

**T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
İstanbul Bakırköy Bölgesi Genel Sekterliği
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği**

**ÇİNKO/tPSA ORANININ TEK BAŞINA SERUM ÇİNKO, tPSA,
sPSA/tPSA ORANI VE SERUM SERBEST VE TOTAL
TESTESTERON DÜZEYLERİNE GÖRE PROSTAT KANSERİ
TARAMASINDAKİ YERİ**

Dr. Mustafa Zafer TEMİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Atilla SEMERCİÖZ**

İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A) PROSTAT BEZİ MORFOLOJİSİ.....	3
1) Embriyoloji.....	3
2) Anatomi.....	7
3) Histoloji.....	17
4) Fizyoloji.....	19
B) PROSTAT KANSERİ.....	20
1) Epidemiyoloji.....	21
2) Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	22
3) Patoloji.....	26
4) Klinik bulgular.....	28
5) Tanı.....	30
6) Evreleme.....	40
III. MATERYAL ve METHOD.....	44
IV. BULGULAR.....	47
V. TARTIŞMA.....	58
VI. SONUÇ.....	64
VII. KAYNAKLAR.....	65
VIII. EK-1.....	95

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince engin bilgileri ve çok değerli tecrübelerini paylaştığım, tıbbi bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra mesleki disiplin hususunda da çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım, eğitim ve idari sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Atilla SEMERCİÖZ' e,

Eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım eğitim sorumlularımız Doç. Dr. İ. Engin Kandıralı ve Doç. Dr. Murat Binbay'a ve tüm uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan daima zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, klinik sekreterimize ve tüm üroloji kliniği çalışanlarına ve,

Tez hazırlama sürecimde yardımlarını esirgemeyen tıbbi biyokimya uzmanı Dr. Suat Hayri KÜÇÜK ve moleküler biyoloji ve genetik uzmanı Yard. Doç. Dr. Nagehan ERSOY' a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve benden desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Sevgili eşim Yasemin TEMİZ' e ve aramıza yeni katılarak ailemize mutluluk ve neşe katan sevgili kızım Zeynep Öyküm TEMİZ' e teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Zafer TEMİZ
Eylül 2013/İstanbul

ÖZET

Prostat kanserinde PSA' nın bulunmasıyla erken tanı olanağının ortaya çıkmasına rağmen, PSA özgüllüğü istenen düzeyde değildir. Literatürde PSA özgüllüğünü artırmak amacıyla çeşitli PSA varyasyonları tanımlanmışsa da; prostat kanseri taramasında tek başına total PSA (tPSA) ölçümünden daha efektif bulunmamışlardır. Çalışmamızda; serum çinko, tPSA, serbest PSA/ total PSA (sPSA/tPSA), çinko/tPSA, serbest ve total testesteron değerlerinin prostat kanseri erken tanısındaki tanı değerlerini araştırmayı amaçladık.

Temmuz 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında serum tPSA yüksekliği olan ($>2,5$ ng/mL) ve/veya şüpheli parmakla rektal muayene bulguları olan, 480 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum tPSA, sPSA, çinko, total ve serbest testesteron değerleri saptandı ve hastalara TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanarak standart 10 kor doku örnekleri alındı. Patoloji sonuçlarına göre hastalar, prostat kanseri (Pca) ve kontrol gruplarına ayrıldı. Serum çinko, tPSA, sPSA/tPSA, serbest ve total testesteron ve çinko/tPSA değerlerinin prostat kanseri taramasındaki tanı değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Pca ve kontrol grupları arasında; serum çinko ($127,33$ μ g/dL - $131,15$ μ g/dL. **p=0,350**), serbest testesteron ($8,37$ ng/mL - $8,49$ ng/mL. **p=0,694**) ve total testesteron ($4,44$ ng/mL - $4,31$ ng/mL. **p=0,425**) ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı. Ancak, gruplar arasında serum tPSA değeri ($7,62$ ng/mL - $5,23$ ng/mL. **p=0,0001**), sPSA/tPSA oranı ($0,17$ - $0,23$. **p=0,0001**) ve çinko/tPSA oranı ($150,8$ - $239,6$. **p=0,0001**) medyan değerlerinde anlamlı fark saptandı. Yapılan ROC (receive operating characteristic) analizleri ve eğri altında kalan alan (AUC) karşılaştırmalarında, çinko/tPSA-tPSA ve çinko/tPSA-sPSA/tPSA AUC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (**p=0,209** ve **p=0,790**).

Çalışmamızda; çinko/tPSA değerinin tPSA ve sPSA/tPSA değerlerine benzer AUC değeri olması nedeniyle, tPSA ve sPSA/tPSA değerlerine benzer tanı değerine sahip olduğu saptandı. Buna göre, çinko/tPSA oranı prostat kanseri tanı ve taramasında bir modalite olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri, PSA, çinko, çinko/tPSA

ABSTRACT

Although Prostate Specific Antigen (PSA) is a useful marker for early detection of the prostate cancer, its specificity is not sufficient. Several PSA variations were defined in order to increase the specificity of the test, but they aren't much more effective than the PSA alone for detection of disease. In this study we aimed to establish the utility of serum zinc, total PSA (tPSA), free PSA/total PSA (fPSA/tPSA), zinc/tPSA, free and total testosterone levels for early detection of the prostate cancer.

Between July 2012 and January 2013, 480 patients with elevated serum tPSA levels ($>2,5$ ng/mL) and/or suspicious digital rectal examination were included to the study. The serum zinc, tPSA, fPSA/tPSA, zinc/tPSA, free and total testosterone levels were detected. Transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy was performed to these patients by using the standard 10 core technique. The patients were divided into prostate cancer (Pca) and control cohorts according to the pathological findings. The results of these markers were evaluated statistically considering the diagnostic values for the early detection.

Although no significant difference was detected on the mean levels of the serum zinc (127,33 μ g/dL - 131,15 μ g/dL. **p=0,350**), free testosterone (8,37 ng/mL - 8,49 ng/mL. **p=0,694**) and total testosterone (4,44 ng/mL - 4,31 ng/mL. **p=0,425**), the difference of the serum tPSA (7,62 ng/mL-5,23 ng/mL. **p=0,0001**), fPSA/tPSA (0,17 - 0,23. **p=0,0001**) and zinc/tPSA (150,8 - 239,6. **p=0,0001**) median levels was significant between the two groups. By using receive operating characteristic (ROC) analysis and comparing area under curve (AUC) levels, there was no significant difference on AUC levels between serum zinc/tPSA with tPSA levels and zinc/tPSA with fPSA/tPSA levels (**p=0,209** and **p=0,790**).

In our study we established that the diagnostic value of the serum zinc/tPSA levels is similar to serum tPSA and fPSA/tPSA levels according to the similar AUC levels. Due to our results, serum zinc/tPSA level might be a useful marker for diagnosis and detection of the prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, PSA, zinc, zinc/tPSA

SİMGELER VE KISALTMALAR

18F- FDG: 18 florodeoksiglukoz

ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon

AUC: Eğri altında kalan alan

BMP: Bone morphogenetic protein

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BRCA 1: Meme kanseri 1 geni

BRCA 2: Meme kanseri 2 geni

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAPB: Capping Protein Beta

CYP17: 17- hidroksilaz sitokrom p450

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DHT: Dihidrotesteron

dL: Desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELİSA: Enzim bağımlı immunosorbent assay

FGF 10: Fibroblast growth faktör

HCG: Human koryonik gonadotropin

HPC1: Herediter prostat kanseri geni 1

HPC2: Herediter prostat kanseri geni 2

HPCX: X kromozomundaki herediter prostat kanseri geni

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

LH: Lüteinizan hormon

LHRH: Lüteinizan hormon serbestleştirici hormon

LR (+) değeri: Pozitif olasılık değeri

mL: Mililitre

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

ng: Nanogram

NKD: Negatif kestirim değeri

PAP : Prostatik asit fosfataz

PCA3: Prostat kanser antijeni 3

PCAP: Putative cancer of prostate

PET: Pozitron emisyon tomografi

PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

PKD: Pozitif kestirim değeri

pPSA: ProPSA

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAD: PSA dansitesi

PSAV: PSA velositesi

ROC: Alıcı işlem karakteristikleri

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin

TGFβ : Transforming growth faktör beta

TNF-alfa: Tümör nekrotizan faktör-alfa

TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz

TRUS biyopsi: Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi

TRUS: Transrektal ultrasonografi

VDR: Vitamin D reseptörü

μg: Mikrogram

TABLÖLAR

Tablo-1. Serum tPSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları, tPSA (ng/ml).

Tablo-2. Prostat kanserinde Jewett-Whitmore sınıflandırılması.

Tablo-3. Prostat kanserinde TNM sınıflandırması.

Tablo-4. TNM sisteminin evre gruplandırılması.

Tablo-5. Olguların yaş, prostat volümü, tPSA, sPSA/tPSA, çinko/tPSA, çinko, total ve serbest testosteron değerleri.

Tablo-6. tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

Tablo-7. tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Tablo-8. sPSA/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

Tablo-9. sPSA/tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Tablo-10. Çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

Tablo-11. Çinko/tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Tablo-12. tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alanlar.

Tablo-13. tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alanların karşılaştırılması.

ŞEKİLLER

Şekil-1. Stromal (Mezenkimal)-Epitelyal Etkileşimler.

Şekil-2. Prostatik epitelyal tomurcuklanmaların şematik gösterimi.

Şekil-3. Prostatik embriyonel gelişimin şematik özeti.

Şekil-4. Prostat anatomisi ve komşulukları.

Şekil-5. Prostat zonal anatomisinin şematik gösterimi.

Şekil-6. Prostat zonal anatomisi, sagital kesit şematizasyonu.

Şekil-7. Prostatın arteriyel kanlanması şematik gösterimi.

Şekil-8. Prostatın venöz drenajının şematik gösterimi.

Şekil-9. Prostatik lenfatik sisteminin şematik gösterimi.

Şekil-10. Nörovasküler demetin şematik gösterimi.

Şekil-11. Prostat bezi histolojik kesiti.

Şekil-12. tPSA için ROC eğrisi.

Şekil-13. sPSA/tPSA için ROC eğrisi.

Şekil-14. Çinko/tPSA için ROC eğrisi.

Şekil-15. tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA için ROC eğrileri.

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri Avrupa’ da en sık görülen solid kanser olup, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (1). Ülkemizde ise prostat kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser olup, yapılan son araştırmalardan birinde prostat kanserinin mesane kanserini geçerek en sık görülen ürolojik kanser olduğu saptanmıştır (2). Prostat kanserini diğer üroonkolojik hastalıklardan ayıran en önemli özellik; 1980’ li yılların ikinci yarısında prostat spesifik antijen’ in (PSA) bir tümör belirteci olarak tanımlanıp kullanıma girmesidir. PSA’ nın tanımlanmasıyla prostat kanseri biyokimyasal olarak taranabilir ve tanısı çok erken evrelerde konulabilir bir hastalık durumuna gelmiştir (3).

Tüm kanser tiplerinde olduğu gibi, prostat kanserinin erken tanısı da, erken dönemde etkin tedavileri mümkün kılarak hastalıksız sağ kalıma olanak sağlaması ve yaşam kalitesine olumlu etkileri nedeniyle son derece önemlidir. PSA’ nın bulunmasıyla erken tanı olanağının ortaya çıkmasına rağmen, PSA’ nın özgüllüğü istenen düzeyde değildir (3). PSA organa özgü bir antijen olsa da, kansere özgü değildir. Serum PSA düzeylerinin sağlıklı kişilerde yaş, ırk ve prostat hacmine bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca; travma, ejakülasyon, transüretal kateterizasyon, transrektal ultrasonografi ve sistoskopi gibi nedenlerle artabilen serum PSA seviyesi, prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir (3). Literatürde PSA’ nın özgüllüğünü artırmak amacıyla serbest PSA (sPSA), PSA velositesi, PSA dansitesi ve yaşa özgü PSA oranları gibi çeşitli varyasyonlar tanımlanmışsa da; bunlar prostat kanseri taramasında tek başına total PSA (tPSA) ölçümünden daha efektif bulunmamıştır (4). Serbest PSA/ total PSA (sPSA/tPSA) şeklinde hesaplanan ve serbest PSA yüzdesi olarak isimlendirilen diğer bir PSA varyasyonunun taramada duyarlılık ve özgüllüğü artırarak negatif biyopsileri önlediği bazı çalışmalarla gösterilmiştir (4-7). Ancak serbest PSA yüzdesinin kabul edilen eşik değerlerinde fikir birliği olmadığını ve taramadaki özgüllüğünün kesin tanımlanmamış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8-11). Günümüzde, prostat kanseri taramasında ideal bir tarama testi geliştirilememiş olmakla birlikte ideal bir tarama testi gerekliliği halen devam etmektedir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada prostat kanserli doku örneklerinde normal ve benign prostatik hiperplazi (BPH)’ li doku örneklerine oranla çinko düzeylerinin daha düşük

olduğunu ve prostat kanserli hastaların serum çinko düzeylerinin, normal sağlıklı insanlar ve BPH' lı hastalara oranla daha düşük düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12-18). Bir başka çalışmada tPSA değerleri gri zonda (4-10 ng/mL) olan hastalarda serum çinko değerleri araştırılmış ve çalışılan hasta grubunda tanıda tPSA' ya göre üstünlük sağlayabileceği gösterilmiştir (19).

Literatürde; serum total ve serbest testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında, serum testesteron düzeylerinin prostat kanserli ve BPH' lı hastalarda farklı olduğu ve testesteron düzeylerinin prostat kanserli hastalarda azaldığı gösterilmişken (20-27), bazılarında ise serum testesteron düzeylerinin prostat kanserli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (28-30). Bunun yanında prostat kanseri ile serum testesteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır (31, 32).

