofi
PIN	: Prostatik intraepitel neoplazi
CRP	: C reaktif protein
PRM	: Parmakla rektal muayene
Mp- MRG	: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu
ROS	: Reaktif oksijen deriveleri
RNS	: Reaktif nitrojen deriveleri
HPV	: Human papilloma virüs
KİOMK	: Kasa invaze olmayan mesane kanseri
KDPC	: Kastrasyona dirençli prostat kanseri

ÖZET

Prostat Kanseri Tanısında Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Platelet-Lenfosit Oranının Önemi

Amaç: Prostat kanseri (PCa) dünyada ve ülkemizde erkeklerde görülen solid organ malignitelerin başında gelmektedir. PCa etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. İnflamatuar sürecin PCa etyolojisindeki rolü genel olarak kabul edilmekte ama patogenezi tartışılmaktadır. Bu enflamasyon-kanser süreci ile ilgili birçok araştırma yapılmakla birlikte son zamanlarda onkolojik literatürde popülerite kazanan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) ile ilgili sonuçlar dikkat çekmektedir. Biz de bu tez çalışmamızda PCa şüphesi ile kliniğimizde transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan hastalarda NLR' nin ve PLR'nin PCa ile olan ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2015 ocak – 2020 ocak tarihleri arasında, Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği veya rektal muayenede şüpheli bulgu nedeniyle TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan hastalar işlem öncesi PSA değerlerine göre 4 ng/ml altı (Grup 1), 4-10 ng/ml arası (Grup 2), 10-20 ng/ml arası (Grup 3), 20 ng/ml ve üzeri (Grup 4) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu gruplardaki NLR'nin PCa ve Prostatit ile olan ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza grup 1'de 39 (%4.4), grup 2'de 561 (%63.9), Grup 3'te 169 (%19.2), ve Grup 4'te 109 (%12.4) hasta olmak üzere toplam 878 hasta dahil edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş $64,68 \pm 7,26$ yıl olarak bulundu. Çalışmadaki hastaları patolojik tanıya göre sınıflandırdığımızda 878 hastanın patoloji sonuçlarının 530'unun (%60.4) BPH, 234'ünün (%26,7) PCa ve 114'ünün (%13.0) ise prostatit olarak raporlandığı görüldü. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde Grup 1'deki hastaların BPH, PCa ve prostatit alt gruplarında NLR ve PLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Öte yandan Grup 2'de PSA dansitesi, NLR ve PLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup 3'te PLR'de anlamlı bir ilişki bulunamazken, NLR'de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Grup 4'te ise NLR PCa'da $3,24 \pm 1,82$, Prostatitte $3,35 \pm 0,81$, BPH'da $2,57 \pm 1,26$ olarak izlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda NLR'nin prostat kanseri tanısındaki rolü araştırılmıştır. NLR'nin PCa tanısı alan hastalarda; PSA dansitesi, Gleason skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu ve özellikle PSA seviyesi 4-10 ng/ ml arasında olan hastalarda PCa tanısında PSA dansitesi ile birlikte kullanıldığında prediktif değerinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, çalışmamızda NLR'nin PSA düzeyi 4ng/ml'den yüksek olan hastalarda prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir, ancak daha düşük PSA düzeylerinde saptanan tümörlerde prognoz tahmini için yetersiz kaldığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri tanısı, Prostat biyopsisi, Nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT

Importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Prostate Cancer

Objective: Prostate cancer (PCa) is one of the solid organ malignancies most seen in men in the world and in our country. Genetic and environmental factors have a role in the etiopathogenesis of PCa. The role of the inflammatory process is generally accepted in the etiology of PCa, but its pathogenesis is discussed. Although there are many studies on this inflammation and cancer process. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR), which have gained popularity in the oncological literature recently. In this thesis, we investigated the relationship of NLR and PLR with PCa in patients who underwent transrectal ultrasonography (TRUS) guided prostate biopsy in our clinic with suspicion of PCa.

Material and Method: Between January 2015 and January 2020, 878 patients undergone TRUS guided prostate biopsy in our research clinic were included in the study. It was divided into four groups according to Prostate Specific Antigen (PSA) levels: below 4 ng / ml (Group 1) , 4-10 ng / ml (Group 2), 10-20 ng / ml (Group 3), above 20 ng / ml (Group 4). The relationship of NLR in these groups with PCa and Prostatitis was examined.

Results: A total of 878 patients, 39 (4.4%) in group 1, 561 (63.9%) in group 2, 169 (19.2%) in group 3, and 109 (12.4%) in group 4 were included in our study. When all patients were evaluated, the mean age was found to be 64.68 ± 7.26 years. When we classified the patients in the study according to the pathological diagnosis, it was seen that 530 (60.4%) of 878 patients were reported as BPH, 234 (26.7%) as PCa and 114 (13.0%) as prostatitis. When these results were evaluated, no significant relationship was found between NLR and PLR in BPH, PCa and prostatitis subgroups of Group 1 patients. On the other hand, a statistically significant difference was found between PSA density, NLR and PLR in Group 2 ($p < 0.05$). While there was no significant relationship in PLR in Group 3, a statistically significant relationship was found in NLR. In Group 4, NLR was observed as 3.24 ± 1.82 in PCa, 3.35 ± 0.81 in Prostatitis and 2.57 ± 1.26 in BPH.

Conclusion: In our study, the role of NLR in the diagnosis of prostate cancer was investigated in patients who underwent TRUS-guided prostate biopsy. There was a statistically significant relationship between NLR, PSA density and gleason score in patients diagnosed with PCa. It was concluded that the predictive value of NLR was high when used with PSA density in the diagnosis of PCa in patients with a PSA level of 4-10 ng / ml. In addition, in our study, NLR has been shown to be a prognostic factor in patients with a PSA level higher than 4ng / ml, but it was found to be insufficient for predicting prognosis in tumors detected at an early stage.

Key words: Diagnosis of prostate cancer, Prostate biopsy, Neutrophil / lymphocyte ratio

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid organ tümörlerinden ikincisidir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserinden sonra 3. sırayı almaktadır. Yaşam süresi beklentisinin yükselmesiyle insidansı gittikçe artmaktadır. Buna Göre 2005-2015 yılları arasında prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı %66 oranında artmıştır (1).

Erken tanı konularak mortalite ve morbiditesini azaltmak amaçlı herhangi bir risk faktörü olmasa dahi 50 yaşını geçmiş tüm erkekler prostat kanseri açısından taranmalıdır. Bu da prostat kanseri tarama, tanı ve takip yöntemi olarak yeni teknikler aranmasına neden olmaktadır (2).

Tarama amacıyla invaziv olmaması, ucuz olması gibi avantajları ile birlikte hematolojik bir parametre olan prostat spesifik antijen (PSA) kullanılmaktadır (3). PSA 19. kromozomda bulunan genler tarafından ekprese edilen 237 aminoasit içeren kallikrein gen ailesinin üyesi bir proteazdır. PSA'nın temel fonksiyonu seminal sıvıda proteolizisi sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir. Ancak PSA tümöre değil organa özgü bir parametredir. Yani prostat dokusundan gelişen tümör nedeniyle salgılanabildiği gibi prostat dokusundan da prostat masajı, sistoskopi, prostatit gibi nedenlerle salgılanabilmektedir. Bu yüzden tümöre spesifik yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Güncel çalışmalar bize göstermektedir ki enfeksiyon ve enflamasyon malign durumlara neden olmakta ya da malign durum sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Prostat dokusunda enflamasyonun prostat kanseri (PCa) riskini 5,2 kata kadar arttıracak bililmektedir. Hala patofizyolojisi tam olarak kanıtlanamamış olsa da enflamasyon belirteçlerinin birçok kanserin tanı ve prognozunda kullanılabilirliği tartışılmaktadır. Oluşan hücre düzeyindeki strese lökositler nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş şeklinde tepki verdiğiinden bu ikisinin birbirine oranı inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (4). Son zamanlarda özellikle progresyon ve sağkalım süresini öngörmek amaçlı lenfosit sayısından faydalanılmıştır. Başta kolorektal kanserler olmak üzere meme, mide, tiroid gibi birçok solid organ malignitelerinde nötrofil/lenfosit oranının önemi araştırılmıştır. Lenfosit sayısının düşüklüğü malignitenin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (5). Bu yöntemin hem ucuz olması hem de kolay ulaşılabilir olması nedeniyle kullanım avantajları çoktur.

Nötrofil-lenfosit oranının (NLR) kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda, gasrtoözefagial reflü, iskemik inme ve akut apandisit gibi hastalıklarda prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Bunun yanında kolorektal kanser prognozunu öngörmede anlamlı olduğu gösterilmiş ve meme, tiroid, over gibi kanser türleri için de çalışmalar yapılmıştır (7,8). Prostat kanseri ile NLR ilişkisini açıklayan sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır.

Bu çalışmamızda enflamasyon belirteçlerinden olan nötrofil -lenfosit oranı (NLR) ve platelet – lenfosit oranının (PLR) prostat kanseri tanısında ve prognozunda anlamlı bir önemi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

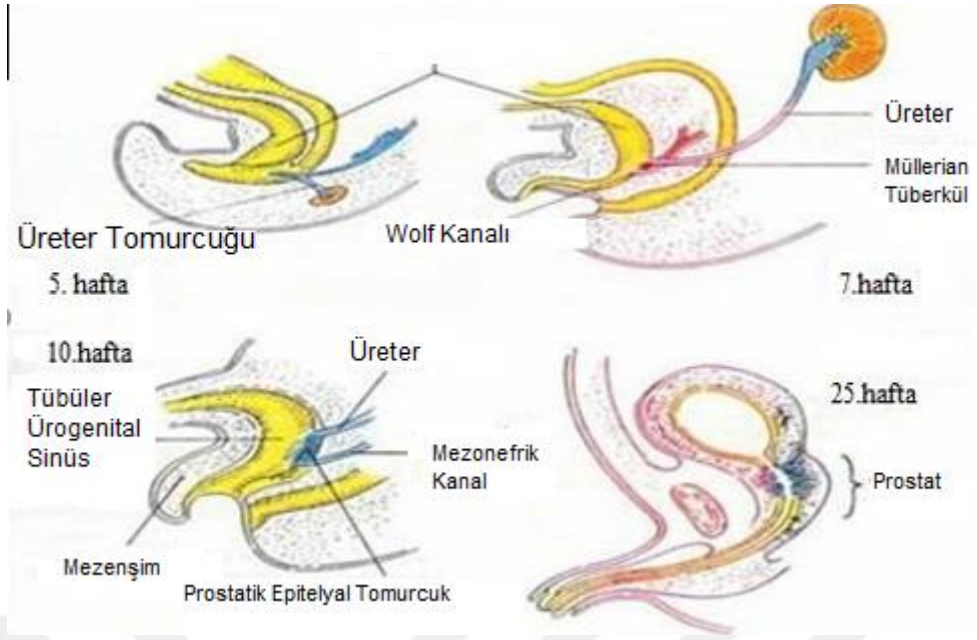
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi

Embriyolojik dönemin 11. haftasında gelişmeye başlayan prostat bezi, bu gelişimini prostatik üretra epitelinin invajinasyonları ve basit tübüler oluşum ile sağlar. Bu tübüller 5 farklı grup halinde gelişimlerine devam ederken yaklaşık 16.haftada bu gelişim tamamlanmış olur. Farklılaşmayı sağlayan alttaki özelleşmiş mezenkimdir. Bu tübüler oluşumlar mezenkimal hücrelerle birleşebilmek için dallanırlar ve bu dallanmalardan glandüler yapılar oluşur. Dallanan tübüller ürogenital sinüs etrafındaki mezenkimal hücrelerle birleşirler. Bu birleşim ile mezenkimal hücreler farklılaşmaya devam eder ve prostatik kapsülü oluştururlar (8,9).

Musküler stromanın gelişimi 22. haftada kısmen tamamlanmıştır. 5 epitelyal tomurcuk sayesinde prostatın 5 farklı lobunun gelişimi sağlanmış olur. Gelişimlerine ayrı başlayan bu loblar daha sonra birleşirler ve aralarında septa bulunmaz. Ejekülatuar kanallar, verumontanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmı (santral zon) Wolf kanalından köken almaktadır (Şekil 1.) (10).

Prostat bezinin embriyolojik gelişimini başlatan fetal testislerden salınan androjenik hormonlardır. İntrauterin dönemde 12. haftada artışa geçmesi gelişimi tetikler. 5- α -redüktazenzimi etkisi ile testesterondan oluşan dihidrotestesteron (DHT) bu gelişimi sağlar. Bu yüzden 5- α -redüktaz enzimi yokluğunda prostat rudimenter halde kalır ve gelişemez (11).



Şekil 1. Prostat embriyolojisi (10)

2.2. Prostat Anatomisi

Prostat bezi kadınlardaki skene bezinin homoloğu olarak bilinir ve erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Normalde şekli ovoiddir ve 18-20 gr ağırlığındadır. Uzunluğu 4 cm, genişliği 3 cm ve derinliği 2 cm olan bir organdır. Mesanenin hemen alt komşuluğunda yer alır ve bu sınırı prostat bezinin tabanı oluşturur. Apeksi ise ürogenital diyafragma ulaşmaktadır ve üretral sfinkterle devam eder (12). Sekratuar bir gland olarak görev yapan prostat; prostatik gland boyunca seyreden prostatik üretrayı içerir ve salgılarını bu yolla salgılar (13,14).

Prostat; anterior, posterior ve 2 adet inferolateral olmak üzere 3 yüzden oluşmaktadır. Levator ani ile komşuluğunu inferolateral yüzler yaparken, simfizis pubis ile komşuluğunu anterior yüz yapmaktadır ve bu yüzde santorini pleksusu olarak bilinen zengin bir ven pleksusu yer almaktadır. Posterior yüz ise rektumun ampullası, seminal veziküller ve duktus deferens ampullası ile komşuluk yapmaktadır (14).