Çalışmamızda; prostat kanseri taramasındaki yeri kabullenilmiş tPSA ile literatürde prostat kanserli hastalarda azaldığı gösterilen serum çinko düzeyini birlikte kullanarak; serum çinko, tPSA, sPSA/tPSA, serbest ve total testesteron ve çinko/tPSA değerlerinin prostat kanseri erken tanısındaki tanı değerlerini araştırmayı amaçladık.

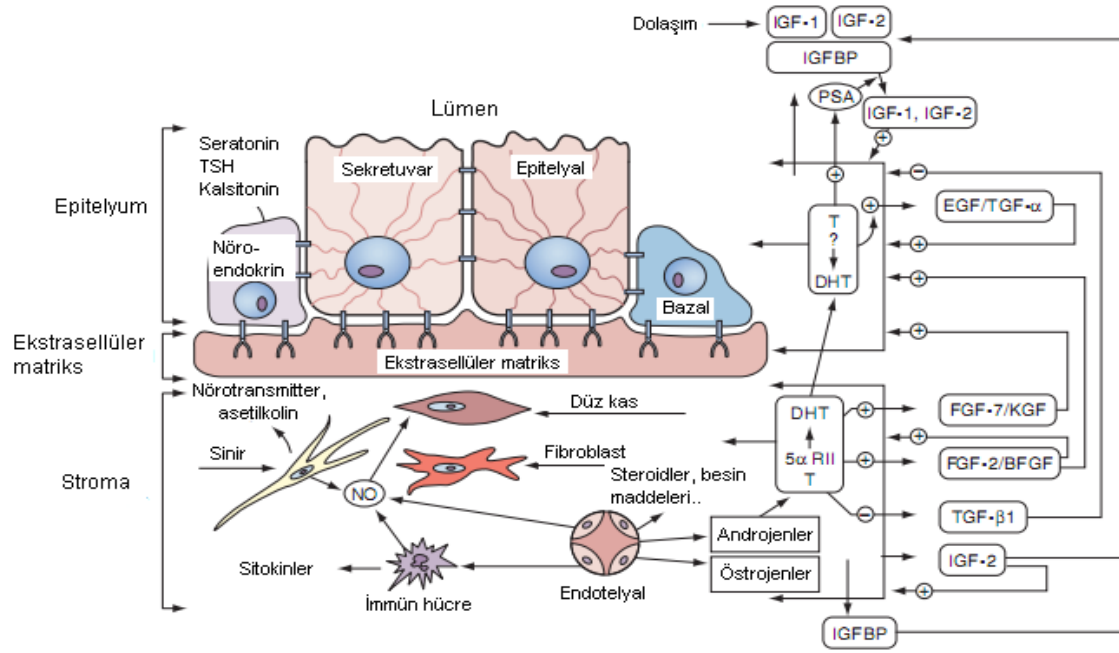
II. GENEL BİLGİLER

A) PROSTAT BEZİ MORFOLOJİSİ

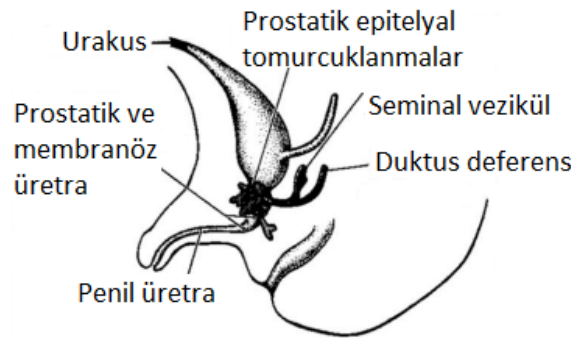
1) EMBRİYOLOJİ

Prostat bezi primitif endodermden köken almaktadır. Primitif endoderm bölgesel farklılaşmalar sonucunda fore gut, mid gut ve hind gut olmak üzere üç farklı embriyolojik kısma ayrılır. Hind gut, son kısmında genişleyip kalınlaşarak kloaka olarak isimlendirilen primitif boşaltım kanalına dönüşür. İnsanlarda ve diğer memelilerde kloaka, embriyogenez sırasında üreorektal septum aracılığıyla sırasıyla üriner sistem ve sindirim sistemine ait elemanların gelişimlerinin devam edeceği ön ve arka kısımlara ayırır. Ön üriner kısım primitif ürogenital sinüs olarak isimlendirilir. Ürogenital sinüsün kraniyal kısmından mesane, kaudal sonlanım kısmından ise üretra gelişir (33).

Erkeklerde prostat gelişimi mesane boynunun hemen altında ürogenital sinüs epitelyumundan kaynaklanan epitelyal tomurcuklanmaların proliferasyonu ile başlamaktadır. Daha sonra prostatik epitelyal tomurcuklanmaların ürogenital sinüs mezenkimini invaze etmesi ile gelişim devam eder. Mezenkimal invazyon, gelişim sürecinde androjenden bağımsız iken epitelyal tomurcuklanma ve proliferasyon doğrudan androjen bağımlı bir süreçtir. Prostatın gelişim sürecinde epitelyal ve mezenkimal dokular arasında karmaşık etkileşimler meydana gelmektedir (33) (Şekil-1). Ürogenital sinüs endoderminden köken alan ve prostatik üretranın gelişiminden sorumlu olan epitelyal hücreler; embriyonel gelişimin üçüncü ayında prolifer olmaya başlayarak çevresindeki mezankimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir (34).



Şekil-1. Stromal (Mezenkimal)-Epitelyal Etkileşimler. Testesteron ve büyüme faktörleri kendi aralarında etkileşim içinde oldukları gibi, stromal ve epitelyal hücrelerle de etkileşim gösterirler. Önemli noktalar: (1) prostatik epitelyal hücreler (nöroendokrin, sekretuar ve bazal hücreler) ve prostatik stromal hücreler (düz kas hücreleri, fibroblastlar, immün hücreler, endotelial hücreler ve sinir hücreleri) etkileşim içerisinde bulunurlar; (2) testesteron stromal kompartmanda 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestesteron' a (DHT) dönüştürülür; (3) prostatik dokuda; sinir hücreleri, immün hücreler (makrofajlar vs.) ve endotelial hücreler olmak üzere başlıca üç farklı nitrik oksit (NO) kaynağı bulunmaktadır; (4) stromal-epitelyal etkileşimlerin düzenlenmesinde çok sayıda farklı büyüme faktörleri görev almaktadır (33).



Şekil-2. Prostatik epitelyal tomurcuklanmaların şematik gösterimi.

(Smith's General Urology, Seventeenth Edition. McGraw Hill Professional, Nov 21, 2007.)

Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epiteli hücreleriyle ilişkili mezenkimden ise organın stroması ve düz kasları meydana gelmektedir

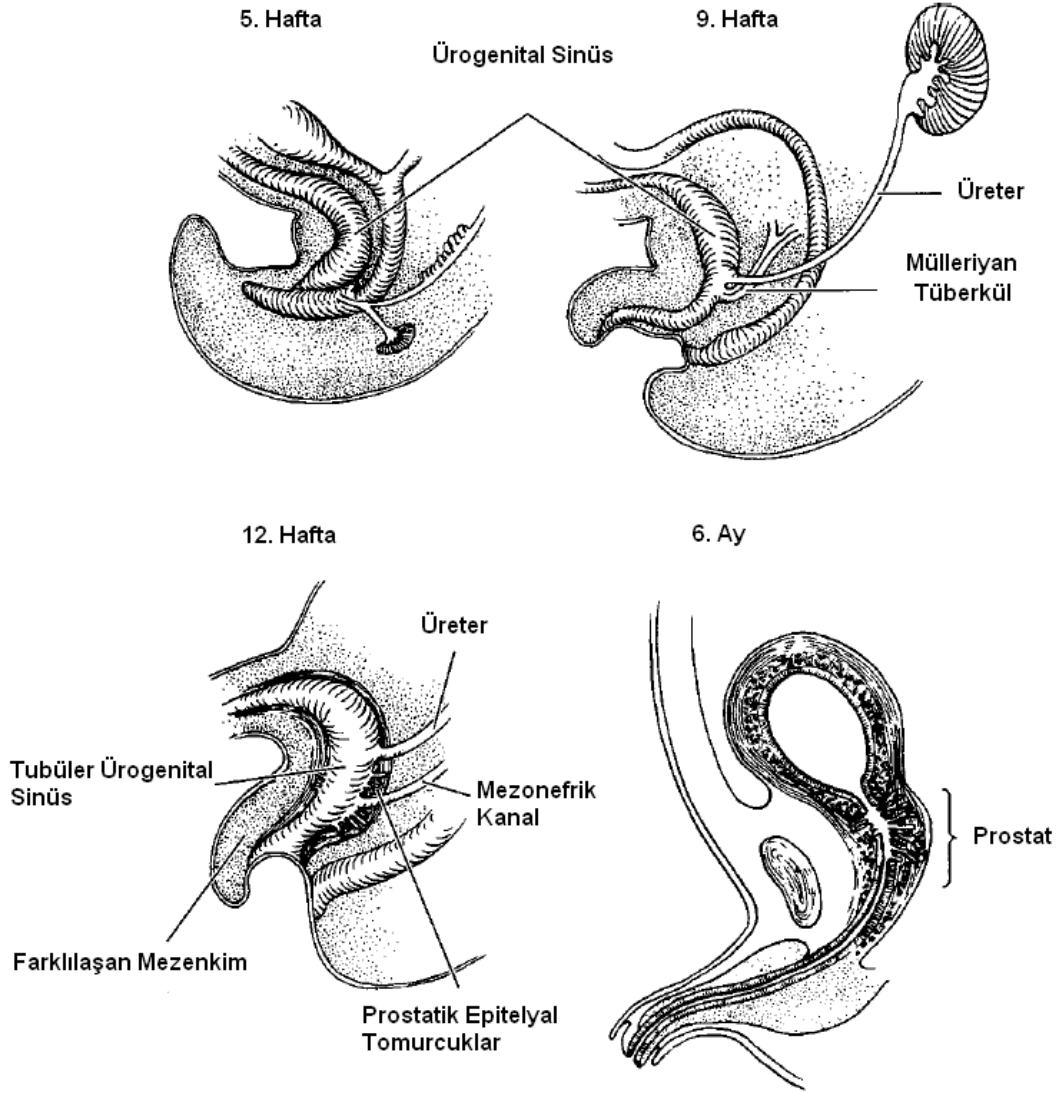
(34, 35). Üretral orta noktada verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkim dokusu, Wolf kanalı (mezonefrik kanal) kökenlidir (36).

Prostat gelişimi, Wolf kanalından gelişen seminal veziküller ve epididimis gibi dokulardan daha geç olarak, embriyonel hayatın üçüncü ayında izlenmektedir ve gelişimi diğerlerinin aksine testesteron' a değil dihidrotestesteron' a (DHT) bağımlıdır. Dişi genotipte, androjen uyarısı yokluğunda prostatın geliştiği dokulardan üretral ve paraüretral salgı bezleri gelişir. Prostat, Wolf kanalının kloakaya açıldığı yer hizasında primer üretranın arka duvarında oluşan bir divertikulumdan gelişir. Daha sonra primer üretranın yan ve ventral duvarlarında da tubüler taslaklar oluşur. Buna göre prostat, mezonefrik kanal girişinin çevresindeki üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tubüler oluşumlar 11. haftanın sonunda DHT uyarımı altında beş adet epitelyal dallanma şeklinde, çiftler halinde verumontanum hizasında ürogenital sinüsün arka tarafından çıkar ve çevre mezenkime prostati oluşturmak üzere invaze olurlar. Üst çift; mezodermal kaynaklı olduğu düşünülen prostatın iç bölgesini oluştururken, alt çiftler endodermal orjinli olduğu düşünülen prostatın dış bölgesinin oluşmasını sağlar. İç bölgeden daha sıklıkla benign prostat hiperplazisi (BPH), dış bölgeden ise malign hastalıkların geliştiği düşünüldüğünde bu ayrımın önemi belirginleşmektedir. Bu süreçte ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşmış mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 6. haftada tubüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. Yirmi ikinci haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (37, 38).

Beş grup epitel tomurcuğundan en sonunda anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayırık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler (38).

Anterior lobun tubülleri diğer lobların tubülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar. Erken evrelerde anterior lob tubülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermelerine karşın yavaş yavaş küçülürler ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Ancak kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda lümenleri gözükmeyip, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob, daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tubüllere sahiptir. Bu tubüller büyüdükçe

gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar (38).



Şekil-3. Prostatik embriyonel gelişimin şematik özeti.

(Smith's General Urology, Seventeenth Edition. McGraw Hill Professional, Nov 21, 2007.)

Prostat embriyonel hayatın dördüncü ayında büyük ölçüde farklılaşmasını tamamlamıştır. (39) Neonatal dönemde çapı 1 cm' den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm kadar çapa ulaşır. Puberteden sonra prostatın matürasyonu hızlanır ve 20 yaşında erişkin halini alır. (36) Farklılaşması tamamlanan prostatın gelişimi tüm hayat boyunca devam eder ve bu değişim BPH' nın nedeni olarak gösterilebilir (39).

Prostatik embriyogenezde moleküler mekanizmalar

Prostatik gelişim sürecinde dihidrotestesteron aracılığıyla olan androjen sinyalizasyonunun önemi oldukça iyi bilinmesine rağmen, bu sinyalizasyon spesifik lokalizasyon olmaksızın alt genitoüriner traktı geliştirecek embriyojenik dokularda genel etki göstermektedir (40, 41).

Prostatik epitelyal tomurcuklanmanın ürogenital sinüsde kendi spesifik lokalizasyonunda başlangıcı, androjen sinyalizasyon mekanizmaları ile açıklanamamıştır. Prostatik epitelyal tomurcuklanmanın kusursuz üç boyutlu gelişiminin spesifik başlangıç lokalizasyonu, genitoüriner traktın gelişeceği primitif endodermal dokunun kraniokaudal ve proksimodistal kısımlarında transkripsiyonel regülatör işlevi görerek farklı gen ekspresyonlarına yol açan homeobox (hox) genleri (özellikle hoxa13, hoxb13 ve hoxd 13 genleri) ile belirlenmektedir (42-44).

NK ailesi olarak isimlendirilen bir transkripsiyon faktör ailesinin üyesi olan ve DNA bağlayıcı homeobox gen motifleri içeren NKx3.1 transkripsiyon faktörünün, farelerde prostatik epitelyal dallanma ve tomurcuklanma derecesinde etkili olduğu ve epitelyal ekspresyonunun prostatik doku gelişiminin moleküler düzeyde en erken belirtisi olduğu gösterilmiştir (45-47).

Prostatik epitelyal tomurcuklar etrafındaki mezenkimal yoğunlaşmada; transforming growth faktör beta ailesine ait büyüme faktörleri (transforming growth faktör beta-TGF β , bone morphogenetic protein -BMP, fibroblast growth faktör- FGF 10 gibi) sinyalizasyonları anahtar rol oynarlar. TGF β 1 ve FGF 10 sinyalizasyonları, prostatik epitelyal hücrelere süpresör yönde etki ederek epitelyal tomurcuklanmanın sınırlandırılmasını sağlarlar (48, 49). BMP sinyalizasyonu; epitelyal süpresyon ve epitelyal tomurcuklanmada sınırlandırma ortaya çıkarken epitelyal tomurcuklar çevresinde mezenkimal yoğunlaşmalar meydana gelir (50). Fibroblast growth faktörler (FGFs) ile bu mezenkimal yoğunlaşmalar daha da artırılmaktadır (51).

2) ANATOMİ

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat; kemik pelvis boşluğunda, tepesi aşağıda, tabanı yukarıda, prostatik üretranın etrafını saran koni şeklinde fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır (52). Prostatın yaklaşık % 30'u fibromusküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan oluşur (53). Erişkin prostatında fibromusküler bir stroma içinde 30-

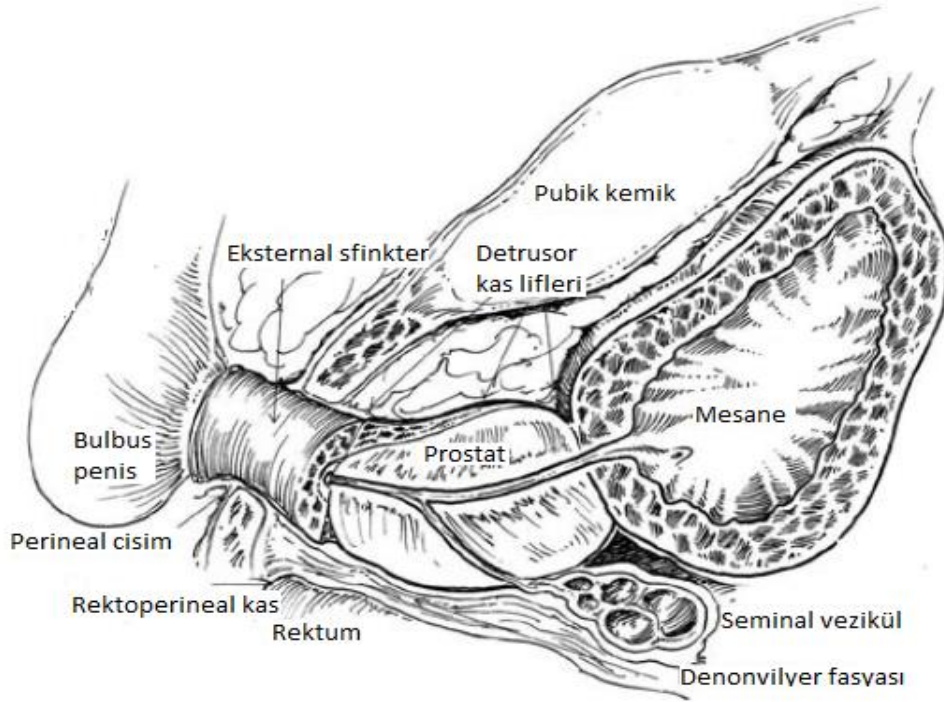
50 adet, sekretuvar fonksiyon gören tubüloalveolar glandüler yapılar bulunmaktadır. Bu glandüler yapılar, 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılırlar (54).

Prostat bezinin tabanı mesane boynuyla, tepesi ise membranöz üretra ile devamlılık gösterir (52). Prostatın büyüklüğü kişiden kişiye değişmekle birlikte, erişkin prostatı yaklaşık olarak 20 gram ağırlığındadır. Normal bir erişkin prostatı yaklaşık olarak 2,5-3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2,5-3 cm ön arka uzunluğunda ölçülere sahiptir (55, 56). Prostatın anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Posterior yüz, rektum ampullasından, prostatik kapsül ve Denonvilliers fasyası aracılığıyla ayrılırken, her iki vesikula seminalis ve duktus deferensin ampullası ile komşuluk yapar (Şekil-4). Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar uzakta bulunurken, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve gevşek bağ dokusuyla doludur. Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımıyla pubis kemiğine tutunurken, inferolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunur (52).

Prostat, dış kısmı pelvik fasyadan köken alan ince ve sağlam fibröz bir kılıf olan kapsülle sarılmıştır. Bu kılıf öne ve yana doğru direkt olarak periprostatik kılıf olarak devam etmektedir. Dorsal venin major dalları bu kapsülle birlikte ilerlerler. Fibröz kapsül ön tarafta puboprostatik ligamentlerle devam ederek pubise tutunur. Aşağıda ise eksternal üretral sfinkter, transversus perinei profundus kası ve perinenin derin fasyalarıyla devam eder. Prostat kapsülü arka kısmında avasküler bir yapıdadır. Beze sıkıca yapışmış olan kapsül, bezin içine fibromusküler bölmeler göndererek, bezi daha küçük bölümlere ayırır (57-60).

Pelvik pleksustan kaynaklanan kavernöz sinir ağı, periprostatik kılıf içinde prostat kapsülü dışında, prostatın posterolateralinde, saat 5 ve 7 düzeylerinde lokalizedir. Membranöz üretrada ise saat 3 ve 9 hizasında ürogenital diyafragmayı perforer eder ve korpus kavernozuma girer. Bu sinirler, yolları boyunca prostata dallar verirler. Sinirlerin prostata giriş bölgeleri transkapsüler tümör yayılımı açısından düşük dirençli yerlerdir (52). Sinirlerle beraber bulunan vasküler yapılar damar sinir paketini (nörovasküler demet) oluşturur. Kapsül ile damar sinir paketi arasındaki mesafe prostatik apekte en kısadır (61). Prostatın fibromusküler elemanlarıyla, mesane boynunun musküler elemanları ilişki halindedir. Fibromusküler stroma periferde prostatik kapsülü oluşturur. Prostat ayrıca zengin ven pleksuslarını da içine alan ve kapsülün devamı şeklinde olan ince bir kılıfla çevrilidir. Bu

prostatik kılıfın anteriorda puboprostatik ligamanla inferiorda transvers perine kasının derin fasyasıyla devamlılığı vardır. Bu kılıf, posteriorda Denonvillier fasyasıyla birleşir. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur. Denonvillier fasyası; prostat, vesikülo seminalisler ve mesane tabanı ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevini görür (62).



Şekil-4. Prostat anatomisi ve komşulukları

(Fernando P. Secin and Fernando J. Bianco. Surgical Anatomy of Radical Prostatectomy: Periprostatic Fascial Anatomy and Overview of the Urinary Sphincters. Arch. Esp. Urol. 2010; 63 (4): 255-266).

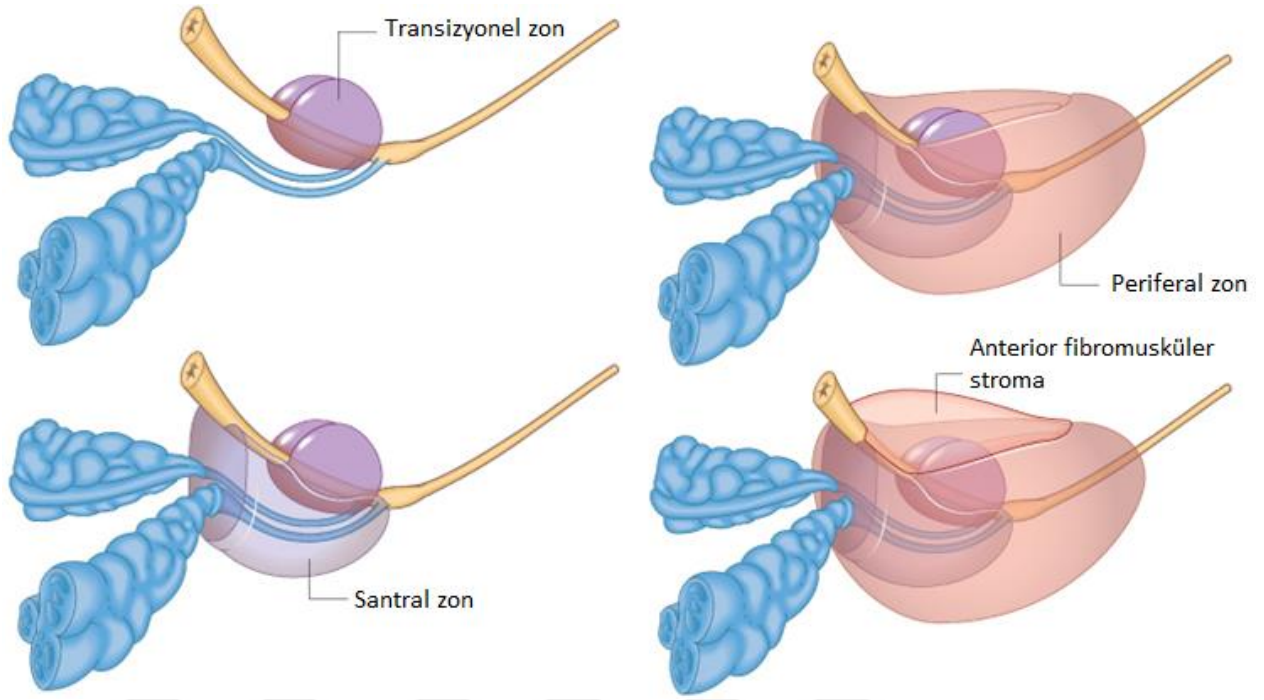
Yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olan prostatik (posterior) üretra bazisten prostat içine girer, apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen tam ortasında (verumontanum düzeyinde) öne doğru 35 derecelik bir açı yaparak apeks bölümünden ön yüze yakın olarak prostatı terk eder. Prostatik üretranın verumontanum' un üzerindeki parçasına proksimal, altında kalan parçasına ise distal prostatik üretra adı verilir. Proksimal prostatik üretra, verumontanum' un altında kalan distal bölümü ile yukarıda belirtilen 35 derecelik açığı yaparak birleşir. Proksimal prostatik üretra çevresinde düz kaslardan oluşan preprostatik

(internal) sfinkter yer alır. Distal prostatik üretra çevresinde sınırlı sayıda çizgili kaslar yer almaktadır. Bu çizgili kaslar postprostatik (eksternal) sfinkter ile apeks seviyesinde birleşirler (63).

Ejakülatuar duktuslar, duktus deferens ve vesiküloseminalislerin birleşmeleriyle oluşur. Yaklaşık 2 cm uzunlukta olan ejakülatuar duktuslar orta hattın solunda ve sağında bazisten prostat içine girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal (çizgili) üriner sfinkterin hemen proksimalinde, prostatik üretranın arka duvarında verumontanum içinden prostatik üretraya iki orifisle açılırlar (63).

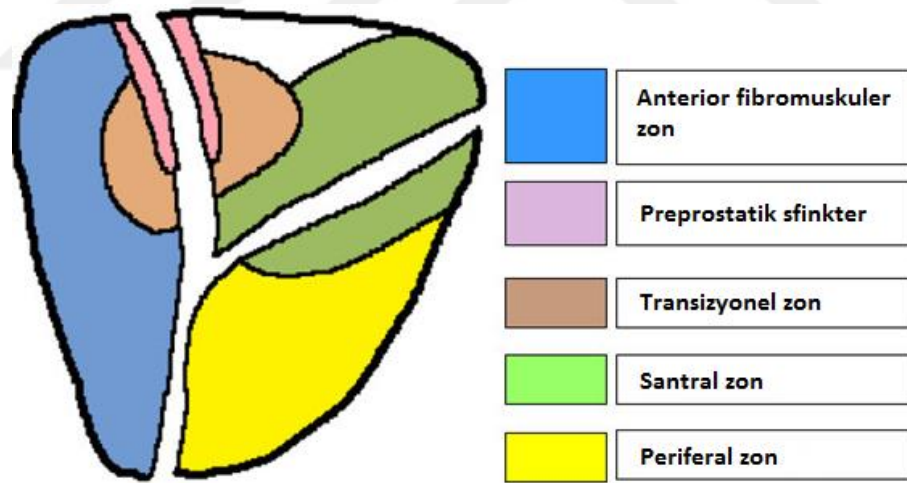
Prostatın zonal Anatomisi

Home' un 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünülmekteydi (64). Lowsley, Blacklock, Fransk, Boushill ve McNeal gibi araştırmacıların prostat bezine yönelik anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostat içyapısı hakkında daha detaylı bilgilere ulaşılmış ve zonal anatomi kavramı gelişmiştir (65,66). Prostat bezi ilk olarak Lowsley tarafından biyolojik ve histolojik temeller doğrultusunda, anatomik olarak çeşitli bölgelere ayrılarak incelenmiştir. Lowsley tarafından yapılan ilk anatomik sınıflandırmada prostat; anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 loba ayrılmaktaydı (60,67). Daha sonra McNeal, 1981' de prostat dokusunda morfolojik, patolojik ve fonksiyonel beş ayrı bölge tanımlamıştır. McNeal; glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter (bazı yazarlar tarafından gelişimini tamamlamamış glandüler yapılar içerdiği kabul edilir) olmak üzere iki zona ayırmıştır (53, 54, 65, 68, 69) (Şekil 5 ve 6).