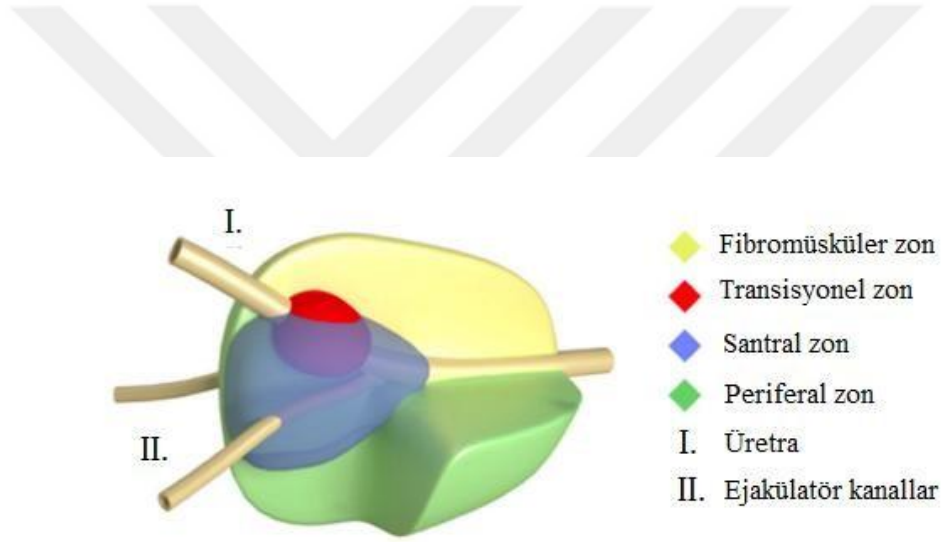
Prostat bezi etrafını saran kapsülü oluşturan fibröz bir dokuya sahiptir. Bu fibröz doku kollajen, elastin ve düz kas içermektedir. Prostatın tepesinde ve mesane ile komşuluğu olan tabanında gerçek bir kapsül yoktur. Tepesinde üretral sfinkterin, mesaneye komşu tabanda ise detrüsr kasının longitudinal lifleri yer almaktadır (12). McNeal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda prostatın glandüler ve non-glandüler kısımları aşağıda verilen farklı bölgelere ayrılmıştır (Şekil 2) (15,16).

Glandüler kısım

- Santral zon
- Periferik zon
- Transizyonel zon

Non-glandüler kısım

- Anterior fibromusküler stroma
- Preprostatik sfinkter



Şekil 2.Prostat Bezinin Zonal Anatomisi (15)

Transizyonel zon prostatın zonları arasında en küçük olanıdır. Yaşla ile artan hacmi benign prostat hiperplazisinin (BPH) nedenidir. Karsinomların ise yaklaşık %10-20 'si bu kısımdan gelişir (17,18).

Periferik zon, prostat bezinin glandüler yapısının büyük çoğunluğunu oluşturan, prostatı apikal, posterior ve lateral taraflarından saran kısımdır. Kronik prostatit ve prostat kanserinin tamamına yakını bu zondan kaynaklanmaktadır. Apekte kapsülün olmaması ve periferik zondan kaynaklı karsinomların sık olması nedeniyle evre atlamada bariyer oluşturmamaktadır. Kanalları prostatik üretraya verumontanumun distalinden açılır (17).

Santral zon ise periferik zon tarafından sarılan malign hastalıkların oluşumu açısından daha dirençli bir zondur (18). Ancak, santral zon ile periferik zon arasında bulunan psödokapsül nedeniyle periferik zondan kaynaklanan malignitelerin santral zona yayılımı mümkündür. Ayrıca seminal vezikül ve vas deferensler santral zondan prostata bağlanır ve bu bölgede kapsülü kesintiye uğratırlar. Bu da santral bölgenin anatomik açıdan zayıf olmasına neden olur (17).

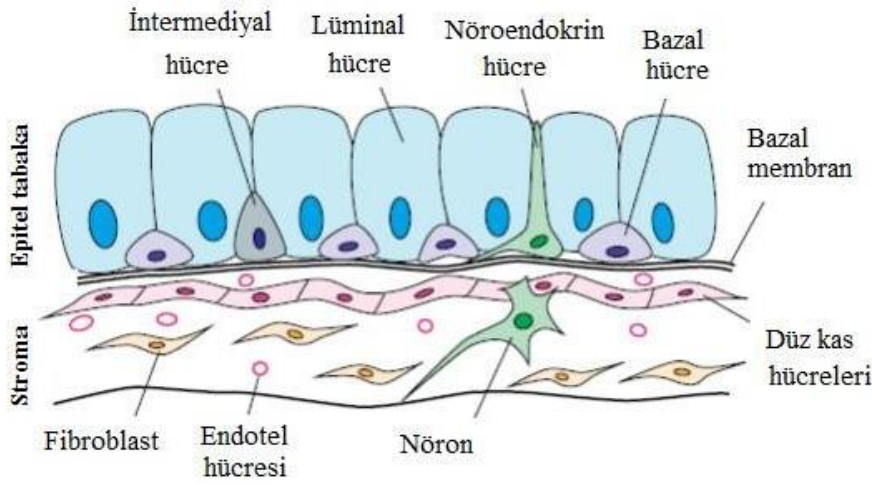
Anterior fibromüsküler stroma, detrüör kastan orjin alan, glandüler doku içermeyen ve anterior yüzü tamamıyla kaplayan konnektif doku kılıfıdır (16). Preprostatik sfinkter de glandüler doku içermeyen ve isminden de anlaşılacağı gibi bir sfinkter gibi prostatik üretrayı saran düz kas tabakasıdır. Retrograd ejakülasyonu önlemektedir (16).

2.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat bezi küboid ve kolumnar tip hücrelerden oluşan bir epitele sahiptir. Düşük proliferatif indeks gösteren sekretuar tip hücrelerdir (19). Yoğun miktarda granüller içerirler ve bazal membrana bağlı tabanlarından apekte lümene çıkıntı yaparlar (20).

Prostat bezinin epitelyal hücreleri 4 gruptan oluşmaktadır:

- Prostatik asiner (sekretuar) hücreler: Androjen reseptörü içeren hücrelerdir ve prostatik asit fosfataz (PAP) salgılarlar. Aynı zamanda prostat spesifik antijen (PSA) de bu hücrelerden salgılanır (21).
- Bazal hücreler: Bazal membran üzerinde bulunan, androjen reseptörü içermeyen hücrelerdir. Lokal regülatuar transmitterler salgılarlar (22).
- Transizyonel epitel: Salgılatıcı kanallarda ve üretrada bulunmaktadır.
- Endokrin-Parakrin hücreler: Fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamış olsa da birçok salgıları vardır. Bunlar somatostatin, bombesin, kalsitonin, seratonin olarak sayılabilir (Şekil 3) (23).



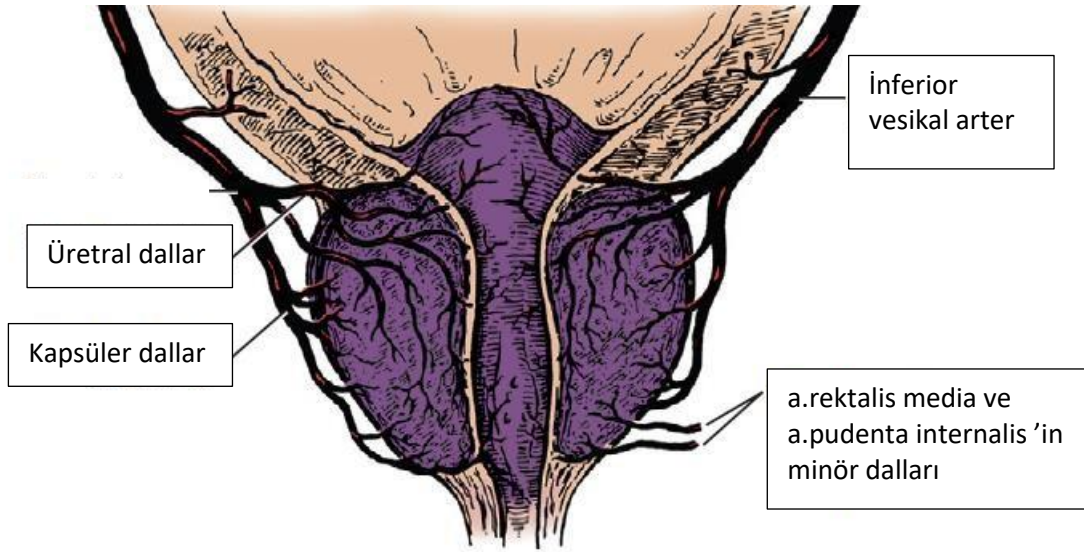
Şekil 3.Prostat Bezi Histolojisi (23)

2.4. Prostatın Vasküler Yapısı

Arteriyel beslenmesinden inferior vezikal arter sorumludur. Veziko-prostatik bileşke kısmına gelmeden hemen önce mesane boynunu ve prostatı kanlandırır. Üretral arterlere dallanır. Mesane boynuna doğru posterior dalı uzanır. Bu dallar üretra, periüretral bezler ve transizyonel zonu besler (Şekil 4) (24). İnferior vezikal arterden ayrılan kapsüler arterler küçük dallara ayrılır ve bu dallar anterior prostatik kapsülü besler. Bu dallar dik açılarla prostata girer ve glandüler dokuları besler. İnferior vezikal arter temel olarak nörovasküler demetleri besler. İnternal pudental arter ve arteria rektalis media'da prostatın arteriyel kanlanmasına katkı sağlarlar (12).

Venöz drenajını, periprostatik plexus yoluyla sağlar. Periprostatik plexus ise penisin dorsal veni ve internal iliak ven ile anastomoz yapar. Lenfatik drenajının büyük kısmı internal iliak ve obturator lenf nodlarına olmaktadır (12).

Prostata parasempatik ve sempatik sinir inervasyonu, pelvik plexustan kavernözal sinirler aracılığı ile olur. Kapsül ve stromanın kontraksiyonundan sempatik inervasyon sorumlu iken sekresyondan parasempatik uyarılar sorumludur. Prostattan çıkan afferent uyarılar pelvik plexuslar tarafından pelvik ve torakolumbar spinal merkezlere kadar taşınır (24).



Şekil 4. Prostat Bezinin Arteriyel Damarlanması (24)

2.5. Prostat Bezi Salgısı ve Fizyolojisi

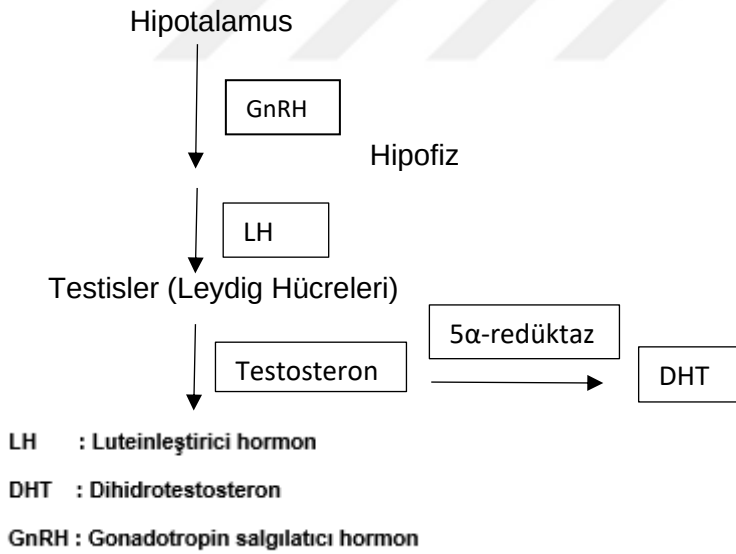
Prostat bezi ince yapılı, sütsü kıvamda, alkali pH'da, içerisinde birçok proteolitik enzim ve elektrolit içeren protein içeriği düşük bir salgı üretir. Alkali yapıda olması ile diğer ejakülat sıvılarını ve serviksin asidik ortamını nötralize ederek, spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini arttırdığı düşünülmektedir (25).

Seminal sıvının majör proteini PSA'dır ve proteaz yapıdadır. Temel görevi semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonudur (26).

Prostatik asit fosfataz prostat dokusunda yüksek düzeyde bulunan bir diğer enzimdir ve prostat dokusunda diğer dokulara oranla yaklaşık 200 kat daha fazla bulunur. Ejakülatta bulunan asit fosfatazında temel kaynağı prostattır. Başlıca işlevleri monofosfat esterlerini alkol ve inorganik fosfora hidrolize etmektir (27).

Prostat salgısında başka birçok bileşen bulunmaktadır. Bunlar arasında prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kök hücre antijeni (PSCA), prostat spesifik protein 94 (PSP-94), protein c inhibitörü (PCI), laktat dehidrogenaz, lösin aminopeptidaz, transferrin, immünglobülinler ve çinko- α 2 glikoprotein yer almaktadır (13).

Erkek üreme organlarının farklılaşmasında ve olgunlaşmasında androjenler görev alır. Androjenler steroid yapılı hormonlardır. Androjen sentezi hipotalamo-hipofizer aks ve gonadlar arasında olan yollar tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamustan pulsatil şekilde salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizi uyarak hipofizin bazofil hücrelerinden Luteinleştirici hormon (LH) salınımını indükler. LH ise testiste Leydig hücrelerini uyarak testesteron salınımını uyarır. 5α -redüktaz enzimi ile katalizlenerek testesteronun dihidrotestesterona (DHT) dönüşümü sağlanır. DHT, testesterondan daha güçlü bir form olarak işlev görmektedir (Şekil 1). 5α -redüktaz'ın iki formu bulunmaktadır. Tip I deride, karaciğerde ve saç dokusunda yoğunken; tip II genital organ derisinde ve prostat dokusunda bulunmaktadır. Testesteronun yalnızca %1-2 kadarı dolaşımda serbest halde bulunurken geri kalanı albümine ve seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlı taşınmaktadır (28).



Şekil 5. Hipotalamus-hipofiz-gonad Aksı

Androjen reseptörlerine (AR) 5 kat daha yüksek afinite ile bağlanan DHT, ısı-şok proteinlerinin AR' den ayrılmasını sağlar. Böylece dimerize form alan AR ler hücre çekirdeğine girerler ve burada androjen cevap elementlerine (AREs) bağlanırlar. AREs ler hedef genin promotor ve enhancer (güçlendirici) bölgelerinde bulunur. Bu birleşme hedef genin transkripsiyonunu gerçekleştirir. Tüm bu işlemler sonucunda PSA ve PAP'ın sentezi androjenler tarafından düzenlenmiş olmaktadır (29).

Östrojenlerde iki farklı yöntem ile prostat dokusu üzerinde etkili olmaktadır. Bunlardan birisi direk prostat dokusu üzerine olan etkisi iken diğeri dolaylı yoldan androjenler üzerine olan etkisi ile olmaktadır. Direkt etkisini prostat üzerindeki östrojen reseptörleri (ER) aracılığı ile sağlar. ER α ve ER β olmak üzere iki farklı östrojen reseptörü bulunmaktadır. ER α 'nın aktivasyonu proliferasyon, inflamasyon ve premalign değişikliklere sebep olurken, ER β 'nin aktivasyonu antiproliferatif etki etmektedir (30).

Prolaktin ve oksitosin prostat fonksiyonları ile ilgili görevi olan diğer hormonlardır. Prolaktin hipofiz kaynaklı bir hormon olmasına rağmen lokal olarak prostattan da salındığı ve prostat dokusu üzerinde reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Prolaktin, prostat dokusunda sitrat üretimini arttırdığı gibi mitojenik etkisi bulunmaktadır. Oksitosin ise androjenlerin lokal konsantrasyonunu değiştirerek anti-proliferatif etki gösterir (31).

Hormonların yanı sıra büyüme faktörleri de prostat hücrelerinin proliferasyonu üzerinde oldukça etkilidir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (ILGF), epidermal büyüme faktörleri (EGF) ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) prostat hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. Özellikle EGF normal prostat büyümesinde majör etkilidir ve aktivasyonu androjenler tarafından kontrol edilir ve prostatik sıvıda yüksek miktarlarda bulunur. TGF- β ise hücre proliferasyonunu negatif yönde etkileyerek apoptozisi artırır ve prostat büyümesini düzenler (30).

2.6. Prostat Bezi Hastalıkları

2.6.1. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat dokusunun transizyonel zonun özellikle periüretral alanda stromal ve epitelyal hücrelerin artışına bağlı olarak iyi huylu büyümesidir (32). Yaşlı erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biridir özellikle alt üriner sistem semptomları ile kendini belli eder (33). BPH'nin etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da suçlanabilecek bazı faktörler vardır. İlerleyen yaş, hormonal etki, genetik yatkınlık, büyüme faktörleri, cinsel aktivite bağlantılı olduğu düşünülen bazı faktörlerdir (34). Ancak hiçbirisi bu karmaşık sürecin oluşumunu tek başına açıklayamamaktadır. İlerleyen yaş ile birlikte testislerde Leydig hücrelerinin sayısı azalmaya başlar. Luteinizan Hormon (LH)'a karşı verilen testiküler cevap azalır ve bunun sonucu olarak kan testosteron seviyesi düşer. Ancak intraprostatik DHT miktarı ve androjen reseptör düzeylerinin ileri yaş ile birlikte azalmadığı, hatta androjen bağımlı hücrelerin büyümesi için yeterli olduğu gösterilmiştir (34).

Hormonal etki de mekanizması tam olarak aydınlatılamamış diğer bir etyolojidir. Testosteron ve DHT normal prostat dokusunun gelişimi için gerekli hormonlardır. DHT'nin büyüme faktörleri üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir. Hipopituitarizmi olan ve puberte öncesi kastre edilen erkeklerde BPH gelişmiyor olması BPH üzerinde hormonların rolü olduğunu ortaya koyarken, ilerleyen yaş ile azalan hormon düzeylerine rağmen BPH'nin artıyor olması hormonların BPH gelişimi için gerekli fakat tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (34). Yine östrojenlerde prostat dokusu üzerine etklidir. İki farklı reseptörü sayesinde hem proliferatif hemde anti-proliferatif etki sağlamaktadırlar (35).

Klinikte BPH özellikle alt üriner sistem semptomları ile karşımıza çıkmaktadır. Eski adıyla obstrüktif-irritatif semptomlar yeni adıyla işeme-depolama semptomları ile kendini göstermektedir. Depolama (irritatif) semptomları arasında; sık sık idrara çıkma (frequency), az az idrar yapma, gece idrara çıkma (nokturi), idrara sıkışma hissi (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans) sayılabilir (36). İşeme (obstrüktif) semptomları ise işemeyi başlatma zorluğu (hesitancy), zayıf idrar akışı, kesik kesik idrar akışı (intermittency), işmeden sonra idrar damlaması ve idrar yaptıktan sonra mesanenin tam boşalmadığı hissidir (37).

Tanıda tıbbi öykü her durumda olduğu gibi önem arz etmektedir. Hastanın geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar ve eşlik eden hastalıkları mutlaka sorgulanmalıdır (38). Semptomları sorgulamak ve tedavi sonrası takip etmek amaçlı en sık kullanılan yöntem AUA'nın (Amerikan Üroloji Derneği) tescil ettiği Uluslararası Prostat Skoruması Sistemidir (IPSS) (39). (Tablo:1)

Tablo1. Uluslararası Prostat Skorlama Sistemi (IPSS)

Hasta adı:		Doğum tarihi:		Protokol no:		
Değerlendirme tarihi:		İlk değerlendirme ()		tedavisi sırasında izlem		
sonra izle,		Cerrahi sonrası izlem		tedavisinden		
ULUSLARARASI SEMPTOM SKORU (I-PSS)*						
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (arasıra)	Yarı yarıya	Yarisından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)
1. İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyormusunuz?	0	1	2	3	4	5
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınızı oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6. İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 kere ya da daha fazla
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	2	3	4	5	
Toplam sor(S):						

Hafif derecede semptomatik : 0-7

Orta derecede semptomatik : 8-19

Şiddetli derecede semptomatik : 20-35

BPH tanısında fizik muayenede de oldukça önemli bir yere sahiptir. Rektal tuşe ile prostat mutlaka muayane edilmelidir. Bu sayede prostatın boyutu, kıvamı ve şekli palpe edilmiş olur. Özellikle malignite şüphesi açısından nodülarite önem arz etmektedir (40).

BPH tanısında kullanılabilen spesifik bir laboratuvar testi olmamakla birlikte benzer septomlara neden olabilecek diğer ötanıların elenmesi açısından tam idrar tetkiki, kan üre ve kreatinin düzeyleri, kan PSA düzeyleri kullanılabilir. Bunların dışında BPH tanısında spesifik olmaması ile birlikte önemli yeri olan TRUS, üroflowmetri ve rezidü idrar ölçümü gibi testlerle tanı desteklenebilmektedir. Ayrıca TRUS yapılacak olan prostat volümü ölçümü cerrahi planının yapılması içinde önem arz etmektedir (36,41).

BPH tedavisinde, medikal ve cerrahi tedavinin yeri vardır. Medikal tedavide alfa reseptör blokörleri ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Alfa reseptör blokörleri, alfa 1 adeno reseptörlerin damarlar üzerinde de bulunması nedeniyle ilk olarak hipertansiyon tedavisi için ortaya çıkmış ilaçlardır. Bu durum prostata selektif alfa blokörlerin üretilmesine neden olmuştur. . Prazosin, alfuzosin, indoramin selektif etkili alfa 1 blokörleridir. Ayrıca terazosin, alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve silodosin selektif uzun etkili alfa 1 blokerleridir (42,43). Medikal tedavide bir diğer seçenek olan 5 alfa redüktaz inhibitörleri testosteronun daha potent formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşüm yolunu bloke ederek işlev görürler. Dutasterid ve finasterid bu amaçla kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörleridir.

Prostat kaynaklı tekrarlayan hematürisi olan, medikal tedaviye direnç gelişen, akut üriner retansiyonları olan, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları olan ya da böbrek yetmezliği gelişen hastalar cerrahi tedavi adaylarıdır. Cerrahi tedavide açık prostektomi, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P), transüretral prostat elektrovaporizasyonu (TUEV), transüretral prostat insizyonu (TUIP) ve lazer prostektomi kullanılan yöntemlerdendir (44).

2.6.2. Prostatitler

Histopatolojik olarak prostatit, prostatın parankim dokusu içinde enflamatuvar hücrelerde artış olarak tanımlanmaktadır. Yaşı 50'den küçük olan ve alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran erkeklerde prostatit sık karşılaşılan bir durumdur. Yaş ilerledikçe BPH ve prostat kanseri prostatitin önüne geçmektedir (45).

Prostatit etyolojisinden bazı mikrobiyolojik etkenler sorumlu tutulmaktadır. Tüm prostatit vakalarının yaklaşık %5-10 oranında bir patojen saptanırken en yaygın olarak rastlanılan mikroorganizma ise *Escherichia Coli* (E.Coli)'dir. Yaklaşık olarak %70-80 oranlarında görülür. E.coli dışında *Pseudomonas Aeruginosa*, *Serratia* türleri, *Klebsiella* türleri ve *Enterobacter Aerogenes* %10-15 oranlarında görülmektedir. Bazı Gram pozitif bakteriler de sorumlu olabilmektedir (45). Mikroorganizmaların çoğalarak bu enflamasyonu oluşturmalarının altında, disfonksiyonel işeme, intraprostatik duktal reflü, immünolojik değişiklikler gibi kolaylaştırıcı predispozan faktörler bulunmaktadır (45).

Stamey ve Meares 1968 tarihli makalelerinde prostatit semptomları ve ayırıcı tanıları geniş çapta ele alınmıştır ve prostatitlerin ilk sınıflaması yapılmıştır. Erkeklerde alt üriner sistem enfeksiyonlarının lokalizasyonunu değerlendiren ve dört tüp testi olarak bilinen test bu makalede anlatılmıştır. Buna göre hastadan alınan ilk 10 mL'lik idrar birinci tüpte muhafaza edilir. Hasta yaklaşık 200 mL idrar yaptıktan sonra hastadan ikinci bir 10 mL idrar daha alınır ve bu da ikinci tüpe konur. Hastaya yaklaşık bir dakika boyunca rektal prostat masajı uygulanır ve ardından alınan prostat sekresyonu üçüncü tüpe konur. Son olarak 10 mL'lik idrar alınarak dördüncü tüpe konur. Bu sıralamaya göre birinci tüp üretra; ikinci tüp mesane; üçüncü ve dördüncü tüpler ise prostata aittir. Bu testin giderek yaygınlaşması ve sonrasında oluşan 10 yıllık tecrübe ile Drach ve ark. 1978 yılında prostatitleri dört kategoride incelemişlerdir. Bu sınıflamaya göre prostat salgısının pürülan olduğu ve enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği durumlarda prostatik sekresyondan patojen elde edilebiliyor yani sekresyon kültüründe üreme oluyor ise bu duruma akut prostatit adı veriliyordu. Klinik açıdan önemli bir sistemik bulgu yokken prostat sekresyon kültüründe üreme olduğu durum ise kronik prostatit olarak değerlendiriliyordu. Prostat sekresyonu kültüründe üreme olmadığı ancak pürülan sekresyon varlığı durumu non-bakteriyel prostatit olarak adlandırılıyordu. Bu durumların dışında kalan dizüri ve pelvik ağrı şikayetleri olan ancak prostatik sekresyonda bakteriyel üreme ve püy izlenmeyen hastalar prostatodini olarak sınıflandırılıyordu. Dört tüp testi, uygulanabilirlik açısından zayıf olması nedeniyle hekimlerin çoğu tarafından uygulanamadı. Geleneksel sınıflandırma ve algoritmanın bu sınırlılıklarından ötürü Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 1999 yılında yeni bir kategorizasyon sistemi oluşturuldu (Tablo 2.) (45).

Tablo 2. Prostatit sınıflama sistemi

Geleneksel	NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü)	Açıklama
Akut Bakteriyel Prostatit	Kategori I	Prostat bezinin akut enfeksiyonu
Kronik Bakteriyel Prostatit	Kategori II	Prostat bezinin kronik enfeksiyonu
-mevcut değil-	Kategori III (Kronik pelvik ağrı sendromu)	Mevcut teknikler ile prostatta üropatojen tespit edilmeden kronik genitoüriner ağrı varlığı
Non-Bakteriyel Prostatit	Kategori IIIA (Enflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu)	Prostatik sekresyonda, prostat masajı sonrası idrarda veya semende anlamlı düzeyde lökosit varlığı
Prostadini	Kategori IIIB (Enflamatuvar olmayan kronik pelvik ağrı sendromu)	Prostatik sekresyonda, prostat masajı sonrası idrar veya semende anlamsız düzeyde lökosit varlığı
-mevcut değil-	Kategori IV (Aseptomatik enflamatuvar prostatit)	Aseptomatik hastalarda semen mikroskopisi ve/veya prostatik doku spesimenlerinin histolojik incelemesinde prostat enflamasyonu bulguları

Enflamatuvar ve non-enflamatuvar prostatitin semptomları birbirinden ayırt edilemez. Bu konu üstüne yapılan çalışmalarda bu hastalıkta görülen en belirgin semptom ağrıdır. Ağrının lokalizasyonu genellikle perine, suprapubik bölge ve peniste olmaktadır ancak skrotal ve lumbal bölgede de görülebilir. Alt üriner sistem semptomlarına seksüel disfonksiyonun eşlik ettiği durumlarda görülmektedir. Hastalığın 6 ayın üzerinde devam etmesi kronikleştiği anlamına gelmektedir. Semptomlar dönem dönem şiddetlenip kaybolabilir. Prostatitlerin yaşam konforu üzerinde ciddi şekilde olumsuz etkileri mevcuttur (45). Kompleks patofizyolojisi ve çeşitli klinik prezentasyonu sebebiyle farklı tedavi modaliteleri uygulanmış fakat beklenen başarı alınamamıştır.