Şekil-5. Prostat zonal anatomisinin şematik gösterimi.

(www.graysanatomyonline.com)



Şekil-6. Prostat zonal anatomisi, sagital kesit şematizasyonu.

(ozradonc.wikidot.com/prostate)

Anterior fibromusküler stroma: Kalın bir konnektif doku olup prostatın ön yüzünü kaplar. Orijini detrusör kası olup mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın ön yarısını sarar. Apekte, bu düz kaslar dış sfinktere lifler verir. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir

sfinkter oluşturur. Anterior fibromusküler stroma prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez (69).

Periferik zon: Prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75' i burada bulunur. Karsinomların %75-80' i bu zondan çıkmaktadır. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve burası prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölge olarak dikkat çeker (69).

Santral zon: Glandüler fonksiyon yapan diğer %25' lik bölümdür. Prostat kanserlerinin %5-10' u bu zondan kaynaklanır. Veziküloseminalisler ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve ejakülatuar kanalları oluşturup santral zon içine ilerleyerek verumontanumdan üretraya açılırlar (69).

Preprostatik sfinkter: Verumontanumun üst köşesinden sonraki üretranın ön tarafını sarar. Nonglandüler elemanlar taşır ancak tam olarak gelişimini tamamlamamış az sayıda glandüler elemanlar da içermektedir (70). Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önleyen bir sfinkterdir. Ana komponenti preprostatik üretrayı saran düz kas sfinkteridir. Üretra ile arasında çok ince periüretral glandlar vardır (69).

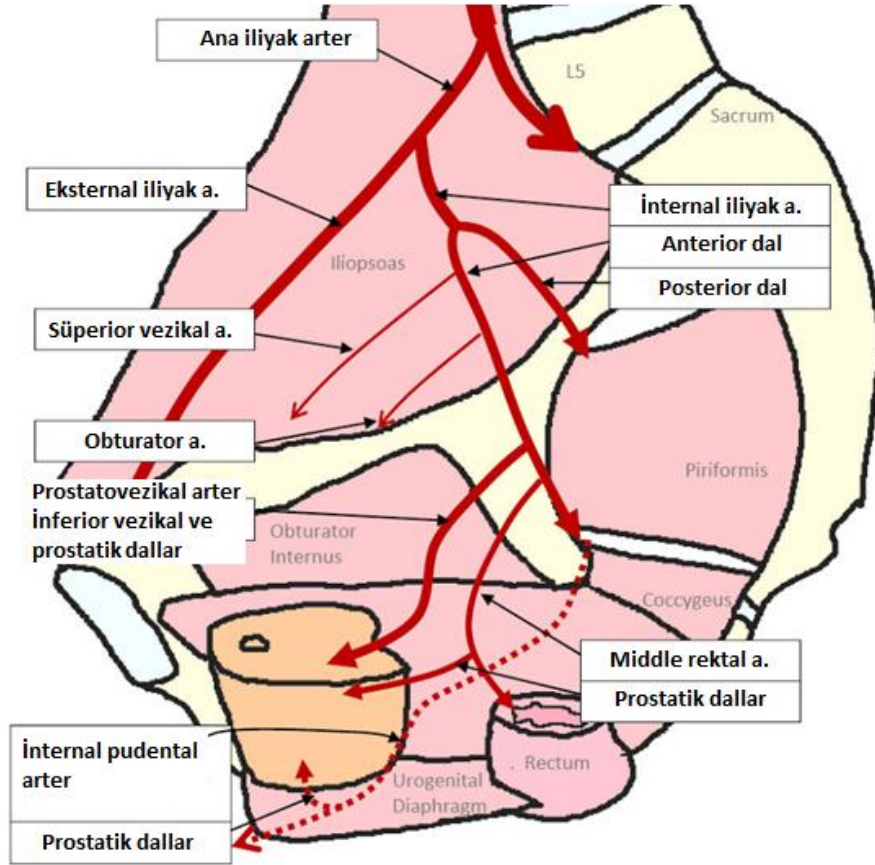
Transizyonel zon: Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede, küçük bir grup glanddan meydana gelir ve tüm prostatın %5' inden azını oluşturur. BPH'n tümü buradan kaynaklanır. Prostat kanserinin %10-20' si transizyonel zondan çıkar. BPH geliştikten sonra kapladığı alan artar. Komşuluğundaki santral ve periferik zonlardan, cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler doku bir doku ile ayrılır (69).

Glandüler prostatın; her alanda duktusları örten epiteli, sekretuar görünümde olup histolojik olarak asinüslere benzer. Tüm duktus ve asinuslarda hücrelerin soluk gözlenmesi sitoplazmalarındaki küçük, berrak vakuollere bağlıdır. Tüm duktus ve asinus hücreleri immunohistokimyasal yöntemle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PAP) ile aynı nitelikte boyanma özelliği gösterir (69, 71).

Arteryel Kanlanma

Prostat kanlanmasının büyük bir bölümü prostatovezikal arter ile olur. Bu arter genellikle internal iliak arterin gluteopudental dalından kaynaklanmakla birlikte süperior vezikal arter, tek bir vezikülodeferansiyal arter ve hatta internal pudental, obturator veya middle rektal arterden kaynaklanabileceği de bilinmektedir. Prostatovezikal arter, levator ani üzerinden mesane tabanına doğru yaklaşarak inferior vezikal ve prostatik arter olarak iki dala ayrılır.

Prostatik arter ise prostat bazisinde iki dala ayrılır. Bunlardan posterolateral dal majör olan daldır ve prostatın büyük bir kısmının kanlanmasını sağlar. Anterior dal ise sadece anterolateral kısımların kanlanmasından sorumludur (53, 62, 66, 72) (Şekil-7).



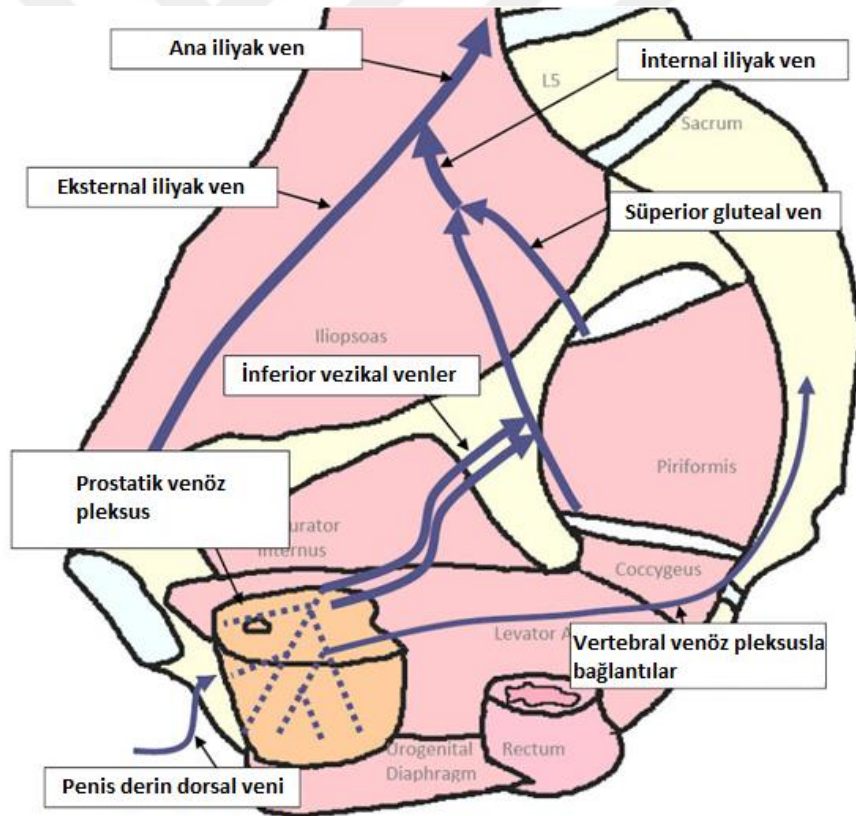
Şekil-7. Prostatın arteriyel kanlanmasının şematik gösterimi.

(ozradonc.wikidot.com/prostate)

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksusun yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşmiştir. Penisin derin dorsal veni simfisis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülürken, büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (62, 66, 72).

Prostatın etrafındaki venöz pleksus ve kolumna vertebralis boyunca uzanım gösteren vertebral venöz sistemin eksternal vertebral venöz pleksusu (ektradural venöz pleksus) arasında bağlantılar bulunmaktadır. Eksternal vertebral pleksus ise daha içerde bulunan internal vertebral pleksus ile bağlantılıdır. Batson pleksusu olarak adlandırılan vertebral venöz sistem, yukarıda ve aşağıda olmak üzere tüm vertebral kanal boyunca medulla spinalisi sarar. Yukarıda dura sinüslerinden marginal sinus ile bağlantılı olduğu için, bu pleksus abdomen ve pelvisdeki patolojilerin hematojenik yolla beyine geçmesine neden olan yapıdır. Tüm bu venöz bağlantılarda kapakçık bulunmamaktadır. Özellikle öksürme, aksırma ve ıkınma gibi karın içi basıncı artıran durumlarda, prostatın venöz akımı tersine dönerek eksternal vertebral plexusa gider. Böylece prostat kanseri sırasında, prostat bezinin bir kısım kanı kalbe gitmeden direkt olarak veretebra korpuslarına ve beyine gider. Bu bağlantılarla; prostat kanserinin, uzak kemik metastazı olarak da adlandırılan vertebralara, kafa kemiklerine ve beyine olan metastazları açıklanabilmektedir (73-75) (Şekil-8).

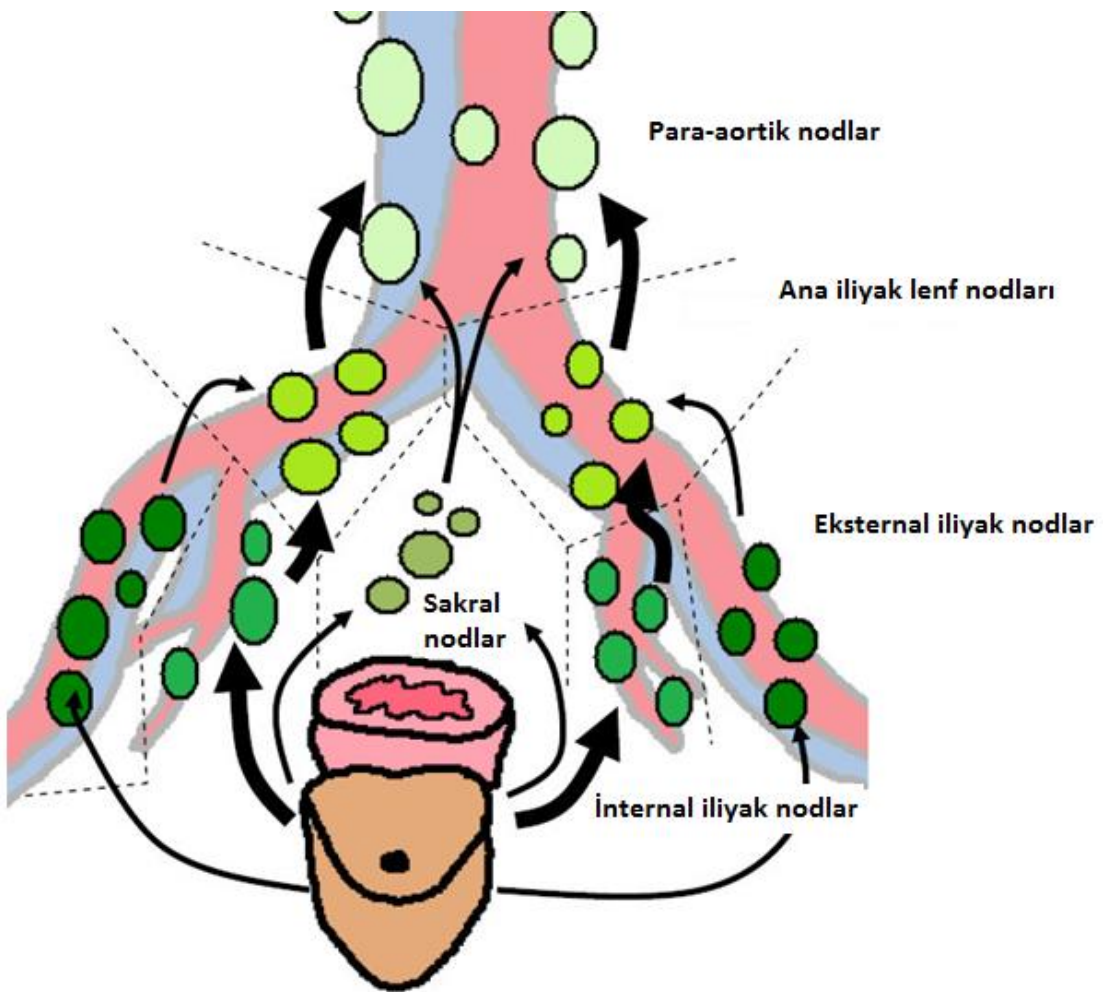


Şekil-8. Prostatın venöz drenajının şematik gösterimi.

(ozradonc.wikidot.com/prostate)

Lenfatik Drenaj

Prostatın ana lenf damarları prostatik artere eşlik ederek ayrılırlar. Aynı zamanda vezikülodeferensiyal arter ve ejakülatuar kanallara eşlik eden lenf damarları ve kapsüler lenfatik sistemden kaynaklanarak diğer arterleri takip eden lenf damarları da vardır. Prostatın lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olurlar. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra paraaortik lenf nodlarına olur. Prostatın bazı lenfatikleri ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürlerken, prostat ön bölümüne ait az miktardaki lenfatikler ise mesanenin lenfatiklerine karışır. (53, 62, 66, 72) (Şekil-9).