Avrupa Üroloji Derneği'nin Kronik Pelvik Ağrı Kılavuzu'nda yer alan semptomlara spesifik tedavi vermeyi hedef alan UPOINTS modeli geleceğe dair umut vermektedir. UPOINTS multimodal tedavi yaklaşımında hastanın klinik prezentasyonuna göre baskın olan semptomunun tedavi yolu izlenir. Semptomlar 6 farklı gruba ayrılır. Bunlar üriner disfonksiyon, psikolojik disfonksiyon, organa spesifik semptomlar, enfeksiyon, nörolojik/sistemik bozukluklar, kas gerginliği ve seksüel disfonksiyondur (40).

2.6.3. Prostat Kanseri

2.6.3.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri (PCa) erkek bireylerde en sık tanı alan ürogenital sistem malignitesidir ve en sık görülen 2. kanserdir. Mortalite nedeni olarak akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelen malignitedir (46). ProstatTURK çalışması verilerine göre ülkemizde yüzbinde 35 oranında görülmektedir (47). Gelişmiş ülkelerde prostat tanısı konma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Prostat kanseri açısından 79 yaşına kadar olan süreçte bir bireyin prostat tanısı alma ihtimali yüksek sosyodemografik indekse sahip ülkelere, düşük-orta düzey sosyodemografik indekse sahip ülkelere göre yaklaşık 8 kat daha fazladır (48).

2.6.3.2. Etyoloji

Prostat kanserinin oluşumunda ve ilerlemesinde birçok etyolojik neden sorumlu tutulmuştur. Buna rağmen kesin nedeni hala bilinmemektedir. Hem çevresel hem de genetik birçok neden sorumlu gösterilmektedir.

Yaş

PCa oluşumunda en önemli değiştirilemez risk faktörlerinden biri yaştır. Buna göre 40 yaş altında oldukça nadir görülen bir hastalık iken 50 yaşın üstünde tanı alma ihtimali hızla artmaktadır. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 66'dır. 55 yaşın üstünde tanı alma ihtimalinin 5 yaşın altına oranla 17 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (49).

Aile Öyküsü ve Genetik

PCa ile ilişkili olarak birçok gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan BRCA-2 mutasyonu olan erkeklerde hastalığın hem daha sık hem de daha erken yaşta ortaya çıktığı görülmüştür. PCa'nın yaklaşık %9'u ailesel prostat kanseri grubunda yer almaktadır ve ailesel prostat kanseri diyebilmek için iki ya da daha fazla birinci derece yakının 55 yaştan daha genç prostat kanseri tanısı almış olması gerekmektedir. Ailesel prostat kanseri görülen hastalarda 1. Kromozom, 17.kromozom ve X kromozomunda genetik değişiklikler olduğu ortaya konulmuştur. Herediter prostat kanser 1 (HPC1) 1. kromozomda bulunurken, insan prostat geni X kromozomundadır. Ailesel prostat kanseri vakaları daha erken yaşta tanı almaktadır bunun dışında prognozda anlamlı bir fark bulunmamaktadır (50,51).

İrk

Etnik kökenin PCa için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin genetik altyapısı olduğu gibi beslenme, yaşam stili gibi çevresel faktörlerinde rol oynadığı düşünülmektedir. En düşük insidans Asyalı erkeklerde görülürken en yüksek insidans Afrika kökenli Amerikalılarda görülmektedir. Ayrıca, Afrika kökenli Amerikalılarda hastalığın mortalitesinin de daha yüksek olduğu görülmüştür. Afrika kökenlilerde PCa ile ilişkili bulunan 8q24 varyantlarını daha fazla taşıdığı, yine BCL-2 gibi anti-apoptotik genlerin mutasyonlarının Afrika kökenli Amerikalılarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (52,53). Aynı zamanda etnik kökene bağlı olarak hormon düzeylerinin de değiştiği görülmüştür. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde testosteron miktarının daha fazla olduğu ve 5-alfa redüktaz enziminin daha aktif olduğu gösterilmiştir (54,55).

Hormonlar

Hem androjenler hem de östrojen PCa etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Androjenler prostatın gelişiminde rol aldığı gibi prostat dokusundan PCa gelişiminde de sorumlu tutulmaktadır. PCa tedavisinde androjen blokörleri ve 5 alfa redüktaz kullanımı bu durumu kanıtlamaktadır. Ayrıca puberteden önce kastrasyon yapılan erkeklerde PCa görülmemiş olması da hormonların rolünü desteklemektedir (56,57). Tüm bu bilgilere rağmen androjenler ile PCa arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymak oldukça zordur. Bunu zorlaştıran nedenler arasında androjenlerin üretiminin ve reseptörü ile etkileşiminin çoklu genler tarafından kontrol ediliyor olmasıdır. Bunun dışında androjenlerin serum düzeyleri ve intraprostatik düzeyleri arasında fark olması da bu durumu zorlaştıran faktörler arasındadır (58).

Östrojenin de prostatik doku büyüme ve gelişmesinde hem doğrudan hem de dolaylı etkileri olduğu bilinmektedir. Hipotalamo-hipofizer ve gonadal aks üzerinde oluşturduğu negatif feedback ile dolaylı yünden etkili olabildiği gibi, prostat epitel dokusu üzerine büyümeyi direkt önleyici etkileri mevcuttur. Bu nedenle östrojen PCa ya karşı koruyucu olarak bilinmektedir. Bununla beraber östrojenin PCa için prekarsinojen olabileceğine dair de kanıtlar bulunmaktadır (59).

Hormonlar arasında PCa etyolojisinde en çok adı geçenlerden bir diğeri insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1dir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri, temel hücre yapılarını düzenleyen, büyüme ve metabolik işlevler üzerine etkili olan peptid yapılı hormonlardır (60). IGF'ler in vitro olarak doğal prostat hücrelerinde ve tümör hücrelerinde apoptozu inhibe ederler (61). İn vitro ve in vivo olarak sıçanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda IGF-1 uygulanması ile prostat büyümesinin indüklendiği görülmüştür. Bununla birlikte transjenik fare modellerinde tümör gelişimine IGF-1 de yükselmelerin eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu bilgiler IGF-1'in PCa oluşumuna etkisi olduğunu düşündürmektedir (62).

Kalsiyum ve D vitamini

Vücuttaki D vitamini düzeyleri ile PCa arasında ilişki olduğu düşüncesi PCa' nın insidansının dünya üzerindeki bölgelerde gösterdiği farklılık ile ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında kuzey enlemlerde yaşayan erkeklerde PCa'dan ölüm oranlarının daha yüksek olması, Afrikalı Amerikalılarda çok yüksek insidans ve ölüm oranları görülmesi, Japonlarda PCa insidansının düşük olması bu nedenler arasındadır. Kuzey enlemlerinde yaşayanların güneşten yararlanma durumunun görece daha az olması nedeniyle D vitaminin düşük olduğu, Afrika kökenli Amerikalılarda melanin pigmentine bağlı D vitamini aktivasyonunun inhibe olması ve Japonların beslenmelerinde ağırlıkta bulunan balığın D vitamini açısından zengin olması bu durumu destekleyen durumlardır (63). Bunun yanında D vitamini düzeyi ölçümüne dayanan çalışmalar bu ilişkiyi tam olarak desteklememektedir. İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi yüksek ya da düşük olan bireyler arasında PCa insidansı arasında fark olmadığı görülmektedir (64).

Kalsiyum alımıyla PCa ilişkisiyle ilgili yapılan çalışmaların kapsamlı bir meta-analizinde geçerli bir sonuca varılamamıştır (65). Bununla birlikte kapsamlı bir kohort çalışması olan Kanser Önleme Çalışması II Beslenme Kohortu sonuçlarına göre günlük önerilen miktarın çok üstünde kalsiyum alımlarının PCa oluşumunu kolaylaştırdığı görülmüştür (66).

Obezite

Obezite, vücutta artmış yağ kitlesiyle primer ilişkilidir. İnsan vücudundaki adipoz doku da endokrin bir organ gibi sitokinleri ve sitokin benzeri aktivite gösteren ajanları (tümör nekroz faktörü α (TNF- α); interlökin-1 β , -6, -8 ve -10 ve TGF- β) salgılar (67). Bu durum PCa ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Yine adipoz dokudan salınan leptin de peptid yapılı bir hormondur ve hücre proliferasyonunda rol alır. PCa progresyonunu da etkilediğine dair kanıtlar vardır (64). Ayrıca yağ dokusu androjeni östrojene dönüştürebilmektedir (68). Artan bu östrojen miktarı negatif feedback ile hipofizer aksı baskılar ve LH üretimini azaltır (69,70). Bu da obezite ile düşük testosteron miktarı arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Ancak obezite de başlangıçtaki düşük testosteron seviyelerine bağlı gelişmiş olabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı nedeniyle ortaya çıkan birçok oksidatif maddeye özellikle kadmiyuma olan maruziyet dolaşımda bulunan androjenlerin miktarını arttırmaktadır. Bununla birlikte hücre içi oksidatif strese de yol açtığı için PCa etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Kapsamlı bir kohort çalışmasının meta-analizinde PCa oluşumunda %9 ile %30 arasında artış olduğu gözlenmiştir (71). Sigara kullanımı PCa gelişimini arttırdığı gibi bazı çalışmalara göre nüks, metastaz ve mortaliteyi de arttırmaktadır (72,73).

Vazektomi

Prostat kanseri ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın tarihte yapılan çalışmalar vazektomi yaşı ve ne kadar zamandır vazektomili olduğu ile artmış PCa riski arasında ilişki olmadığını ileri sürmektedir (74,75).

Diyet

Diyetin bazı kanser türlerinin gelişiminde ve progresyonunda rol aldığı bilinmektedir. PCa için bu fikir PCa insidansının dünya üzerinde farklı toplumlarda artış ya da azalış göstermesiyle ortaya atılmıştır. Özellikle Asyalıların klinik PCa insidanslarının en düşük olması bunun beslenme şekillerinden etkilenmiş olabileceğini düşündürmüştür (76). Bununla birlikte göç edenler üzerinde yapılan çalışmalar da bu durumu desteklemiştir. Özellikle Asya ülkelerinden ABD' ye gelen birinci nesil göçmenlerin PCa riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (77,78). Tüm bunlar diyetin, tümör progresyonu ya da tanı almamış durumda olan kanserin klinik olarak belirlenmesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (79). Diyetle bulunan bazı besin maddeleri tek tek incelendiğinde hayvansal yağlardan zengin diyetin PCa gelişiminde sorumlu olabileceği görülmüştür. Özellikle alfa-linoleik asitin yüksek linoleik asitin ise düşük miktarda alımı risk faktörü olarak görülmektedir. Bu kombinasyon kırmızı et ve bazı süt ürünlerinde görülmektedir (80).

Çinko da bağışıklık sistemi için önemli olan antioksidan olarak görev alan aynı zamanda hormonal fonksiyon ve hücrel aktivitelere de önemli rolü olan eser elementtir. Prostat bezi de endokrin bir organ olarak yüksek çinko konsantrasyonlarına sahiptir ve yapılan bazı çalışmalar çinko miktarının PCa dokularında bariz azaldığını göstermektedir (81,82).

Soya tüketiminin de içerisinde bulunan fitoöstrojenler nedeniyle PCa gelişimi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Aktif androjen olan dihidrotestosteron oranlarını düşürerek PCa da koruyucu oldukları düşünülmektedir. Özellikle kohort çalışmaları düşük oranlarda da olsa bu düşüncüyü destekler niteliktedir (83).

Cinsel Aktivite ve Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Yapılan prospektif çalışmalarda cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) geçiren hastalarda enfeksiyona neden olan etkenlerin (C. trachomatis, HPV-16 ve -18, insan herpes simpleks virüs tipi 2, sitomegalovirüs ve insan herpesvirüs tipi 8) antikor seviyeleri ile PCa oluşumu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (84). Bununla birlikte prostatın kronik inflamasyonlarında PCa riskinin arttığı görülmektedir. Toplam 70000 civarı erkekte yapılan prospektif bir çalışmada uzun süreli prostatit yakınması olanlarda PCa gelişme ihtimali olmayanlara ya da kısa süreli olanlara göre daha fazla bulunmuştur (85).

Ejekülasyon sıklığı ile PCa arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Mekanizması tam çözümlenememiş olsa da artan ejakülasyon sıklığının PCa'dan koruyucu etkiye sahip olduğu görülmüştür (86,87).

2.6.3.3. Prostat Kanseri Patogenezinde İnflamasyon ve Enfeksiyonun Rolü

Mevcut kanserlerin yaklaşık % 16'sının patogenezinde bir enfeksiyonun zemin hazırladığı görülmektedir (88). Enfeksiyona bağlı hasar gören dokunun yerini kronik enflamasyon alır ve hücre proliferasyonuna neden olur. Bu da karaciğer, özefagus, mide, kolon ve mesane de enfeksiyona bağlı kanser gelişimine zemin hazırlar (89,90). PCa patogenezinde spesifik bir ajan tespit edilmemiş olmasına rağmen benzer bir zemin olduğu düşünülmektedir. Enflamasyona sebep olan durumların (beslenme, enfeksiyon vb.) erken dönem hastalığın ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir (91).

Enflamasyon, organizmanın uyarılara karşı hayatta kalmak için başlattığı ve sürdürdüğü bir çeşit yanıttır. Bu yanıtta amaç hücre içi artıkları temizlemek, uyarının hücreye verdiği zararları tamir etmek ya da sınırlandırmaktır (92).

Enflamasyon yanıtında önemli rol alan lökositlerin tümör hücreleri ile ilişkili olduğu fikri ilk olarak Rudolf Virchow tarafından 1800'lü yıllarda ortaya atılmıştır ve lökositlerin tümörleri infiltre ettiği ortaya konulmuştur. Yine 20.yüzyılda Sir Mac Farlane Burnet ve Thomas Lewis immün sistem hücrelerinin tümör oluşumunu kontrol ettiğini ifade etmiş ve buna "immün gözetim" adını vermişlerdir (93). Kansere hücrelerinin etrafında gelişen bu enflamatuvar süreç tümör hücrelerin apoptozis mekanizmalarından korunmasında ve kontrolsüz çoğalmasında oldukça etkilidir. Enflamatuvar sürecin önemli elemanlarından olan T lenfositler ve bu süreçte görev alan kemokinler, sitokinler, interlökinler, tümör nekrozis faktör-alfa ve nötrofil artışı anjiogenez, invazyon ve metastazı tetiklemektedir (94,95).

Enflamasyon sürecini düzenleyen ve DNA onarımında görev alan genlerde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle, bu sürecin yönetiminde oksidanlara karşı oluşturulan hücresel savunmaların PCa oluşumunda başlatıcı ve sürdürücü etkiye neden olabileceği düşünülmektedir (96). Hücre içi hasara yol açan oksidatif stres reaktif oksijen ve azot birikiminden kaynaklanır. Endojen ve ekzojen oksidanların birikimi yaşla birlikte artmaktadır ve DNA hasarına yol açmaktadır (97).

Enflamasyon oluşumu için potansiyel tetikleyiciler (diyetlerden alınan kanserojenler, enfeksiyöz ajanlar vb.) zamanla ve birikerek tek başlarına ya da bir arada etki ederek hücresel proliferasyonu tetikler. Beraberinde meydana gelen DNA hasarı ve genetik defektlerin birikimi ile hücresel proliferasyondan, proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) adı verilen histolojik varyant meydana gelir. PIA atrofik epitel, düşük apoptotik indeks ve yüksek proliferatif indeksden oluşmaktadır. PIA bölgelerinin özellikle prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve PCa dokularının yakınında görülmesi öncü bir lezyon olduğunu düşündürmektedir (91).

Son zamanlarda enflamasyon ile kanser prognozu arasındaki ilişkinin aydınlatılması dikkat çekmektedir. Enflamasyon belirteci olarak kullanılan c-reaktif protein (CRP), trombositoz, nötrofili, lenfopeni gibi belirteçlerin kanser prognozunu öngörmedeki etkileri araştırılmaktadır (98). Akciğer, gastrointestinal ve renal kanserlerde Değiştirilmiş Glaskow Prognostik Skoru'nun tümör evresinden bağımsız olarak prognostik bir değeri olduğu gösterilmiştir. Değiştirilmiş Glaskow Prognostik Skoru CRP ve albümin kombinasyonu kullanılarak elde edilmiştir (99,100).

2.6.3.4. Prostat Kanserinde Tanı

PCa'nın erken tanısında parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA düzeyi ölçümü ve gerekli durumlarda transrektal ultrasonografi (TRUS) önemli rol almaktadır. Yine de PCa kesin tanısı için histopatolojik inceleme şarttır. Bu da günümüzde en sık TRUS eşliğinde yapılan ince iğne biyopsileri aracılığı ile olur (101).

2.6.3.4.1. Parmakla Rektal Muayene

Bir fizik muayene şekli olarak her hastada yapılması gerekli birinci basamak bir yaklaşımdır. Normal olması PCa'yı dışlamadığı halde lokal yayılımın değerlendirilmesi açısından önem arzeder. Özellikle periferik zon yerleşimli hacmi 0.2 ml'den büyük PCa'ların PRM ile farkedilme olasılığı daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada PCa tanısı olan hastaların %18 'inin PSA dan bağımsız PMR ile biyopsiye yönlendirildiği görülmüştür (102). PMR'nin pozitif prediktif değeri farklı değişkenlere göre değişmektedir. Beyaz erkek ırkında PSA seviyesi 0-1 ng/ml arasında olanlarda %5, 1.1-2.5 ng/ml arasında olanlarda %14, ve 2.6-4 ng/ml olanlarda %29 pozitif prediktif değere sahiptir (103).

2.6.3.4.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, organa spesifik bir tümör belirteçidir. PCa' ya spesifik olmamasına rağmen, PCa taramasında, tedaviye cevap ve izlemde kullanılmaktadır. İlk olarak 1938 yılında Gutman tarafından kullanılmıştır ve bilinen ilk tümör belirteçidir. PCa da serumda varlığı ilk olarak 1980 yılında Papsidero ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. 1990'lı yıllardan sonra PCa tanı ve takibinde kullanılmaya başlamıştır (104,105).

PSA'nın yaşa bağlı artış eğiliminde olması yaşa bağlı PSA değeri kavramını ortaya çıkarmıştır. Bu sayede genç popülasyonda erken tanı avantajlarından yararlanılabilmirken 60 yaş üstü popülasyonda gereksiz invaziv işlemde kaçınılmıştır. Yaşa bağlı PSA değer aralıkları tablo 3'de belirtilmiştir (106).

Tablo 3. Yaşa Bağlı PSA Değeri Aralığı

Yaş	PSA(ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
70-79	0-6.5

PSA'nın PCa'ya spesifik olmaması nedeniyle BPH, prostatitler gibi malign olmayan durumlarda da yüksekliği görülebilir. Bu nedenle PSA türevleri denilen farklı parametreler türetilmiştir. Bunlardan PSA dansitesi sık kullanılanlardandır ve PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat volümüne bölünmesi ile bulunur. Yüksek PSA dansitesi(>0,15) yüksek PCa riski ile ilişkilendirilmiştir (107).

PSA kinetiklerinin PCa tedavisinde prognostik değeri varken tanısal değeri düşüktür. PSA kinetikleri iki alt başlıkta incelenir. Bunlar; PSA velositesi ve PSA ikileme zamanıdır. PSA velositesi serum PSA'nın yıllık artışını gösterirken, PSA ikileme zamanı serum PSA'nın zamanla üstel artışını gösterir (108,109,110).

2.6.3.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Ucuz ve eş zamanlı görüntü sağlaması nedeniyle avantajlı olan bir görüntüleme yöntemidir. Yapan kişiye bağımlı olması ise dezavantajları arasındadır. Tek başına tanı amaçlı kullanımı sınırlıdır fakat prostat biyopsisi için sıkça tercih edilen yöntemdir (111).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

PCa tanısında ve sınıflandırmasında BT kullanımı sınırlıdır. Uzak organ özellikle de kemik metastazlarının tespitinde kullanılabilir (112).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRG)

Mp-MRG'nin PCa tanısında kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Mp-MRG yönteminde temel mantık, dinamik kontrastlı MRG, difüzyon MR ya da MR spektroskopiden en az ikisini içeren T2A sekanslarının değerlendirilmesidir (113).

Mp-MRG 0.5 cc'den büyük tümörleri saptamada %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça başarılıdır (114).

Tekrarlayan TRUS eşliğinde biyopsilerde negatif sonuç elde edilmesine rağmen dirençli PSA yüksekliği olması durumunda Mp-MRG ve MR eşliğinde biyopsi önerilir (115).

Prostatın MRG ile değerlendirilmesinin standardizasyonu amacıyla 2012'de Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti tarafından Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) kılavuzu yayınlanmıştır. 2014 yılında ise güncellenerek bugünkü son versiyonu olan PI-RADS v2 yayınlanmıştır (116).

Tablo 4. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma

PI-RADS Değeri	Anlamı
1	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali çok düşük
2	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük
3	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük
4	Klinik olarak anlamlı kanser olması yüksek
5	Klinik olarak anlamlı kanser olması çok yüksek

PI-RADS 2 ve 3 lezyonlarda hekimin klinik bulguları ve laboratuvar değerlerine göre karar vermesi beklenirken PI-RADS 4 ve 5 de biyopsi yapılmalıdır (117).

2.6.3.4.4. Prostat Biyopsisi

Kesin tanı konulabilmesi için gerekli olan histopatolojik numune biyopsi ile elde edilmektedir. Bu amaçla sıklıkla TRUS eşliğinde yapılan biyopsi tercih edilmektedir. Transrektal ve transperineal olmak üzere iki yolla yapılabilmesine rağmen genellikle transrektal yol klasikleşmiştir.

Biyopsi kararı verirken özellikle sınırda yüksek PSA değerleri mevcutsa ölçüm aralıklı olarak tekrar edilmelidir. Erken dönemde müdahaleden fayda görecektir erken evre PCa'ların atlanması kadar gereksiz yere yapılan biyopsilerin maddi götürüleri de göz önüne alınmalıdır (118).

Prostat biyopsisi kararı multifaktoriyel değerlendirilerek alınmalıdır. Bu karar hastanın yaşına bağlı risk durumu, aile öyküsü, PSA ya da PSA kinetikleri değeri ve takipleri, PRM bulguları analiz edilerek karar verilmelidir.

Kesin biyopsi endikasyonları arasında PSA yüksekliği, PMR' de anormal bulgular, velositenin yıllık artışının 0.75 ng/ml den fazla olması Mp-MRG'de PI-RADS 4 ya da 5 olması sayılabilir. PSA düzeyi ile ilgili olarak Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu sınır belirtmemiş yaşa bağlı PSA değerinin yükselmesi ve yüksek kalmasını biyopsi endikasyonu olarak tanımlamıştır. Bunun nedeni düşük PSA değerindeki erken PCa'ların gözden kaçmasını önlerken, yüksek PSA düzeylerine sahip PCa dışı durumlarda gereksiz biyopsi yapılmamasıdır. Biyopsilerin EAU, Onkolojide Klinik Uygulama (NCCN) ve Avrupa Topluluğu Medikal Onkoloji (ESMO) kılavuzlarında US eşliğinde transrektal ya da transperineal en az 10-12 noktadan alınması önerilmektedir (119).

2.6.3.5. Prostat Kanseri Evreleme

Histopatolojik Evreleme

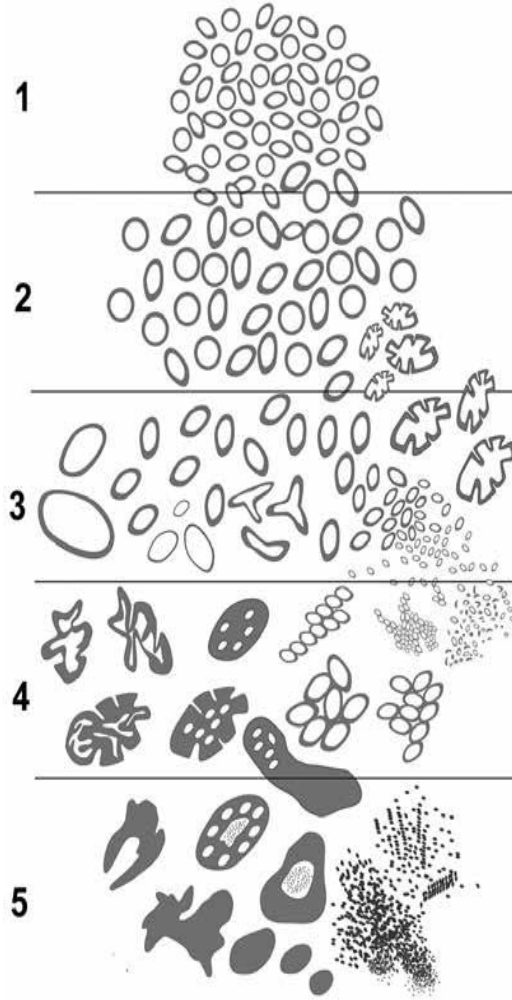
Gleason Skorlama Sistemi

PCa'nın kesin tanısı ancak histopatolojik olarak konulabilir. Histopatolojik olarak tümör agresifliğinin saptanması için altın standart ise Gleason skorlama sistemidir (120). İlk olarak ortaya atıldığı dönemden bu yana değişik modifikasyonlar geçiren sistem son olarak 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından değiştirilerek bu günkü güncel haline kavuşmuştur (121). Bu sistem prostat dokusu hücrelerinin farklılaşma derecesine göre yapılmıştır. En az farklılaşandan en çok farklılaşana doğru 5 grade oluşturulmuştur (Şekil 5). Gleason skorunun hesaplanması için incelenen materyaldeki en sık rastlanan grade ile kinci en sık rastlanan grade matematiksel olarak toplanır (primer grade + sekonder grade = skor). Yapılan son güncellemelerden sonra patoloji raporlarında Gleason skorlamasıyla birlikte PCa'nın grade gruplaması da belirtilmektedir. Bu grade gruplaması 1 ile 5 arasındaki rakamlar kullanılarak yapılmaktadır (Tablo 5) (122).

Tablo 5. Gleason Skor ve Gleason Grade Grup ilişkisi

Gleason Skor	Gleason Grade Grup
≤6	Grade grup 1
7(3+4)	Grade grup 2
7(4+3)	Grade grup 3
8 (3+5, 5+3, 4+4)	Grade grup 4
9 (4+5, 5+4)	Grade grup 5

Şekil 6. Güncel Gleason Derecelendirme Sistemi (121)



Grade 1: Eşit aralıklarla ayrılmış, şekil ve boyutları aynı yuvarlak asinüsler.

Grade 2: Dışa doğru minimal çıkıntılanma gösterebilen düzgün sınırlı nodüller.

Grade 3: İyi sınırlı olmayan irregüler girinti çıkıntılarla birlikte, normal duktuslar arasında rastgele dağılmış asinüsler bulunur. En sık görülen formdur.

Grade 4: Şekilleri ve lümenleri bozulmuş abortif bezler.

Grade 5: Glandüler doku oluşturmayan hücre tabakaları, stroma içine tek tek infiltrasyon gerçekleştirmiş hücreler.

TNM Evrelemesi (Tümör Boyutu, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz)

Tümörün büyüklüğü (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığı (N)'nin değerlendirildiği klinik evreleme şeklidir (Tablo 6) (123).