Şekil-9. Prostatik lenfatik sisteminin şematik gösterimi.

(ozradonc.wikidot.com/prostate)

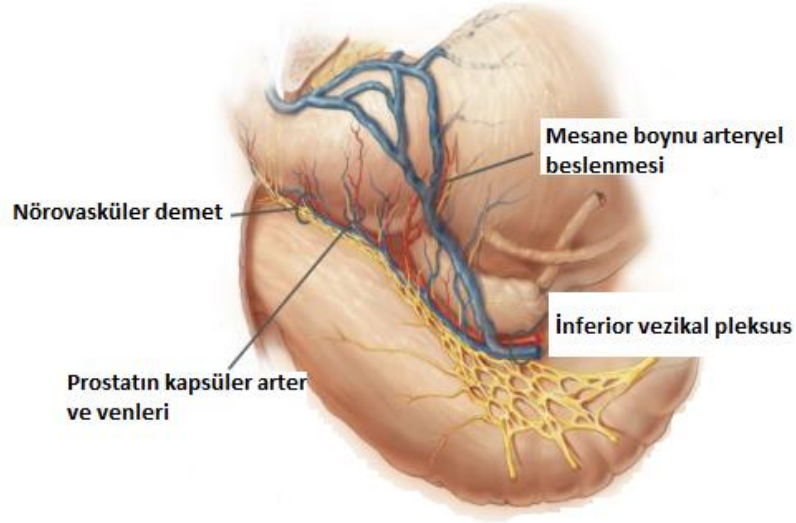
Sinirsel innervasyon

Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin dağılıma sahiptir. Prostat diğer birçok organdan yaklaşık 5-6 kat daha fazla sempatik sinir dağılımına sahiptir (66, 76). Sempatik sinirler, hem sekretuar glandları hem de preprostatik sfinkteri inerve eder. Parasempatik sinirler ise prostatın stromasını inerve eder ve bu musküler stroma mesane kas yapısı ile birleşerek prostatik üretradaki sfinkterik yapıyı oluşturur. Prostatın sempatik lifleri L1 ve L2 seviyesinden kaynaklanan ve süperior hipogastrik pleksustan geçen preganglionik sinirlerden gelir. Parasempatik lifler ise S2, S3 ve S4 seviyelerinden kaynaklanır ve pelvik (splanknik) sinirler ve inferior hipogastrik (pelvik) plexus vasıtasıyla prostata ulaşırlar. Preganglionik lifler prostat içinde dağılmadan önce prostatik plexusu oluşturur ve postganglionik lifler olarak prostat dokusunu inerve ederler. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri inerve ederler (62, 66).

Nörovasküler Demet

Prostatik plexusun, prostat dokusunu inerve eden liflerinden bazıları kavernoza sinirleri oluşturur (77). Kavernoza sinirler; seminal veziküllerin uçlarından geçtikten sonra, lateral endopelvik fasyada Denonvillier fasyasıyla birleşme yerine yakın uzanırlar ve prostatın posterolateral sınırında rektum önünde ve prostatik kapsül damarların lateralinde seyrederek (78-81).

Kavernoza sinir lifleri ve prostatik kapsül damarlar tarafından oluşturulan bu damar ve sinirden yoğun yapı nörovasküler demet olarak adlandırılır (77) (Şekil-10). Prostatik cerrahi sırasında, özellikle saat 5 ve 7 lokalizasyonunda olmak üzere apekte bu sinirler yaralanmaya açıktır (82, 83).

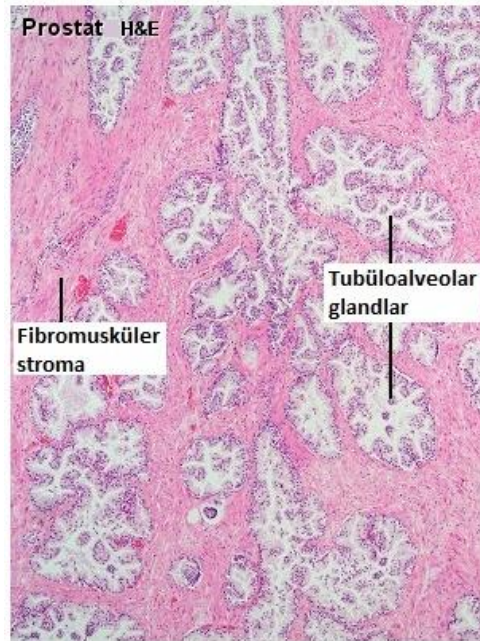


Şekil-10. Nörovasküler demetin şematik gösterimi.

(Walsh, P. C. Campbell-Walsh Urology, 8th Edition, 2002.)

3) HİSTOLOJİ

Prostat esas olarak fibromusküler stroma ve bunlarla iç içe geçmiş glandüler epitelyal hücrelerden oluşmaktadır (62, 84-88) (Şekil-11).



Şekil-11. Prostat bezi histolojik kesiti. Fibromusküler stroma ve glandüler yapılar izlenmekte. (School of Anatomy and Human Biology - The University of Western Australia. Blue Histology - Male Reproductive System. lab.anhb.uwa.edu.au)

Epitelyal Hücreler (Glandüler Hücreler)

Tübuloalveolar yapıdaki epitelyal glandüler doku histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Periüretal bezlerin (mukoza bezleri) etrafını bir kas tabakası sarar ve bunları esas prostat bezlerinden ayırır. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüm kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda tek katlı kübik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Prostat taşları, dışarı atılamayan sekresyonların konsantrik yığılması neticesinde oluşmaktadır. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (62, 84-88). Periferik zona ait glandüler yapılar verumontanumun distaline, santral zona ait olanlar ise verumontanumun proksimaline açılırlar (72). Prostat bezi kanallarında bir miktar salgı depo edebilir. Ejakülasyon sırasında ara dokuda bulunan kasların kasılmasıyla buradaki salgı üretraya boşaltılır (89, 90). Kastrasyon durumlarında bez epitelinde çeşitli değişiklikler ortaya çıkar; epitel alçalır, sayıca azalır ve salgı yapamaz. Testosteron replasmanı ile bu değişiklikler geriler ve bez epiteli tekrar fonksiyon kazanır (86- 88).

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır.

Sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler olgun hücreler olup seminal sıvı salgırlar. Prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinüslerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler granüler veya homojen, sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin 8 ve 18 subtiplerine karşı pozitif antikor yanıtı verirler ve androjen reseptörü içermektedirler (62, 63).

Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAP ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 subtiplerini içerirler. Bu hücrelerin androjen reseptörü yoktur. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere ve skuamöz, transisyonel ve müsinöz epitelyuma transforme olma yetenekleri vardır (62).

Değişici epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur (62).

Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostat dokusunda az sayıda bulunmasına karşın, genitoüriner sistemde endokrin–parakrin hücrelerin en çok bulunduğu organ prostat bezidir. Bu hücreler, hücrenin bazalinde daha belirgin olarak gözlenen ince sitoplazmik granüller içeren eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda ise kalsitonin, somatostatin veya Human koryonik gonadotropin (HCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler (62, 63).

Fibromusküler Stroma

Stroma, fibröz ve musküler dokudan oluşmuştur. Tüm prostat dokusunun %30-70' ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Fibröz kapsül, prostata sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulus seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Musküler doku esas olarak düz kastan yapılmıştır ve esas olarak detrusor kaynaklıdır. Üretranın ventralinde bir düz kas tabakası (internal üretral sfinkter) fibromusküler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmakta ve derin perineal boşlukta inferiora doğru yönelerek eksternal üretral sfinkter liflerine karışmaktadır (68, 84, 85). Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (91).

4) FİZYOLOJİ

Prostat bezi; içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, prostatik asit fosfataz (PAP) ve başka bazı proteazlar içeren ince, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar oluşur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısı; 3-3,5 ml' lik ejakülatın yaklaşık 0,5 ml' sini oluşturur ve prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Vaz deferenslerin içindeki sıvı, sperm metabolizması artıkları ile asidik bir hal alır ve bu asit ortamda motilite inhibe olur. Vaginal sekresyonlar da yapı olarak asidik karakterdedir. Spermilerin optimal motilitelerini kazanmaları için ise çevre pH'sının yaklaşık 6-6,5 kadar olması gereklidir. Prostat salgısındaki diğer elemanların yapısı çok kesin olmamakla birlikte işlevleri konusunda çeşitli hipotezler mevcuttur. Örneğin; sitrat, ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar ve sitratın metal iyon şelatörü işlevinde önemli bir rolü olabilir. Çinko, birçok metallo-enzimin yapısında yer alır ve ayrıca serbest çinkonun bakteriyostatik bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Spermin, prostat salgısına kendine özgün keskin bir koku verir, aynı zamanda sitotoksik etki gösterir. PAF' ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle birlikte

metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA, prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakülatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı yaklaşık 28,4 kilo daltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. Seminal koagulumun pıhtılaşmasını sağlayan yapısal protein olan semenogelinin PSA' nın ejakülattaki fizyolojik substratı olabileceği bildirilmiştir. PSA' nın biyolojik işlevi ejakülat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın üreme fizyolojisindeki önemi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavisi ve izleminde yaygın olarak kullanılan çok önemli bir belirteçtir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile hızla diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun çok büyük bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi ve kofaktörü nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tarafından en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosteron' a (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (33, 34, 92-95).

Prostat salgısı içinde bulunan ve seminalplasmin olarak isimlendirilen antimikrobik etkili molekül; penisilin, streptomisin ve tetrasiklinin antimikrobiyal aktivitesine benzer etki gösterir. Seminalplasmin, prostat salgısı içerisinde saptansa da esas üretim yeri seminal veziküllerdir. Seminalplasmin, antimikrobik etkileriyle vagende bulunan bakterilerin spermilere zarar vermesini önleyerek fertilizasyona yardımcı olur (96, 97).

B) PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri ilk kez 1817 yılında George Langstaff tarafından tıp literatüründe tanımlanmış ve prostat kanserinin cerrahi tedavisi ilk kez 1904 yılında Johns Hopkins Hastanesinde dr. Young tarafından radikal perineal prostatektomi ile uygulanmıştır. 1945 yılında Millin, radikal retropubik prostatektomiyi ilk kez uygulamış ve bu metod, 1983 yılında Walsh tarafından erektile kapasitenin korunabilmesi amacıyla modifiye edilmiştir. 1941 yılında Charles Brenton Huggins, ilerlemiş prostat kanserli hastalarda androjenlerin kan dolaşımından uzaklaştırılması için orşiektomi operasyonunu uygulamıştır. 1966 yılında prostat kanserinin hormonal tedavisi ile ilgili yeni çalışmaları ile Huggins Fizyoloji ve Tıp alanındaki Nobel ödülüne layık görülmüştür (98-100).

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa’ da en sık görülen solid kanser olup, yine bu ülke ve kıtada erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (1, 101). Tüm dünyada; değişik bölgelerde ve ülkeler arasında prostat kanserinin insidansı ve ölüm oranları belirgin bir şekilde değişiklik göstermektedir (101). Ülkemizde, düzenli kanser istatistikleri yapılamamakta, yapılan istatistik çalışmaları ise az sayıda ve yöresel olarak karşımıza çıkmaktadır. İzmir Kanser Kayıt Merkezi’ nin 1996-2000 yılları arasındaki verilerine göre, prostat kanserinin erkeklerde 100 binde 10,2 oranı ile en sık görülen altıncı kanser olduğu görülmektedir (102, 103). Üroonkoloji derneği tarafından, Türkiye’ de prostat kanseri insidansını araştırmak amacıyla yapılan PROSTATTÜRK adlı daha yeni bir çalışmada ise prostat kanserinin ülkemizde erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser olduğu saptanmıştır (2). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada otopsi serisinde latent prostat kanseri araştırılmış ve Türkiye’ de latent prostat kanseri sıklığının genel olarak literatür verilerine göre düşük olduğu saptanmıştır (102).

1990’ ların başında yeni tarama testleri ve gelişmiş tedavilerin bulunmasıyla ilgili olarak hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalitesinde belirgin değişiklikler olmuştur (101).

Genel olarak prostat kanseri yavaş ilerleyen bir tümördür ve klinik seyri çoğunlukla 10-20 yıllık bir zaman dilimine yayılır. Ancak prostat kanseri biyolojik davranış ve metastatik potansiyel bakımından geniş farklılıklar gösteren bir kanser türüdür. Prostat kanserinin biyolojik ve klinik davranış spektrumunun çok değişken olması nedeniyle, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir. Bu seçenekler sadece takipten, radikal cerrahi rezeksiyona kadar değişir (104, 105).

1) EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanserlerinin yaklaşık %95’ inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama; 72 yaş) arasında konulmaktadır. Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arası ise 1/8 dir (106-108). Otopsi çalışmalarında yaşı 50’ nin üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30’ unda, yaşı 80’ in üzerinde olan erkeklerin ise %60-70’ inde insidental prostat kanseri tespit edilirken, yaşam boyunca erkeklerin %10’ unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir (109). Prostat kanseri insidansları ırklar arasında büyük

farklılıklar gösterir. Klinik olarak insidans en düşük uzakdoğulu erkeklerde, en yüksek ise iskandinav erkeklerinde bulunur. Siyah ırkta prostat kanseri insidansı beyaz ırka göre 1,3 kat daha fazla olup, bu ırkta kanser daha erken yaşta tespit edilmekte ve daha yüksek mortalite oranına sahip olmaktadır. Aynı zamanda siyah ırkta yeni tanı konulan prostat kanserlerinde tPSA değeri beyaz ırka göre daha yüksektir. Bütün evrelerde 5 yıllık sürvi siyah ırkta %62 iken beyaz ırkta %72 dir (109, 110).

Prostat kanseri insidansı; ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi yaklaşımları gibi nedenlerden dolayı, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerleşim bölgelerine göre değişkenlik göstermektedir. Irklara ve dünya coğrafyasına göre değişen oranlarda insidans ve mortalitesi olmakla beraber dünya üzerindeki erkeklerde görülen en sık dördüncü kanserdir (111, 112).

En düşük insidans başta Japonya ve Çin olmak üzere Asya ülkelerindeyken (1,9/100.000), İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika'da, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyededir (272/100.000) (113). ABD'deki Afrika kökenli erkeklerde 1995 yılı itibariyle prostat kanseri görülme insidansı yüzbinde 170, Latin kökenlilerde yüzbinde 104, Asya kökenlilerde yüzbinde 82 olarak saptanmışken beyaz ırkta bu oran yüzbinde 110'dur (112). Ülkemizde ise prostat kanseri insidansı yüzbinde 35 olarak saptanmıştır. En yüksek insidans yüzbinde 40' ı geçen oranlarla İstanbul ve Ankara' dadır. Ülkemizde prostat kanserinin en az görüldüğü bölge ise yüzbinde 17,7' lik oranla Edirne olarak saptanmıştır (2). Prostat kanseri nedeniyle mortalite oranlarına bakacak olursak en yüksek oran İsveç' teyken (23/100.000 yıl) en düşük oran Asya ülkelerindedir (<5/100.000 yıl) (113).

Yeni tarama yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması klinik önemi olmayan prostat kanserlerinin klinik prostat kanserlerine dönüşmeden teşhisine imkan vermesi ile son 10 yılda prostat kanserlerinin insidansında artış saptanmıştır (106, 107).

2) ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanserinin etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte hastalığın multifaktöriyel olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (114). Buna göre, her ne kadar prostat kanserinin başlangıcında ve progresyonunda bilinen özgün neden veya nedenler yoksa da hastalığın etiyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bir gerçektir (68).

Epidemiyolojik çalışmalarda prostat kanserinin etiyolojisinde etkili olabilecek bazı faktörler gösterilmiştir. Bunlar; genetik yatkınlık, hormonal etki, enfeksiyon, diyet ve çevresel faktörlerdir. Prostat kanseri için, gerçek risk faktörleri (yaş, aile hikayesi veya genetik yatkınlık ve ırk) ve muhtemel risk faktörleri (diyetle alınan yağ ve hormonlar) olarak çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Ayrıca vazektomi operasyonu öyküsünün de prostat kanseri gelişiminde etkili risk faktörlerinden olabileceği düşünülmektedir (115).

a) Yaş: Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Prostat kanserlerinin yaklaşık %95 'inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama; 72 yaş) arasında konulmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arası ise 1/8 dir. Otopsi çalışmalarında yaşı 50' nin üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30' unda, yaşı 80' in üzerinde olan erkeklerin %60-70' inde insidental prostat kanseri tespit edilmiştir (106-109). Prostat kanseri her ne kadar ileri yaş hastalığı olsa da literatürde genç erişkinlerde ve hatta çocukluk çağında da prostat kanseri vakaları olduğu gösterilmiştir (116-118).

b) Irk: Kanserle ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, ırk faktörünün, kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Yapılan otopsi çalışmalarında okkült prostat kanseri prevalansında ülkelerarası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. Prostat kanseri ABD'deki zencilerde beyazlara oranla %70 daha fazla gözlenmektedir (119). ABD' deki Afrika kökenli erkeklerde 1995 yılında prostat kanseri görülme insidansı yüzbinde 170, Latin kökenlilerde yüzbinde 104, Asya kökenlilerde yüzbinde 82 olarak saptanmışken beyaz ırkta bu oran yüzbinde 110 saptanmıştır. Aynı coğrafyadaki bu değişken oranlar, prostat kanseri gelişiminde ırk faktörünün önemini vurgulayan önemli bir kanıt olarak yorumlanabilir (112).

c) Ailesel Faktörler ve Genetik Yatkınlık: Prostat kanseri riskinin aile içi arttığı gösterilmiştir. Babalarında ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olan erkeklerin bu kansere yakalanma risklerinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (120). Bir erkekte kanser gelişme riski, etkilenen akrabalarında kanserin ortaya çıkış yaşına ve etkilenen akrabaların sayısına bağlıdır. 50 yaşında kanser tanısı konmuş ve birinci derecede yakınlarında da kanser olan hastanın babasında ya da erkek kardeşinde hastalığın ortaya çıkma ihtimali, 70 yaşında tanı konmuş ve ek aile hikayesi olmayan bir hastanın babası ya da kardeşine göre 7 kat fazladır. Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanseri olan bir kişinin prostat kanseri gelişme riski 2 kat artarken, akraba sayısı 2 ve 3 olursa bu risk 5 ve 11 kat

artmaktadır (121). Birinci derece yakınında prostat kanseri gelişen erkekte prostat kanseri gelişme riskinin 3-4 kez arttığını ve birinci dereceden iki yakınında prostat kanseri mevcutsa bu riskin 5-6 kata kadar çıktığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (68, 119). Tüm prostat kanseri vakalarının yaklaşık %9' unda ve 55 yaşın altındaki olguların %43' ünde otomozal dominant geçiş gösteren bir genetik yatkınlık saptanmıştır. Bundan, 1. kromozomun uzun kolundaki (1q24-25) HPC1 (Hereditary Prostate Cancer) geni sorumlu tutulmuştur (122). Prostat kanserinde herediter geçişe neden olduğu gösterilen (X' e bağlı geçiş ile), X kromozomundaki Xq 27-28' de yer alan HPC X geni de bulunmaktadır. Ayrıca, 17. kromozomda 17q 21 üzerindeki BRCA 1, 13. kromozomdaki 13q12' de yer alan BRCA 2, 11. kromozomda 11 p36 üzerindeki CAPB, 1. kromozomdaki 1q 42-43' de yer alan PCAP ve son dönemlerde 17. kromozomun 17p üzerindeki HPC2 gibi daha farklı genler de saptanmıştır (123-127).

Prostat kanserindeki genetik yatkınlığın, herediter olmayan sporadik prostatik kanserlerinde de rol aldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Sporadik prostat kanseri, genellikle düşük penetransa sahip gen polimorfizmlerinin, çevresel faktörlerle birlikte prostat kanseri gelişimi için yatkınlık kazandırdıkları durumlarda ortaya çıkar. Eğer belirli bir genetik varyasyon toplumda % 1' den daha sık görülüyorsa polimorfizm' den söz edilir. Prostat kanserinin gelişimi ile ilişkili genetik değişiklikler ve polimorfizmler, normal hücre büyümesi kontrolünü sağlayan mekanizmalardan, tümör baskılayıcı ve apoptozu sağlayan mekanizmalara kadar geniş bir alanda etki gösterebilirler (128).

Prostat kanseri ile ilişkili olan birçok gen polimorfizmi gösterilmiştir. Bunlardan bazıları; Glutasyon S-transferaz P1, Glutasyon S-transferaz T1, Glutasyon S-transferaz M1, Androjen reseptör, 5 alfa-redüktaz tip II, 17- hidroksilaz sitokrom p450, Sitokrom P450 3A4, Vitamin D reseptör, Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ' ndeki gen polimorfizmlerdir (129-136).

d) Diyet: Özellikle aynı ırksal kökene sahip ama farklı coğrafi bölgelerde yetişen erkeklerde kanser insidansının farklı olması, diyetteki yağ ve kırmızı etle beslenme oranının önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar, yüksek kalsiyum seviyelerinin prostat kanseri gelişim riskini arttırdığını göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda kalsiyum alımı ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin,

vitamin E, D ve selenyum' un prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak tam tersini savunan literatür de mevcuttur (115, 119, 137). Aynı zamanda, çinko ve prostat kanseri riski arasında ilişki olup olmadığını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Diyetle çinkodan zengin beslenmenin, prostat kanseri gelişim riskini düşük derecede ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, diyetle yüksek çinko alımının, prostat kanseri gelişmiş vakalarda ise hastalığın ilerlemiş veya metastatik hastalığa gidişini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (138). Benzer şekilde diyetle çinko alımıyla prostat kanseri riskinde azalma olduğunu gösteren farklı çalışmalar olsa da, olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (139-144).

e) Hormonlar: Androjenler prostatın gelişimini, maturasyonunu ve devamlılığını sağlayan başlıca hormonlardır. Doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde kanser oluşmaması, prostat kanserli olgulara androjen verilmesiyle kanser hücrelerinde hızla çoğalma olması ve kastrasyonun hastalığın seyrinde dramatik bir gerilemeye neden olması hormonal faktörlerin önemli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (115, 145). Prostat kanserinin; başlangıcının ve ilerlemesinin androjenler tarafından etkilendiği, androjenlere aşırı duyarlı olduğu ve medikal ya da cerrahi kastrasyon sonrası gerilediği gösterilmiştir (146). Yüksek androjen seviyesinin prostat kanser riskini artırıp artırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak kesin ilişki saptanamamıştır. Bununla birlikte Shaneyfelt ve arkadaşları (147), prostat kanserinin hormonal habercileri hakkında önceden yayınlanmış çalışmaların meta-analizini yapmışlar ve total testosteron seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde kanser gelişme olasılığının 2,3 kat yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da serum total testesteron düzeylerinin (28) ve serbest testesteron düzeylerinin prostat kanserli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (29, 30). Bununla birlikte, düşük testesteron düzeylerinin prostat kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (26, 27). Hoffman ve arkadaşları, düşük serum serbest testesteron düzeyleriyle, Massengil ve arkadaşları ise düşük serum total testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişkili olduğunu saptamışlardır (20, 24). Ancak, Prostat Kanseri Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında yapılan, endojen seks hormonları ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çok merkezli prospektif bir çalışmada ve farklı bazı çalışmalarda testesteron düzeyleri ve prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (31, 32, 148).

Östrojenlerin prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olmadığı, prostat kanseri tedavisinde, östrojenlerin etkisini lüteinizan hormon (LH) süpresyonu üzerinden yaptığı

düşünülmektedir. Ancak, düşük östrojen düzeylerinin prostat kanseri açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (27, 28).

f) Diğer Faktörler: Vazektomili hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı, bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Vazektomi sonrası antisperm antikorların gelişmesi, seminal androjen konsantrasyonunun ve prostatik sekresyonların azalması prostat kanseri riskini arttırıcı faktörler olarak ileri sürülmektedir. Bir diğer olasılık vazektomi yapılan erkeklerin daha sık doktora gitmesi ve prostat kanser tanısının daha fazla konulabilmesidir (149-151). Ancak vazektomi ile prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (152, 153). Literatürde seksüel aktivitenin ve seksüel yolla bulaşan hastalıkların prostat kanseri riskinde artışa neden olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (154-157). Prostat kanseri gelişiminde sigaranın risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte aksini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (158-161). Enfeksiyöz ajanların kanser etiyolojisindeki rolünü araştıran epidemiyolojik, virolojik ve immünolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Çevresel faktörler ile kanser arasında tam bir sebep sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır (162). Vücut kitle indeksiyle ölçülen obezitenin prostat kanseri mortalite ve agresifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163-165) Adipoz dokuda üretilen leptin, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa), adiponektin gibi sitokinler obezite ile kanser arasındaki bağlantının temsilcisi olabilir (166). Ancak, obezitenin prostat kanser prognozu ve insidansındaki rolü hala tartışmalıdır. Fazla alkol alımının östrojen üretimini arttırıp testesteron düzeyini düşürerek prostat kanser riskini azaltabileceği gösterilmiştir (167). Bu hipotez dışında, alkol ve prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (168).

3) PATOLOJİ

Prostat tümörlerini, Mostofi ve arkadaşları hücre tipini ve maligniteyi esas alarak sınıflandırmışlardır (169). Mostofi' nin sınıflamasına göre prostat kanserleri aşağıdaki gibidir:

I. Epitelyal Tümörler

A. Benign:

1. Papiller adenom

B. Malign:

1. Asiner adenokarsinom (Prostat adenokarsinomu)
2. Transizyonel hücreli karsinom
3. Skuamöz hücreli karsinom
4. Periüretal duktal karsinom
5. Papiller duktal karsinom
6. Endometrial karsinom
7. İndiferansiye karsinom
8. Müsinöz adenokarsinom
9. Papiller kistadenokarsinom
10. Adenomatoid kistik adenokarsinom

II. Epitelyal Olmayan Tümörler

A. Benign:

1. Leiomyom
2. Fibrom

B. Malign:

1. Rabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom
3. Fibrosarkom
4. Malign fibröz histiyositom

III. Karışık Tümörler

1. Karsinoid
2. Karsinosarkom
3. Malign melanom
4. Nevüs

IV. Metastatik Tümörler

Prostat kanserlerinin %95' ini adenokarsinoma oluşturur. Geriye kalanların ise %90' nından daha fazlası değişici epitel hücreli kanserlerdir. Adenokarsinomların %60-70' i periferik zonda, %10-20' si transizyonel zonda, %5-10' u santral zonda görülür (56). Prostat adenokarsinomlarının %85' den fazlası multifokaldir (101). Prostat adenokarsinomu derecelendirilmesinde günümüzde en çok kullanılan ve en geçerli method Gleason sistemidir. Bu sistemde, glandüler yapı dikkate alınır ve atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferensiyasyon değerlendirilir. Diferensiyasyon derecesiyle birlikte, prostat stroması ile glandüler dokunun ilişkisi de değerlendirmeye alınır. Yapısal diferensiyasyon, beş patern altında toplanmıştır. En iyi diferansiye olan patern grade 1, en az diferansiye olan patern de grade 5 olacak şekilde tanımlanır. En sık izlenen iki patern birlikte değerlendirilerek Gleason skoru oluşturulur. Gleason grade'leri 1 ile 5 arasında değiştiği için gleason skoru da 2 ile 10 arasında değişir. Gleason derecelendirme sistemi (171-175):

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

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

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

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

Grade 5: Glandüler diferansiyasyon tamamıyla ortadan kalkmıştır. Ortası nekroze tümör sahaları izlenebilir (174).