Tablo 6. Prostat kanserinde TNM evreleme sistemi

T: Primer tümör
Tx: Prostattaki tümörün değerlendirilememesi
T0: Prostatta tümör bulunmaması
T1: Dijital muayene ve görüntüleme yöntemleriyle prostatta tümör saptanamayan hastalar
T1a: Kapalı prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda <%5 oranda rastlantısal tümör saptanması
T1b: Kapalı prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda >%5 oranda rastlantısal tümör saptanması
T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör saptanması
T2: Prostat bezinde sınırlı tümör, parmakla yapılan muayenede prostatta nodül bulunması
T2a: Tek bir prostat lobunu tutan tümör
T2b: Her iki prostat lobunu tutan tümör
T3: Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a: Kapsül dışına tek veya iki taraflı uzanım
T3b: Seminal vezikül tutulumu
T4: Seminal vezikül dışında diğer komşu organlara yayılım gösteren tümör
N: Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0: Bölgesel lenf bezi yayılımı olmaması
N1: Bölgesel lenf bezi yayılımı bulunması
M: Uzak metastaz
Mx: Uzak organ yayılımının değerlendirilememesi
M0: Uzak organ yayılımı olmaması
M1: Uzak organ yayılımı olması
M1a: Bölgesel olmayan lenf bezine yayılım
M1b: Kemiklere yayılım olması
M1c: Diğer uzak organlara yayılım bulunması

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 30/04/2020 tarihli 20-KAEK-046 no'lu etik kurul onayı alınmıştır. Kliniğimizde 2014 ocak ve 2020 mart tarihleri arasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. İşlem yapılan hastaların tamamı 43-87 yaş arasında olmakla birlikte tamamında ya şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu ya da 2.5 ng/ml üzeri PSA yüksekliği mevcut idi. Biyopsi öncesi hastaların tamamına idrar analizi, idrar kültürü ve tam kan sayımı yapıldı. Şüpheli üriner enfeksiyon bulgusu veya idrar kültüründe üremesi olan hastalar uygun antibiyotik tedavisini takiben biyopsi işlemine alındı. Biyopsi öncesinde her hangi bir malignitesi olan kronik hematolojik hastalığı olan, belirlenmiş her hangi bir enfeksiyon atağı geçiren, daha önceden prostat biyopsisi alınmış, prostata yönelik herhangi bir operasyon geçiren, medikal tedavi alan veya daha öncesinde onkolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kliniğimizde birden fazla biyopsi yapılan hastaların sadece ilk biyopsi sırasında olan kan parametreleri değerlendirilmeye alınmıştır.

Biyopsi uygulaması ile ilgili bilgiler

Hastalara bir gün öncesinden başlayıp işlem sonrası da kullanmak üzere 500 mg siprofloksasin oral tablet 2x1 olarak başlandı. Biyopsi sonrası 5 gün süre ile antibiyotik tedavisine devam etmesi önerildi. İşlemden yaklaşık 2 saat önce laksatif amaçlı lavman yapıldı. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılacak her hasta işlem öncesi detaylı olarak bilgilendirilmiş olup ilgili hekim tarafından aydınlatılmış onamı alındı.



Resim 1: Biyopsi Odası



Resim 2: Tek kullanımlık biyopsi malzemeleri

Hastalar gerekli hazırlıkları takiben muayene odasına alınarak sol lateral dekübit pozisyonda sedyeye yatırıldı (Resim 1). İşlem öncesi lidokainli jel ve peri - prostatik blokaj yapıldı. Anestetik etkinin görülmesi amacıyla yaklaşık 5-10 dakika beklenildi. Ardından TRUS probu ile anüsten girildi. Tek kullanımlık prostat tabancalarının iğnesi 18 gauge kalınlığındadır (Resim 2). TRUS eşliğinde prostat bazal, orta ve apeks bölgesinden önce sağ sonra sol olmak üzere sıra ile 2'şer adet olmak üzere toplamda 12 kor biyopsi alındı.

İşlem yapıldıktan sonra tüm hastalar iki saat süre boyunca klinikte yatırılarak takip edildi. Takiplerinde genel durumu iyi ve herhangi bir komplikasyonu izlenmeyen hastalara işlem sonrası öneriler detaylı olarak anlatılarak taburcu edildi. Hastalara taburculuk sonrasında yapılan TRUS ve prostat biyopsisine bağlı olarak bir miktar hematokezya, hematospermi ve hematüri olabileceği anlatıldı. Ancak genel durum bozukluğu, ateş, hematüri, hematokezya ya da hematosperminin artması durumunda hastanemize başvurusu söylendi. Bunun haricinde yaklaşık 3 hafta sonra patoloji sonucu değerlendirilmek amacıyla kliniğimize başvurusu söylendi.

Değerlendirme

Hastalar biyopsi işleminde önce bakılan PSA değerlerine göre değerlerine göre 2.5 - 4 ng/ml arası olanlar (Grup 1), 4-10ng/ml arası olanlar (Grup 2), 10-20 ng/ml arası olanlar (Grup 3), 20 ng/ml ve üzeri olanlar (Grup 4) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Daha sonra her grup kendi arasında patolojik değerlendirme sonucuna göre benign, malign ve prostatit olarak 3 alt gruba ayrıldı. Alt gruplardaki hastalar demografik özellikleri, nötrofil, lökosit ve platelet sayıları, NLR oranları, PLR oranları, PSA seviyeleri, prostat hacimleri açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca patolojik tanısı PCa olan hastalarda NLR, PLR, PSA dansitesi ve gleason skoru ile ilişkisinin olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi

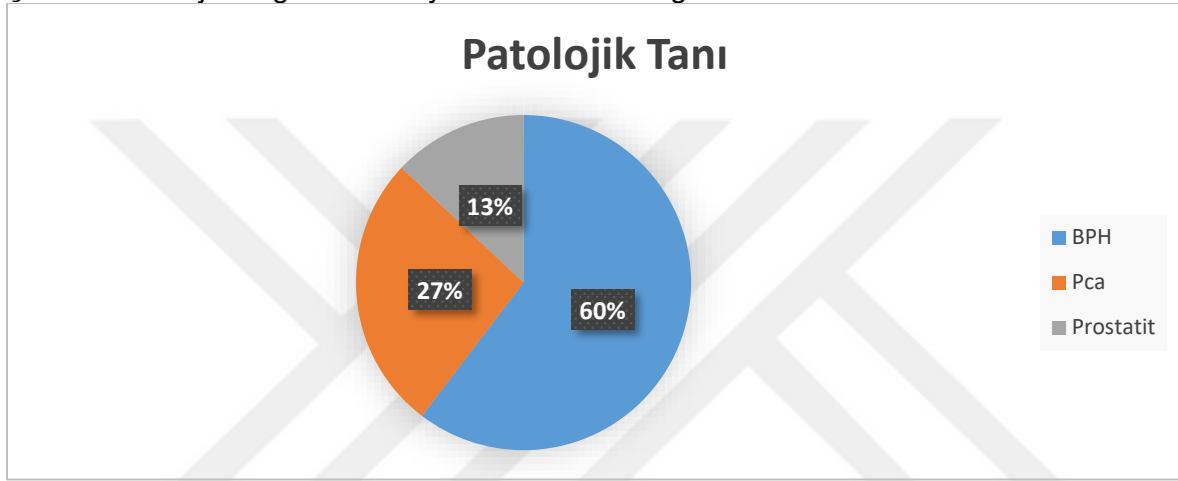
3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken parametrik varsayımlar sağlanıyor iken, Tek Yönlü Varyans Analizinden, parametrik varsayımlar sağlanmıyor ise Kruskal Wallis testinden yararlanılmaktadır. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon için pearson korelasyon katsayısından yararlanılmaktadır. Yapılan değerlendirme sonucunda p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA)).

4.BULGULAR

Çalışmamıza grup 1’de 39 (%4.4), grup 2’de 561 (%63.9), Grup 3’te 169 (%19.2), ve Grup 4’te 109 (%12.4) hasta olmak üzere toplam 878 hasta dahil edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş $64,68 \pm 7,26$ yıl olarak bulundu. Çalışmadaki hastaları patolojik tanıya göre sınıflandırdığımızda 878 hastanın patoloji sonuçlarının 530’u (%60.4) BPH, 234’ü (%26,7) PCa ve 114’ü (%13.0) de prostatit olarak raporlanmıştır. (Grafik 1).

Şekil 7. Patolojik Değerlendirmeye Göre Tanı Grafiği



PCA tanısı alanlardan 123 (%52,6) hasta Gleason skor 1, 23 (%9,8) hasta Gleason skor 2, 23 (%9,8) hasta Gleason skor 3, 43 (%18,4) hasta Gleason skor 4, 22 (%9,4) hasta Gleason skor 5 olarak bulunmuştur. Gleason gruplarına göre nicel değişkenlerin dağılımı tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 7. PCa tanısı alan hastaların Gleason Grubuna göre dağılımı

	Gleason grup					F	p
	1	2	3	4	5		
Yaş (yıl)	65,29±8,01	66,35±10,32	68,83±6,28	69,7±7,07	72,95±7,49	6,080	<0,001
PSA (ng/ml)	13,85±17,22	28,91±30,87	55,47±98,79	110,85±193,81	164,68±243,26	11,475	<0,001
Prostat hacmi(cc ³)	58,3±16,59	56,43±18,32	63,61±20,74	72,7±21,96	73,95±15,57	7,849	<0,001
Psa dansitesi	0,24±0,31	0,5±0,45	0,74±1,11	1,3±1,83	2,09±2,98	13,031	<0,001
Nötrofil Sayısı	4,84±1,42	4,69±1,16	5,82±1,83	5,57±2,13	5,54±1,57	3,625	0,007
Lenfosit Sayısı	2,33±0,64	2,38±0,69	1,87±0,87	1,95±0,56	1,92±0,84	5,180	0,001
Platelet Sayısı	236,82±62,84	234,96±54,33	253,48±70,5	236,21±65,41	238,55±55,96	0,382	0,821
Nötrofil/lenfosit	2,24±1,02	2,08±0,62	3,66±1,61	3,1±1,93	3,33±1,47	10,208	<0,001
Platelet/lenfosit	108,3±39,65	107,5±43,04	161,39±92,91	133,24±64,45	145,15±68,99	6,635	<0,001

Veri ortalama±SS şeklinde sunulmaktadır. Tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

PSA: Prostat spesifik antijen

Hastalar PSA değerlerine göre 4 gruba ayrılmış ve bu şekilde değerlendirilmiştir.

Grup 1: PSA değeri 4 ng/ml'den Küçük Olanlar

PSA değeri 4 ng/dl 'den küçük olan 39 (%4,4) hasta incelenmiştir. Bu grupta bulunan hastaların yaş ortalaması 58,36±6,56 yıldır. Prostat hacim ortalaması 32,51±11,06 cc³'dir. 39 hastadan 35'i (%89,7) BPH, 2'si (%5,1) PCa, 2'si (%5,1) prostatit tanısı almıştır. PCa tanısı alan iki hastanın ikisinin de Gleason skoru 1 olarak tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastaların BPH, PCa ve prostatit alt gruplarında yaş, prostat hacmi, PSA dansitesi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet – lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Grup 2: PSA Değeri 4-10 ng/ml Arasında Olanlar

Bu grupta 561 hasta değerlendirilmiştir. Yaş ortalamaları $63,53 \pm 6,38$ yıl olan bu hastaların 388'i (%69,2) BPH, 104'ü (%18,5) PCa, 69'u (%12,3) prostatit tanısı almıştır. PCa tanısı alanların 77'si (%74) Gleason skor 1, 9'u (%8,7) Gleason skor 2, 8'i (%7,7), Gleason skor 3, 7'si (%6,7) Gleason skor 4, 3'ü (%2,9) Gleason skor 5 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların patolojik tanılarına göre ayrılan alt grupları incelendiğinde, alt gruplar arasındaki yaş ve prostat hacminde anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p < 0,05$), PSA dansitesi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 6).

Tablo 8. Grup 2'de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması

	BPH	PCa	Prostatit	P
Yaş (yıl)	$63,53 \pm 6,38$	$65,06 \pm 7,7$	$63,52 \pm 6,7$	0,109
Prostat Hacmi (cc ³)	$57,01 \pm 13,05$	$54,7 \pm 15,12$	$57,49 \pm 13,47$	0,26
PSA Dansitesi	$0,11 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,04$	$< 0,01$
Nötrofil/Lenfosit	$1,94 \pm 0,67$	$2,2 \pm 1,02$	$2,96 \pm 1,52$	$< 0,01$
Platelet/Lenfosit	$106,49 \pm 31,35$	$107,64 \pm 36,03$	$123,76 \pm 47,93$	0,001

Kruskal-walls testi kullanılmıştır. ($p < 0,05$) – PSA:Prostat spesifik antijen

Grup 3. PSA değeri 10-20 ng/ml Arasında Olanlar

Bu grupta 169 hasta incelenmiştir. Gruptaki hastaların yaş ortalaması $68,98 \pm 8,53$ yıldır. İncelenen hastalardan 89 (%52,7) hasta BPH, 53 (%31,4) hasta PCa, 27 (%16) hasta ise prostatit tanısı almıştır. PCa tanısı alan 53 hastanın 31'i (%58,5) Gleason skor 1, 6'sı (%11,3) Gleason skor 2, 7'si (%13,2) Gleason skor 3, 7'si (%13,2) Gleason skor ve 2'si (%3,8) gleason skor 5 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların patolojik tanılarına göre ayrılan alt grupları değerlendirildiğinde yaş ve platelet-lenfosit oranında anlamlı bir ilişki bulunamazken, prostat hacmi, PSA dansitesi, nötrofil-lenfosit oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 9. Grup 3’de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması

	BPH	PCa	Prostatit	P
Yaş (yıl)	66,53±6	66,66±7,83	64,63±5,28	0,364
Prostat Hacmi (cc ³)	86,39±19,52	67,06±16,82	70,74±19,65	<0,01
PSA Dansitesi	0,15±0,06	0,22±0,08	0,23±0,11	<0,01
Nötrofil/Lenfosit	2±0,83	2,49±1,01	2,59±0,99	0,01
Platelet/Lenfosit	109,92±38,06	118,32±67,87	108,68±45,22	0,579

Kruskal-walls testi kullanılmıştır. (p<0,05) PSA: Prostat spesifik antijen

Grup 4. PSA değeri 20ng/ml’ den Fazla Olanlar

Bu grupta toplam 169 hasta incelenmiştir. Bu grupta 16 hasta (%18,5) BPH, 75 hasta (%68,8) PCa, 16 hasta (%14,7) prostatit tanısı almıştır. PCa tanısı alanlardan 13 (%17,3) hasta Gleason skor 1, 8 (%10,7) hasta Gleason skor 2, 8 (%10,7) hasta Gleason skor 3, 29 (%38,7) hasta Gleason skor 4, 17 (%22,7) hasta Gleason skor 5 olarak tespit edildi. (Tablo 8).

Tablo 10. Grup 4’de Alt Gruplar Arasında Nicel Değerlerin Karşılaştırılması

	BPH	PCa	Prostatit	P
Yaş(yıl)	62,94±7,63	71,01±8,03	66,25±8,20	<0,01
Prostat Hacmi(cc ³)	84,06±31,50	71,26±20,71	62,44±15,81	0,019
PSA Dansitesi	0,15±0,06	0,22±0,08	0,23±0,11	0,01
Nötrofil/Lenfosit	2,57±1,26	3,24±1,82	3,35±0,81	0,192
Platelet/Lenfosit	119,77±41,05	144,10±67,93	135,59±46,27	0,318

Kruskal-walls testi kullanılmıştır. (p<0,05)

PSA: Prostat spesifik antijen

BPH: Benign Prostat Hipertrofisi

5. TARTIŞMA

Kanser ölüme neden olan hastalıklar içinde en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Birçok ülkede ve Türkiye’de kanser, kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (124). Kanser hem dünyada hem de ülkemizde önemli bir toplum sağlığı problemidir (125). Prostat Kanseri Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık görülen birinci, Türkiye’de ise ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür (126,127). Ülkemizde tüm yaş gruplarında ikinci, 70 yaş üstünde ise % 19.8 oranı ile birinci sırada yer almaktadır (127).

PCa etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. PCa’nın genetik bağlantılarını gösteren çalışmalar; yaş, etkilenen aile üyelerinin sayısı ve yakınlık derecesi arttıkça PCa riskinin de arttığını göstermektedir (128). PCa etyolojisinde heredite ile birlikte başta beslenme olmak üzere ekzojen faktörler de rol oynamaktadır. PCa riskini artıran en önemli ekzojen faktörlerden biri de sigaradır. Sigaranın hem PCa riskini hem de prostat kanserine bağlı mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir (129).

İnflamatuar sürecin PCa etyolojisindeki rolü genel olarak kabul edilmekte ama patogenezi tartışılmaktadır. PCa’lı hastalarda IL-8, IL-1 β , TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinler ve IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin artmış olması prostat karsinogenezinde inflammatuar sürecin rol oynadığını gösteren başlıca bulgulardır (130). İnflamasyon ile kanser ilişkisi üzerine uzun yıllardır araştırma yapılmaktadır. Bunların arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için inflamasyonda hangi fizyolojik ve patolojik süreçlerden geçildiğini ve sornasında gelişen iyileşme sürecini bilmek gereklidir. Doku hasarı geliştiğinde buna karşın vücutta multifaktöryel birçok kimyasal yollar aktive olur ve iyileşme başlar. Nötrofiller ilk aktive olan hücrelerdir. Daha sonra monositler dokuda makrofaja dönüşürler ve kemotaktik ajanlar rehberliğinde hasarlı dokuya gelirler. Makrofajlar aktive olduktan sonra büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin ana kaynağı haline gelirler. Lokal olarak endotel epitelinin ve mezenkimal hücreleri etkilerler. Aynı zamanda mast hücreleri akut inflamasyonda rol alarak birçok inflammatuar mediatör salgılar (131). Kronik inflamasyonda lökositler ve fagositler hücreler DNA hasarına yol açar. Ayrıca çeşitli reaksiyonlar sonucu dokuda reaktif oksijen deriveleri (ROS) ve reaktif nitrojen deriveleri de (RNS) meydana gelir. Oluşan bu deriveler hücre içindeki nükleik asitlere, proteinlere ve lipidlere zarar verir sonuç olarak doku hasarı meydana gelir. Bu hasarı onarmak için hücre öncü kök hücrelerini (progenitor stem cell) aktive eder. ROS ve RNS’ler kök hücreleri hasara uğratar ve bunun sonucu olarak mutasyonlar artar (132). Sitokinler kanser gelişiminin birçok basamağında rol alır ve kemokin aktivasyonu, direk hücre üzerine etkileri, epitelden mezenkimal değişim süreci ve metastazın hızlanmasında etkileri vardır. Kemokinler tümör

mikroçevresinde üretilen tümör progresyonunda oldukça etkili olan kemotaktik sitokinlerdir. Tümör gelişimi, anjiyogenezis, lökositlerin aktivasyonu kemokinler tarafından uyarılır ve invaziv tümörlerde metastatik aktivasyondan sorumludurlar (133). Kronik inflamasyon ve enfeksiyöz hastalıkların kanser yapıcı sebeplerin yaklaşık dörtte birini oluşturduğu düşünülmektedir (134). Enfeksiyöz hastalıkların neden olduğu DNA hasarı sonucu kanser oluşumu ispatlanmış bilinen hastalıkların bazıları şunlardır : Şiştosoma hemabitiuma bağlı mesane kanseri, helicobakter bağımlı mide kanseri, HPV bağımlı servikal kanser, Ebstein Barr virusü bağımlı nazofarenks kanseri olarak bilinmektedir. Bunun yanında asbestos, tütün gibi pro-inflamatuar faktörler de kronik inflamasyon sonucunda kansere yol açabilmektedir. Non steroidal anti inflammatuar ilaçların kansere bağlı mortaliteyi azalttığını belirten bazı yayınlar da mevcuttur (135).

Akciğer kanserinin de dahil olduğu çeşitli kanser hastalarında yapılan çalışmalarda NLR'nin hem inflammatuar cevap takibinde hem sağkalım beklentisini belirlemede iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (136-138). Gu ve ark. 2015 yılında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde NLR'nin prognostik önemini değerlendirmek için bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Toplam 3.656 hastayla yapılan 14 çalışmadan elde edilen verilere dayanarak; tedavi öncesi bakılan NLR'nin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için kötü prognozu gösteren bir faktör olabileceğini göstermiştir (136). Unal ve ark. yaptığı çalışmada ise uzak organ metastazı bulunmayan 94 hasta değerlendirilmiş ve nötrofil-lenfosit oranı yüksek olan hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve kemo-radyoterapiye daha dirençli olduğu gösterilmiştir (137). Zhang H. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise akciğer kanseri olan 1238 hastanın ameliyat öncesi verileri incelenmiş ve platelet sayısı ile NLR kombine edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ameliyat öncesi platelet sayısı ve NLR'ye göre yüksek riskli kabul edilen hastaların adjuvan kemoterapiden faydalanamadığı görülmüştür (138).

Şimdiye kadar NLR ve malignite ilişkisi üroloji dünyası tarafından da ilgi çekmiş olup bu perspektifte ürolojik kanserler için de birçok çalışma yapılmıştır. Camtosun ve ark. yaptığı çalışmada kasa invaze olmayan mesane kanserinde (KİOMK) nötrofil-lenfosit oranının önemini araştırmıştır. Çalışma sonucunda ameliyat öncesi görülen yüksek NLR, tümör nüksü ile ilişkili bulunmuştur (139). Görgel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da parsiyel nefrektomi yapılan hastaların patolojik sonuçlarına göre benign ve malign tümörü olan hastaların nötrofil/lenfosit oranları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (140).

Günümüzde birkaç çalışmada PCa etiyojisinde prostatik inflamasyonun rolü araştırılmış ve kronik inflamasyonun, immün yanıtın bozulması ve tümör mikro çevresine zemin hazırlaması nedeniyle prostat karsinogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(130). Bunun yanında ek olarak, giderek artan kanıtlar bize nonsteroidal antiinflatuar ilaçların, özellikle de aspirin kullanımının, PCa de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerdeki insidansı azaltabildiğini ortaya çıkarmıştır (141-143). Sistemik inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), prostat kanseri dahil olmak üzere bazı solid organ maligniteleri için bağımsız bir belirteç olarak gösterilmiştir (144,145).

PCa'lı hastalarda NLR'nin prognostik önemini araştıran çalışmaların çoğu retrospektiftir. Bu çalışmalardan bazıları NLR'nin lokalize ve ileri PCa'da prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir (146-149). Nuhn ve ark. tarafından yapılan 2014 yılında yayınlanan çalışmada kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPC) olan 238 hasta takip edilmiş ve NLR'si yüksek olan hastaların kemoterapotik ajanlara daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda NLR'si yüksek olan hastaların sağkalımının da daha düşük olduğu görülmüştür. Bu retrospektif analizden elde edilen verilerin sonucuna göre NLR nin sağkalımı öngörmede yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (147). Sonpavde ve ark. dosetaksel tedavisi alan metastatik KDPC'li hastalarda yüksek NLR ve sağkalım arasında zayıf bir ilişki gözlemlemiştir (148).

Gökçe ve ark. tarafından yapılan NLR'nin prognostik değerini öngörmedeki değerini araştırdıkları 2005-2015 yılları arasında biyopsi yapılan 1836 hastayı taradıkları çalışmalarında, PCa tanısı alan hastalarda NLR'nin yüksek Gleason skoru ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Gökçe ve ark. çalışmasına paralel olarak yüksek Gleason skoru olan hastalarda NLR'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında yine Gökçe ve ark.'nın çalışmasına paralel olarak NLR'nin PCa'lı hastalarda ve prostatitlerde birbirine yakın çıkması NLR'nin PCa tanısını öngörmede kullanılmasını engellemektedir. Tüm bu sonuçlar ile değerlendirildiğinde özellikle PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSA dansitesi ile birlikte NLR kullanımının PCa tanısını öngörmede faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (150).

Huang ve ark. 662 hastayı tarayarak yaptığı çalışmada NLR'nin prostat biyopsisi öncesi PCa'yı öngörmedeki prediktif değerini ölçmüşler ve sonuç olarak; yüksek NLR seviyesinin özellikle PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan gri zon hastalarında tanısal değerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (151). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması retrospektif olmasıdır. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar kliniğimizde TRUS klavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan PSA seviyeleri yüksek olan hastalardan oluşmaktaydı. Buna rağmen PCa tanısı alan hastalarda; NLR seviyesi ile Gleason skoru arasında istatistiksel anlamlı olan bir ilişki saptanmış ve özellikle PSA seviyesi 4-10 ng/ ml arasında olan hastalarda PSA dansitesi ile birlikte PCa tanısında prediktif değerini yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

6.SONUÇ

NLR periferik kanda rutin tam kan sayımlarından kolayca bakılabilen, ucuz bir parametredir. Çalışmamızda kliniğimizde TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda NLR'nin prostat kanseri tanısındaki rolü araştırılmıştır. NLR'nin PCa tanısı alan hastalarda; PSA dansitesi, Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ve özellikle PSA seviyesi 4-10 ng/ ml arasında olan hastalarda PCa tanısında PSA dansitesi ile birlikte kullanıldığında prediktif değerini yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca çalışmamızda NLR'nin PSA düzeyi 4 ng/ml'den yüksek olan hastalarda prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir ancak erken evrede saptanan tümörlerde prognoz tahmini için yetersiz kaldığı görülmüştür. Öte yandan PSA değeri 10 ng/ml nin üzerinde PCa'lı hastalarda ve prostatitlerde birbirine yakın çıkması NLR'nin PCa tanısını öngörmeye kullanılamamasını engellemektedir. Bu konuda daha geniş serilerle çalışma yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-haber/4-subat-dunya-kanser-gunu-2020.html>-
27.05.2020 erişim tarihi
2. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, et al.: Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 20 (1):pp.22-45
3. Bailey, S.V., ve Brewster, S.F. "Prostate cancer: to screen or not to screen", *Archivos Espanoles de Urologia*, 64(5): 406-418 (2011).
4. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9
5. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
8. Moore KL, Persaud TVN: Urogenital system: Before We Are Born:Essentials of Embryology and Birth Defects. Fourth edition. W.B Saunders Company, Philadelphia 1993, pp 204-226.
9. Cooperberg MR, Presti JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the prostate gland. *Smith & Tanagho's General Urology*. 18th Ed., San Francisco: McGraw-Hill companies Inc., 2013: 350-380.
10. Ross AE, Rodriguez R. Development, Molecular Biology and Physiology of the Prostate. *CampbellWalsh Urology*. 11th Ed., Philadelphia: Elsevier, 2016; 2393-425.
11. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell- Walsh Urology*. 9th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2007; 38-78
12. Wein, Kavoussi, Partin & Peters: *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate, pp 2393-425.
13. Berman, D.M., Rodriguez, R. ve Veltri, R.W., "Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate", *CAMPBELL-WALSH Urology*, Tenth Edition, Wein, A.J., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2533-2569 (2012).
14. Sun, Q., Identifying FoxA1 interacting partners: Insight into androgen regulated prostatic genes. 2010: Vanderbilt University.
15. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968; 49:347-57.

16. Theophilou, G., Lima, K.M., Briggs, M., vd., "A biospectroscopic analysis of human prostate tissue obtained from different time periods points to a trans-generational alteration in spectral phenotype", *Scientific Reports*, 5:13465 (2015).
17. Stamey, T.A., Adenocarcinoma of the prostate. *Campbell's Urology*, 1992: p. 1159-1221
18. Amin, M., et al., Zonal anatomy of prostate. *Annals of King Edward Medical University*, 2010. 16(3): p. 138-138.
19. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, et al: Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol* 1998; 153: pp. 911-919
20. Knox JD, Cress AE, Clark V, et al: Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate. *Am J Pathol* 1994; 145: pp. 167-174
21. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. *Prostate* 1991; 18:303-14.
22. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991; 129:3187-99.
23. Toivanen, R. ve Shen, M.M., "Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification", *Development*, 144(8): 1382-1398 (2017).
24. Burnett AL: Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review. *Urology* 1995; 45: pp. 1071-1083
25. Arıncı, K. and A. Elhan, *Anatomi*. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006: p. 54-7.
26. LijaH, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal Vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80(2):281-5.
27. Veeramani, S., Yuan, T-C., Chen, S-J., vd., "Cellular prostatic acid phosphatase: a protein tyrosine phosphatase involved in androgen-independent proliferation of prostate cancer", *Endocrine Related Cancer*, 12(4): 805-822 (2005).