Gleason skoru en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir. Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir. İğne biopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır (170). Gleason skoru 2-4 arasında değişen tümörler iyi diferansiye, Gleason skoru 5-6 arasında değişen tümörler orta derecede diferansiye, Gleason skoru 8-10 arasında değişen tümörler ise kötü diferansiye olarak tanımlanır. Gleason skoru 7 olan tümörler ise bazen orta derecede diferansiye tümörler içine bazen de kötü diferansiye tümörler içinde tanımlanmışlardır (172). Gleason (4+3) tümörler Gleason (3+4) tümörlerden daha kötü prognozludur. İğne biopsilerinde gleason 2-4 arasında skor verilmemelidir (176). Bunun nedeni olarak iğne biopsilerinde patern 1 veya 2 olarak değerlendirilen paternlerin 3 hatta 4 olduğu ve buna bağlı olarak Gleason skorunun 5, 6 ve hatta 7 olduğu ileri sürülmektedir. Gleason skorlarının tümör prognozu ile oldukça iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Gleason grade' ine yardımcı olabilecek prognostik faktörler araştırılmaktadır. Bu faktörler biopsi örneklerinde tümörün yeri ve yaygınlığı, tümörün volümü, vasküler ve lenfatik invazyon, anjiogenez ve DNA "ploidy" (kromozom sayısı) sayılabilir. Ancak, bu faktörlerin hiçbiri günümüzde klinik kullanıma girecek güvenilirlikte değildir (177).

4) KLİNİK BULGULAR

Prostat kanseri, periferel zondan köken aldığı için sıklıkla erken dönemde bulgu vermez. Prostat kanserine bağlı semptomların ortaya çıkması lokal ilerlemiş veya metastaz yapmış hastalığın habercisidir. Son yıllarda özellikle PSA' nın keşfi ve yeni tarama çalışmalarının artmasıyla prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri de oldukça değişmiştir. Önceki yıllarda prostat kanserli hastaların büyük bir bölümü ileri evre hastalık nedeni ile kilo kaybı,

kemik ağrıları, yorgunluk ve üriner retansiyon gibi şikayetlerle başvururlarken, son zamanlarda asemptomatik olarak saptanan veya erken evrelerde yakalanan olgu sayısı artmaktadır (178-181).

Prostat kanserinin klinik bulguları değişkenlik göstermektedir ve benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan, alt üriner sistem semptomlarını (dizüri, idrar akımında azalma, pollaküri, noktüri vb.) taklit edebilir.

Prostat kanserlerinin %70' i periferik zondan ve multifokal geliştiği için ilk dönemlerde işeme disfonksiyonu görülmez. Transizyonel zondan gelişen tümörler ise düşük evreli olup yavaş büyürler ve yayılım göstermezler. Ancak, alt üriner sistem yakınmaları ile kendini gösterebilirler. Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu hastaların %15' inden azında hematüri görülür. Ejakülatuvar kanala invazyonu ile hemospermi ya da azalmış ejakülat volümü görülebilir. Prostat ile rektum arasındaki Denonvillier fasyası rektuma invazyona engeldir. Ancak, lokal ilerlemiş hastalıkta rektuma invazyon sonucu konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve intermittan diyare, korporeal cisimlere invazyon sonucu ise priapizm, penil endürasyon, şişlik ve ödem görülebilir. Tümörün trigona invazyonu sonucu üreteral obstrüksiyon gelişerek renal yetmezlik, üremi, anüri, oligüri, ödem ve pulmoner ödem ortaya çıkabilir (181).

Bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastaz ileri evre prostat kanserinde görülen sistemik bulgulardır. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir. Kemik sintigrafilerine göre en sık metastaz alan bölgeler, lumbar ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41). Metastazların %80' i osteoblastik, %4' ü osteoklastik, %16' sı ise miks tiptedir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşü engelleyerek ödeme neden olabilir. Nörolojik semptomlar prostat kanserli hastaların %20-37' sinde görülebilir (182).

Epidural metastaz sonucu gelişen akut spinal kord kompresyonu ürolojik bir acildir. Kauda ekuinanın başladığı L2' nin üzerindeki lezyonlar çok ciddi seyreder. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen semptomlar kötü prognoz göstergesidir ve ileri evre prostat kanseri tanısı açısından önemlidir (181).

5) TANI

Prostat kanserinde semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve nonspesifiktir. Lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal invaziv veya metastatik prostat kanserinin tedavisi sorun teşkil etmektedir (181). Bu nedenle erken tanı büyük önem kazanmaktadır.

Prostat kanserinin erken tanısında parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA seviyesi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-biyopsi) triad oluşturmaktadır. PRM ve serum PSA seviyesi prostat kanserinin değerlendirilmesinde ilk basamağı teşkil etmektedir (145).

Ön tanı; çoğu zaman işeme bozuklukları ve metastazla ilişkili semptom ve bulgulardan çok, şüpheli anamnez nedeniyle yapılan PRM veya yüksek serum PSA değeri ile konulmaktadır (183). Ön tanı sonrası, kesin tanı için TRUS-biyopsi uygulanır.

Literatürde tek başına transrektal ultrasonografinin prostat kanseri tanısında yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. TRUS ile PRM' ye oranla iki kat daha fazla kanser olgusunun tespit edildiği bildirilirken, başka bir çalışmada ise tek başına PRM ile TRUS'a göre daha yüksek oranda tümör tespit edildiği saptanmıştır (184, 185). Günümüzde prostat kanserin tanısında TRUS, taramadan ziyade daha çok biyopsiye kılavuzluk etmek amacıyla kullanılmaktadır.

a) Parmakla Rektal Muayene (PRM):

Bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanı ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği, lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Periferik zonda yerleşen tümörlerin palpasyonu mümkündür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler PRM ile saptanamazlar (186).

PRM' de saptanan şüpheli lezyonların yaklaşık %50' sinde biyopside prostat kanseri saptandığını bildirmiştir (187). Günümüzde PRM' nin prostat kanseri için pozitif prediktif değerinin %21 ile %53 oranları arasında değiştiği bilinmektedir. Bu yüksek oranlar sebebi ile PRM' de şüpheli lezyonu bulunan tüm hastalara serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi önerilmektedir. Ancak PRM' nin tekrar edilebilirliği düşük olan bir test olduğu ve önemli oranda kanser vakalarının gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca PRM ile saptanan prostat kanserlerinin yarısından fazlasında patolojik olarak ileri evre kanserler olduğu gösterilmiştir (188, 189).

b) Prostat Spesifik Antijen (PSA):

1987’de Stamey’ in ilk büyük klinik yazısını takiben, 1991 ve 1992’ de yapılan tarama çalışmalarında PSA çağı gerçek anlamda başlamış ve prostat kanseri için yeni bir dönem açılmıştır. PSA, semenin likefaksiyonundan sorumlu bir glikoproteindir. Kallikrein gen ailesinin bir üyesi olan PSA, bir serin proteaz olup erkeklerde prostatik epitel ve periüretral bezlerden salgılanmaktadır. PSA’ yı kodlayan genin DNA sıralamasının 19. kromozom üzerinde olduğu belirlenmiştir. PSA, seminal sıvı içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (mg/ml). Serumda ise düşük konsantrasyonlardadır (ng/ml). Serumdaki PSA %65-90 oranında bağlı durumdayken geri kalanı serbest formda bulunur. Büyük çoğunluğu alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi proteazlara bağlıdır. Bugün için immünolojik testlerle ölçülebilen serbest PSA (sPSA) ve alfa-1 antikimotripsine bağlı bulunan bağlı PSA’ dır. İmmuolojik testlerle ölçülebilen bağlı ve serbest PSA’ nın toplamı total PSA (tPSA)’ dır. Alfa-2 makroglobuline bağlı PSA serumda tespit edilememektedir. Bağlı PSA, serumdan karaciğer yoluyla kaldırılır. PSA’ nın serumdaki yarı ömür 3 gün kadardır. Dolayısıyla radikal prostatektomi ile prostatın tamamı çıkarıldığında PSA’ nın ölçülemez düzeylere düşmesi birkaç hafta alacaktır. Serbest PSA’ nın klirensi ise böbrekten glomerüler filtrasyon yoluyla veya antiproteazlarla yeni kompleksler oluşturma yoluyla olmaktadır ve yarı ömrü bağlı PSA’ dan daha kısadır (2-3 saat). Serumda tPSA yükselmesi, prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostatik dokudan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu duruma prostat hastalıkları neden olabileceği gibi, çeşitli prostat manipülasyonları da (prostat masajı, prostat biopsisi, prostatın transüretral rezeksiyonu) neden olabilir. Prostat biyopsisi sonrası artan tPSA düzeyinin normale dönmesi haftayı bulmaktadır (72).

tPSA yüksekliği prostat hastalığını göstermektedir ancak prostat hastalığı olan herkesin serum tPSA değerleri yüksek olmadığı gibi tPSA yüksekliği kansere spesifik de değildir. Serum tPSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına parmakla muayeneden veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski serum tPSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır (71).

Serum tPSA düzeyi ölçümleri prostat kanser tanısı almaya kadar geçen süreyi kısaltmaktadır. PSA kullanılmaya başlamadan önce prostat kanseri tanısı almış hastaların dondurulmuş serumlarında yapılan çalışmalarda, serum tPSA üst sınırı 4 ng/dl alındığında

hastalara tanı aldıkları gerçek tarihten 4 - 6 yıl öncesinde tanı koymanın mümkün olabileceği gösterilmiştir (74). Son dönemde tPSA sınırını düşürmeye yönelik araştırmalar yayınlanmaya başlanmış, tPSA sınırı 3, hatta 2,5 ng/ml olarak kabul edildiğinde önemli oranda kanser yakalanabileceğine dair önemli bilgilere ulaşılmıştır (79).

Serum tPSA düzeylerinin prostat dokusuna spesifik olmasına rağmen prostat kanserine spesifik olmaması ve benign patolojilerde de yükselebilmesi nedeniyle, tPSA' nın kanser ve benign patolojiler arasında ayırım yapabilme yeteneğini arttırmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda; serum tPSA düzeyinin yaşa göre ayarlanması (yaşa özgü PSA), serum tPSA değerinin prostat hacmine göre ayarlanması (PSA dansitesi), tPSA düzeylerindeki değişim hızının hesaplanması (PSA velositesi, ya da hızı) ve serbest PSA' nın total PSA' ya oranı (serbest PSA yüzdesi) gibi yöntemler tPSA' nın pozitif öngörü değerini arttırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (77, 78).

Yaşa özgü PSA: Yaşla birlikte prostat dokusunun büyümesi beraberinde volüm artışını getirdiği için genel ve standart tPSA referans aralığı hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle tPSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA’ ileri sürülmüştür (190). Böylece tedaviden fayda görececek olan genç hastalar daha fazla tespit edilirken tedaviden fayda görme ihtimali az olan yaşlı hastalara yapılacak olan gereksiz değerlendirmelerin de önüne geçilmiş olmaktadır (191). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) tarafından önerilen yaşa ve ırka özgü tPSA referans aralıkları tablo-1’ de verilmiştir (192).

Bazı çalışmalarda yaşa göre PSA düzenlemesinin ek bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (193, 194).

Tablo-1. Serum tPSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları, tPSA (ng/ml).

Serum tPSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları			
Yaş aralığı(yıl)	Asyalı	Afrika kökenli Amerikalı	Beyaz
40-49.	0-2.0	0-2.0	0-2.5
50-59	0-3.0	0-4.0	0-3.5
60-69	0-4.0	0-4.5	0-4.5
70-79	0-5.0	0-5.5	0-6.5

PSA dansitesi: PSA dansitesi (PSAD), serum tPSA değerinin TRUS ile saptanan prostat volümüne bölünmesiyle elde edilir. Literatürde, tPSA yüksekliği olan kişilerin %80' inde tPSA düzeylerinin 4 ve 10 ng/dl arasında olduğu belirtilmiş ve bu insanlardaki tPSA yüksekliğinin nedeninin, kanserden çok prevelansı daha yüksek olan benign prostat büyümesi olduğu saptanmıştır (195). Başka bir çalışmada serum tPSA değerinin, prostatın ultrasonografik olarak ölçülen hacmine oranlanarak hesaplanan PSAD' nin kanserleri benign patolojilerden ayırt etmekte yararlı olduğu gösterilmiştir (196). PSAD ile kanser arasında doğrudan bir ilişkinin olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiş ve bu çalışmalarda tPSA düzeyi 4-10 ng/dl arasında olan, parmakla muayenesinde ve TRUS bulgularında kanser şüphesi olmayan hastalarda prostat biyopsisi almak için PSAD üst sınır değeri 0,15 olarak bildirmiştir (181). Başka bir çalışmada PSAD' nin, serum tPSA değerinin 4-10 ng/dl olması durumunda kanser tanısı koymada tek başına serum tPSA düzeyinin özgüllüğünden önemli bir farkının olmadığı gösterilmiştir (197). Ayrıca kanser pozitif prostat biyopsisi olan erkelerin PSAD' lerinin negatif biyopsisi olanlara kıyasla yüksek olmasının, küçük prostatlarda sekstant biyopsilerle kanser yakalamanın daha kolay olmasından kaynaklanabileceği de gösterilmiştir (181).

Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde % 10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve benign prostatik hiperplazi (BPH) dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle tPSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır (198).