28. Ntais, C., Polycarpou, A. ve Tsatsoulis, A., "Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes", *European Journal of Endocrinology*, 149: 469–477 (2003).
29. Harris, W.P., Mostaghel, E.A., Nelson, P.S. ve Montgomery, B., "Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion", *Nature Clinical Practise Urology*, 6(2): 76-85 (2009).
30. Sharma, M., Gupta, S., Dhole, B. ve Kumar, A., "The Prostate Gland", *Basics of Human Andrology*, Kumar, A. ve Sharma M., Springer Nature Singapore Pte Ltd., 1735 (2017).
31. Goffin, V., Hoang, D.T., Bogorad, R.L. ve Nevalainen, M.T., "Prolactin regulation of the prostate gland: a female player in a male game", *Nature Reviews Urology*, 8(11): 597-607 (2011).
32. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: Benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;(173):1256-61.
33. McAnich JW, Lue TF Smith Genel Üroloji. Selim Prostat Hiperplazisi. 2004. 367-374
34. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia etiology and pathophysiology. In: Wein JA, KL, Novick AC, Partin AW (Eds.). *Campbell - Walsh Urology 9th ed.* Philadelphia: Saunders/Elsevier co; 2007:6823
35. Nicholson, T.M. ve Riche, W.A., "Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future", *Differentiation*, 82(4-5): 184–199 (2011).
36. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji, Benign Prostat Hiperplazisi 2011; 915-938
37. Roehrborn CG, Mc. Etiology, pathophysiology, epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Campbell's Urology. Tenth Edition, Volume 3* Philadelphia: Saunders; 2012; 2533-2695
38. Herbert L, Frankin CL. Benign prostat hiperplazisinin değerlendirilmesi ve cerrahi olmayan tedavisi, *Campbell Üroloji 8. baskı*, Walsh PC, Retik AB, Vaugan ED, Wein AJ (eds). Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, Cilt 2, 1337-1378, 2005.
39. Holtgreve HL. Economic issues and management of Benign prostatic hyperplasia. *Urology* 46: 23-31, 1995.
40. Akdaş A, Çevik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. *Temel Üroloji 3. baskı*, Anafarta K(eds). Güneş Kitabevi Ltd. Şti 855-870, 2007.
41. Tarcan T, Yazıcı C. Benign prostat hiperplazisi tanı ve tedavisinde EAU ve AUA klavuzlarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 32: 110-117, 2006

42. Faure C.: Identification of alpha adrenoceptor subtypes present in the human prostate. *Life Sci*, 1994. 54(21): p.1595-1605
43. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE. International Union of Pharmacology. X. recommendations for nomenclature of α_1 -adrenoceptors: Consensus update. *Pharmacol Rev* 47: 267- 270, 1995.
44. AUA Practice Guidelines Committee: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 170: 530-545, 2003
45. Nickel JC. Prostatit ve benzeri hastalıklar (çeviri: Tandoğdu Z, Nuhoğlu B). Yaman Ö(Editör). Campbell - Walsh Üroloji. Onuncu Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014:327-57.
46. Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 618-629
47. Zorlu, F., Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK)
48. Collaboration, G.B.o.D.C., Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*, 2017. 3(4): p. 524.
49. Bashir, M.N., "Epidemiology of Prostate Cancer", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16 (13): 5137-5141 (2015).
50. Montironi, R., M. Scarpelli, and A. Lopez Beltran, Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch*, 2004. 444(6): p. 503-8.
51. Hemminki, K., Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30(2): p. 143-8.
52. Perdana, N.R., Mochtar, C.A., Umbas, R. ve Hamid, A.R.A.H., "The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review", *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine*, 48(3): 228-238 (2016).
53. Powell, I.J. ve Bollig-Fischer, A., "Minireview: the molecular and genomic basis for prostate cancer health disparities", *Molecular Endocrinology*, 27(6):879-891 (2013).
54. Thomas, L.N., et al., Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol*, 2008. 53(2): p. 244-52. 30.

55. Thomas, L.N., et al., Overexpression of 5 alpha-reductase type 1 increases sensitivity of prostate cancer cells to low concentrations of testosterone. *Prostate*, 2009. 69(6): p. 595-602.
56. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: pp. 215-224
57. Andriole G, Bostwick DG, Brawley OW, et al: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: pp. 1192-1202
58. Roddam AW, Allen NE, et al: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: pp. 170-183
59. Hu WY, Shi GB, Lam HM, et al: Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology* 2011; 152: pp. 2150-2163
60. Biernacka KM, Perks CM, and Holly JM: Role of the IGF axis in prostate cancer. *Minerva Endocrinol* 2012; 37: pp. 173-185
61. Uzoh CC, Holly JM, Biernacka KM, et al: Insulin-like growth factor-binding protein-2 promotes prostate cancer cell growth via IGF-dependent or independent mechanisms and reduces the efficacy of docetaxel. *Br J Cancer* 2011; 104: pp. 1587-1593
62. Pollak M. Insulin like growth factors and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:49-66
63. Barreto AM, Schwartz GG, Woodruff R, et al: 25-Hydroxyvitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: pp. 265-270
64. Özgök İY, Yalcın S, Androjenler ve androjen dışı etkenler. *Türkiye Klinikleri Üroloji Prostat Kanseri 1 Özel Sayısı Rev* 2017; 82-87
65. Huncharek M, Muscat J, and Kupelnick B: Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 2008; 60: pp. 421-441
66. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, et al: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: pp. 597-603
67. Roberts CK, Vaziri ND, and Barnard RJ: Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: pp. 2530-2532
68. Nimrod A, Ryan KJ. Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(3):367-72

69. Hayes BJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feed-back. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3027-35
70. Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley Jr WF. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):621-8
71. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, et al: Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010; 100: pp. 693-701
72. Byrne MM, Davila EP, Zhao W, et al: Cancer screening behaviors among smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: pp. 611-617
73. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, et al: Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011; 305: pp. 2548-2555
74. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, et al: Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA* 2002; 287: pp. 3110-3115
75. Holt SK, Salinas CA, and Stanford JL: Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol* 2008; 180: pp. 2565-2567.
76. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al: International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: pp. 1079-1092.
77. Muir CS, Nectoux J, and Staszewski J: The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: pp. 133-140.
78. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county. *Br J Cancer* 1991; 63: pp. 963-966.
79. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101: pp. 2371-2490.
80. Sinha R, Park Y, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am j Epidemiol* 2009; 170:1165.
81. Darago A, Sapato A, Matych J, Nasiadek M, Skrzypinska-Gawrysiak M, Klianowicz A. The correlation between zinc and insulin like growth factor-1 (IGF-1), its binding protein (IGFBP-3) and prostate specific antigen (PSA) in prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(10):1699-705.

82. Karimi G, Shadar S, Homayouni N, Rajikan N, Abu Bakar NF, Othman MS. Association between trace element and heavy metal levels at nail and hair with prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4249-53.
83. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391.
84. Huang WY, Hayes R, Pfeiffer R, et al: Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: pp. 2374-2381
85. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, et al: Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. *PLoS One* 2010; 5: pp. e8736
86. Giles GG, Severi G, English DR, et al: Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: pp. 211-216
87. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, et al: Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: pp. 1578-1586
88. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al: Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: pp. 607-615
89. Coussens LM, and Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: pp. 860-867
90. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: pp. 256-269
91. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155: pp. 1985-1992
92. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol* 1997; 61:647-53.1.
93. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 263-74.
94. Wang D-s, Ren C, Qiu M-z, Luo H-y, Wang Z-q, Zhang D-s, et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer. *Tumor Biol* 2012;33:749e56.
95. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010;6:149e63.
96. Putzi MJ, and De Marzo AM: Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000; 56: pp. 828-832

97. Shah R, Mucci NR, Amin A, et al: Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol* 2001; 158: pp. 1767-1773
98. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13: 499-503.
99. D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(3): 257–262.
100. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; (12)3: 223–226.
101. Heidenreich A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., vd., EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent", *European Urology*, 65: 124-137 (2014).
102. Richie, J.P., et al., Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42(4): p. 365-74.
103. Carvalhal, G.F., et al., Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161(3): p. 835-9.
104. Wang, M., et al., Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*, 1979. 17(2): p. 159-163.
105. Papsidero, L.D., et al., A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*, 1980. 40(7): p. 2428-32.
106. Oesterling, J.E., et al., Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993. 270(7): p. 860-4.
107. Benson, M.C. and C.A. Olsson, Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994. 74(6): p. 1667-73.
108. Andres, R. and M. Walsh, Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men. *Jama*, 1992. 267: p. 2215-2220.
109. Schmid, H.P., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 1993. 71(6): p. 2031-2040.
110. Arlen, P.M., et al., Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology*, 2008. 179(6): p. 2181-2186.

111. Kuligowska, E., et al., Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*, 2001. 220(3): p. 757-64.
112. Vinjamoori, A.H., et al., Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. 199(2): p. 367-72
113. Bomers, J.G. and J.O. Barentsz, Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 431680.
114. Villeirs, G.M., et al., Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol*, 2011. 77(2): p. 340-5
115. Hambrock, T., et al., Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol*, 2010. 183(2): p. 520-7.
116. Barentsz, J.O., et al., ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012. 22(4): p. 746-57.
117. Barrett, T., B. Turkbey, and P.L. Choyke, PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol*, 2015. 70(11): p. 1165-76.
118. Loeb, S., Carter, HB. Prostat Kanserinin Erken Tanısı, Takibi ve Evrelendirilmesi. *Campell-Wals Uroloji* 10.Baskı, 2012. p.2763-2770
119. Djavan, B., et al., Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol*, 2002. 42(2): p. 93-103.
120. Gleason DF, and Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: pp. 58-64
121. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244-52.
122. Ertoý Baydar D. Prostat Kanser Patolojisi. *Trd Sem* 2017; 5: 370-82.
123. Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M., vd., Guidelines on Prostate Cancer, *European Urology*, 59(4): 572-583 (2011).
124. Stewart B, Wild International Agency for Research on Cancer, WHO CP (eds. . World Cancer Report 2014 [Online]. 2014.

125. Keskinç B, Gültekin M, Karaca DAS, Öztürk C, Boztaş G, Karaca MZ, et al. Ulusal Kanser Kontrol Planı 2013-2018 . 2016 sayfa:39-40
126. Jemal A, MA J, Siegel R, Fedewa S, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. JAMA Oncol. 2016 Aug 18.
127. Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. Turk J Urol. 2015;41(4):215-20
128. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002;168(3):906-13
129. Honda GD, Bernstein L, Ross RK, Greenland S, Gerkins V, Henderson BE. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. Br J Cancer 1988;57(3):326-31
130. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 2003;361(9361):955-64.
131. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010; 140: 883– 899
132. Ohnishi S, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Hammam O, Murata M, et al. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells. Oxidative Med Cell Longev. 2013;387014:2013
133. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. Cytokine 2008; 43: 374–79.
134. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer. 2007;121:2373–80.
135. Chan, A. T., Ogino, S. & Fuchs, C. S. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. N. Engl. J. Med. 356, 2131–2142 (2007)
136. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Scientific reports 2015; 5: 12493.

137. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2013; 14(9): 5237-42.
138. Zhang H, Zhang L, Zhu K, et al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *PloS one* 2015; 10(5): e0126496.
139. Camtosun A, Celik H, Altintas R, Topcu I, Tasdemir C. Does preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio have a value in predicting recurrence in bladder tumour after intravesical BCG treatment? *Biomedical Research*. 2017;28(1):36-40
140. Gorgel SN, Ozer K, Kose O, Dindar AS. Can preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict malignancy in patients undergoing partial nephrectomy because of renal mass? *International Brazilian Journal of Urology: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2018;44(3):461.
141. Lapi F, Levi M, Simonetti M, et al. Risk of prostate cancer in low-dose aspirin users: a retrospective cohort study. *Int J Cancer* 2016;139:205–11.
142. Veitonmaki T, Murtola TJ, Maattanen L, et al. Use of non-steroidal anti inflammatory drugs and prostate cancer survival in the Finnish prostate cancer screening trial. *Prostate* 2015;75:1394–402.
143. Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, et al. Daily aspirin use and prostate cancer-specific mortality in a large cohort of men with non metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3716–22.
144. Fujita K, Imamura R, Tanigawa G, et al: Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: pp.386– 390.
145. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, et al: Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men under going needle biopsy. *Oncotarget* 2015; 6: 32169–32176
146. Leibowitz-Amit R, Templeton AJ, Omlin A, Pezaro C, Atenafu EG, Keizman D, et al. Clinical variables associated with PSA response to abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25(3):pp.657–62. 52

147. Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, Zhou XC, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration- resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU international*. 2014; 114 (6b):E11–7
148. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, Clarke SJ, Vardy JL, Templeton AJ, et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2014; 12(5):pp.317–24
149. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, McNamara MG, Leibowitz-Amit R, VeraBadillo FE, et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer within corporation of neutrophil-to lymphocyte ratio. *Cancer*. 2014; 120(21):pp.3346–52.
150. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, et al. Evaluation of neutrophil-to lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: results of 1836 patients. *Can UrolAssoc J* 2015;9:E pp.761–765.
151. Huang TB, Mao SY, Lu SM, Yu JJ, Luan Y, Gu X, Liu H, Zhou GC, Ding XF. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diagnosis of prostate cancer among men who underwent template-guided prostate biopsy: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(44):e5307



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 196
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 20.02.2020
Toplantı No : 2020/03
Proje No : 20-KAEK-046

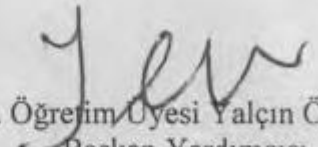
30.04.2020

Sayın, Prof.Dr. Fikret ERDEMİR

Etik Kurulumuzun 20.02.2020 tarihli toplantısında görüşülen 20-KAEK-046 kayıt numaralı **“Prostat Kanserinin Tanısında Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Platelet-Lenfosit Oranının Önemi”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Dr. Öğretim Üyesi Yalçın ÖNDER
Başkan Yardımcısı