PSA velositesi: Serum tPSA' sında birim zaman içinde görülen değişimi gösterir. Bu değişim prostat hacminin artmasına veya prostat kanserine bağlı olabilir. Ölçülen tPSA düzeylerinin

zaman içinde gösterdikleri değişim PSA velositesi (PSAV) ya da tPSA değişim hızı olarak adlandırılır. Donmuş serumlarda yapılan çalışmalar, prostat kanseri olan hastaların serum tPSA'larındaki artışın kanser olmayanlara göre daha hızlı olduğunu ve bu hızın kanser olmayanlarda yılda maksimum 0,75 ng/dl olduğunu göstermiştir (199).

PSAV, en az 6 ay aralıklarla ölçülen üç tPSA değeri kullanılarak Carter ve arkadaşları tarafından bildirilen bir formülle hesaplanır (200):

$$\text{PSAV: } 1/2 \times [(t\text{PSA}_2 - t\text{PSA}_1)/\text{zaman} + (t\text{PSA}_3 - t\text{PSA}_2)/\text{zaman}]$$

Birçok çalışmada kanser olan hastaların tPSA artış hızlarının yılda 0,75 ng/ml den fazla olduğunu göstermiştir. tPSA değişim hızının hesaplanması için önerilen en kısa takip süresi 18 ay olarak bildirilmiştir (181).

Serbest PSA yüzdesi: sPSA' nın tPSA' ya oranlanması ile elde edilir. sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır (201). sPSA ölçümü; tPSA değerlerinin normal sınırlarda olduğu olgularda, kanser saptama duyarlılığını arttırmak, tPSA' nın yükseldiği durumlarda ise özgüllüğü arttırmak ve amacıyla kullanılmaktadır. sPSA/tPSA oranları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, %19-64 arasında değişen oranlarda negatif prostat biyopsisinin elimine edilebileceği gösterilmiştir. Eşik değer olarak 0,25 oranı kabul edildiğinde tPSA seviyesi 4-10 ng/ml olan olgularda; gereksiz biyopsi uygulanmasında 0,20 oranında azalma ve %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir (202). Eşik değer 0,20 olarak alınan başka bir çalışmada ise gereksiz biyopsilerin %29 oranında azaldığı belirlenmiştir (203). Serbest PSA yüzdesi ile ilgili çalışmaların birçoğunda farklı eşik değerler kullanılmıştır ve eşik değer konusunda henüz ortak bir görüş birliği oluşmamıştır (8-11, 202).

Yaş ve prostat hacmi serbest PSA yüzdesini etkileyebilir. sPSA' nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacminin de sPSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyebilecek bir parametre olabileceği gösterilmiştir (203-205).

Kompleks PSA: PSA'nın önemli bir bölümü serumda alfa-1 antitripsin (ACT) ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda kompleks PSA düzeyleri, BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (206). Kompleks PSA'nın tPSA değeri 4-10 ng/ml

olan olgularda prostat kanseri tanısında bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (207).

Propsa (pPSA): PSA, preproPSA olarak sentezlendikten sonra sekretuvar epitelden lümene 244 aminoasit içeren proPSA olarak sekrete edilir . Takiben proPSA; N-terminal kısmından, arginin ile izolösin arasından human kallikrein (hk) enzimleri tarafından (hk2 ve kısmen de hk4 tarafından) yıkılarak 237 aminoasitlik PSA oluşur (aktif enzim). Eğer bu kırılmalar kısmi olursa proPSA’ nın üç formu, “ [-2] pPSA, [-4] pPSA ve [-5] pPSA ” oluşur (208-210). Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda prostat kanserli hastaların serumlarında proPSA’ nın arttığı göstermiştir (211-213). Özellikle daha stabil olan proPSA formları “[-2] pPSA ve [-4] pPSA” başta olmak üzere prostat kanserli olguların serumlarındaki sPSA’nın %30’ unu proPSA oluşturur (214). Literatürde proPSA’ nın prostat kanseri tanısında öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük tPSA seviyelerindeki (tPSA: 2,5-4,0 ng/ml) gösterdiği etkinliktedir (215, 216). Literatürde, [-2] pPSA/pPSA oranının (%pPSA), tPSA seviyeleri 2,0-4,0 ng/ml aralığında olduğunda prostat kanseri tanısında %90 duyarlılık % ve 19 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (216).

PCA3: Prostat dokusunda, özgül kodlama yapmayan ve PCA3 olarak isimlendirilen bir mRNA türevi normal prostat dokusunda düşük düzeyde eksprese edilmektedir (217). Prostat kanserli dokuda ise %95 den fazla bir oranda eksprese edilir. Benign prostat dokusuna göre kanserli dokuda PCA3 sentezinin 60 ile 100 kat fazla olması bu gene PSA’ dan daha çok kansere spesifik olma özelliğini verir (218).

Hücresel temelde değerlendirildiğinde PCA3 benign ve malign hücre ayrımını yaklaşık %100 doğrulukla tespit etmektedir (219). Landers ve ark. PCA3’ ün kanser dokusunda BPH’ ne göre 140 kat fazla sentezlendiğini bildirmişlerdir (220). Thelen ve ark. polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanarak PCA3 RNA’ yı, analize ettikleri tüm prostat kanser örneklerinde tespit etmişlerdir (221). PCA3 sentezinin androjen reseptör yolağı ile düzenlenebileceği gösterilmiştir (219, 222).

Parmakla rektal muayene (PRM) sırasında prostata yapılan masaj sonrasında alınan idrar örneğinde saptanabilmesi nedeni ile ilk biyopsi sonuçları negatif olan erkeklerde ikinci biyopsi kararı verilmeden önce PCA3 birçok çalışmada değerlendirilmiştir. PCA3 testi için PRM sonrası ilk işenen 20-30 ml idrarın toplanması gerekmektedir, PRM olmadan vakaların %80 i tespit edilebilmekte, PRM ile bu oran %98’e yükselmektedir. Literatürde PCA3 kullanımı üzerine değişik testler mevcuttur ve prostat kanseri tespit eşik değerleri de

farklıdır. Bu testlerdeki en önemli sorunlar tekrarlanabilirlikleri ve standardizasyonlarıdır (223).

c) TRUS ve TRUS-biyopsi:

Prostat kanserinin TRUS' da en tipik görüntüleme bulgularından biri, periferik zonda hipoekoik nodül saptanmasıdır. Bununla birlikte bu bulgu çok güvenilir değildir ve literatürdeki birçok yazıda pozitif kestirim değeri (PKD) % 17-57 arasında değişmektedir, çünkü birçok benign prostat hastalığında da hipoekoik nodüller görülebilmektedir. Ayrıca, stromal fibrozis nedeniyle malign odaklar izo ya da hiperekoik olabilmektedir. Malignite kuşkusu doğurabilecek bir diğer bulgu da periferik zonun heterojen ve düzensiz olmasıdır. Bazı çalışmalarda periferik zon heterojenitesinin ya da periferik zonda milimetrik hipoekoik odakların saptanmasının prostat kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Günümüzde prostat kanseri tanısında TRUS' un en yaygın kullanılan özelliği, prostat biyopsisi kılavuzluğudur. Primer hastalığın sonografik tanısı ya da kuşkulu odakların saptanarak örneklenmesi gibi diğer özellikleri, kılavuzluk özelliğinin gölgesinde kalmaktadır (224).

TRUS biyopsi, prostat kanseri tanısında kullanılan en yaygın ve güvenilir yöntemdir (225). 1989'da Hodge' un sekstant prostat biyopsisini tanımlaması ile birlikte altın standart olarak klinik uygulamaya girmiştir, ancak sekstant biyopsinin hastaların %15-34' ünde klinik prostat kanserini kaçırabileceği bildirilmiştir (226-228). Son 10 yıl içinde biyopsi lokalizasyonları ve alınacak parça sayısı açısından birbirinden farklı birçok prostat biyopsi şeması bildirilmiş olup standart bir yöntem için fikir birliği sağlanamamıştır (229).

d) Diğer tanı yöntemleri:

Çinko: Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (230, 231).

İnsan prostat bezi glandüler epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir. Prostatik dokuda çinko alımı ve depolanması, prolaktin ve testosteron

tarafından regüle edilmektedir (232, 233). Çinko insan vücudunda en fazla prostat bezinde bulunmaktadır. Prostat dokusunun diğer dokulardan yaklaşık 10 kat daha fazla çinko içerdiği gösterilmiştir (234). Kanseri prostat dokusunda çinkonun azaldığı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir (12-14, 233). Ancak kanserli prostat dokusunda, çinkonun arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (235,236). Prostat kanserli olguların serumlarında, kanserli olmayanlara göre serum çinko düzeylerinde azalma olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (15-18). Bu çalışmalardan birinde; normal bireyler, BPH hastaları ve prostat kanserli hastalar aynı çalışmaya dahil edilmiş olup, çalışma sonucunda BPH hastalarının serum çinko düzeylerinin normal bireylere göre yüksek, prostat kanseri hastalarının ise düşük olduğu gösterilmiştir (15). Bir başka çalışmada ise prostat kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum çinko düzeyleri araştırılmış, tedavi öncesi düşük olan serum çinko düzeylerinin tedavi sonrası yükseldiği gösterilmiştir. Li ve arkadaşları (237), PSA değerleri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda, serum çinko ölçümünün prostat kanseri taramasında faydalı olabileceğini göstermişlerdir.

Total ve serbest testosteron: Testosteron; insan vücudunda çoğunluğu testisler olmak üzere, overler ve adrenal bez tarafından üretilen 19 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. Normal erkeklerde dolaşımdaki major serum androjeninin hemen hemen tümü testiküler orijinli olan testosterondur. Sentezi, hipotalamik-pituiter-gonadal aks tarafından temel olarak lüteinizan hormon (LH) aracılığı ile kontrol edilir. Hipotalamusun, lüteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) olarak adlandırılan küçük bir polipeptid hormon salgılayarak stimüle ettiği hipofiz tarafından LH salgılanır. LH, testislere taşınır ve vücudun major serum androjeni olan testosteronun salınımını ve de novo steroid sentezini stimüle etmek üzere Leydig hücreleri üzerine direkt etki eder. Sağlıklı bir erişkin erkek, günde 2,5-11 mg testosteron üretir. Erkek dolaşımında kadınlardakinden 10 kat daha fazla testosteron bulunur. Üretilen testosteronun % 44' ü seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)' ne bağlı, % 2' si ise serbest haldedir. Kalan %54' ü, gevşek olarak albumine bağlıdır ve kapiller yatakta albuminden kolayca ayrılır (238).

Serum testosteron düzeyleri 70 yaşından sonra düşse de, 25 ve 70 yaşlar arasında yaşla önemli bir değişiklik göstermemektedir. Testosteronun plazma konsantrasyonları, üretiminin hem epizodik hem de diurnal varyasyonlar göstermesi nedeniyle gün içinde farklı saatlerde değişiklik göstermektedir. Plazmada bulunan testosteron formlarından sadece serbest testosteron prostat tarafından alınıp, DHT' na metabolize edilir. (238)

Prostat dokusunun, oluşması ve büyümesi için androjen ve embriyonik prostatik mezenkimde eksprese olan androjen reseptörü mutlaka gereklidir (238). Erişkin hayatta prostat büyümesinin devamı için de testisten salgılanan normal erişkin kan testosteron düzeyinin süreklilik arz eden uyarısı ve ayrıca testosteronun intraprostatik olarak, daha potent saf androjen olan DHT' na dönüşmesini sağlayan tip 2 5 α -redüktaz gereklidir (239).

Ross ve arkadaşları (240), çalışmalarında siyah Amerikalılarda prostat kanseri insidansının yüksek olmasının dolaşımdaki androjen seviyesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde başka bir çalışmada, genç siyah Amerikalılarda dolaşımdaki testosteron seviyesinin beyazlardakinden % 15 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun, siyahlardaki artmış prostat kanseri insidansının bir sebebi olabileceği araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (241).

Literatürde testesteron düzeyleri ve prostat kanser arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (20, 24, 26-30). Bazı çalışmalarda da testesteron düzeyleri ve prostat kanseri arasında net bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (31, 32, 148).

Prostat kanseri tanısında serum testesteron düzeylerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; prostat kanseri taramasında kullanılan tanı yöntemlerine serum testesteron düzeyleri ölçümünün eklenmesiyle kanser taramanın etkinliğinde artış olabileceği gösterilmiştir (21).

e) Radyolojik görüntüleme:

Transrektal ultrasonografi (TRUS): Prostat bezinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. Günümüzde prostat kanseri tanısında TRUS' un en yaygın kullanılan özelliği, prostat biyopsisi kılavuzluğudur. Primer hastalığın sonografik tanısı ya da kuşkulu odakların saptanarak örneklenmesi gibi diğer özellikleri, kılavuzluk özelliğinin gölgesinde kalmaktadır (224).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Yetersiz yumuşak doku ve kontrast çözünürlük nedeniyle prostat bezi anatomisine ait detayı ortaya koymada başarısızdır. Santral ve periferik zon ayrımı yapılamaz, çevre yapılarla ve komşu benzer dansitedeki oluşumlardan ayrımı zayıftır. Genellikle prostat içerisindeki tümör de lokalize edilemez. Lokal evreleme ve nükslerin tespitinde de çoğu olguda yetersizdir (242). Sadece belirgin kanlanma farkı gösteren tümör veya nüks odaklar tespit edilebilir. Lenf nodlarını tespit etmede ise oldukça başarılıdır (243). İnce kesitli tetkikler sayesinde 3 mm ve üzerinde boyuta sahip lenf nodları rahatça tespit

edilebilmektedir. Uzak organ ve kemik metastazlarını değerlendirmede ise oldukça başarılıdır ve günlük pratiğimizde çoğunlukla bu amaçla kullanılmaktadır (244).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): MRG, yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde yumuşak dokularda olduğu gibi prostat bezine ait iç yapıyı değerlendirmede en başarılı radyolojik yöntemdir. Detaylı anatomik bilginin yanı sıra patolojik sinyalleri ortaya koymadaki başarısı yöntemi ön plana çıkarmaktadır (245, 246). Endorektal koil kullanımı ile daha yüksek çözünürlüğe ulaşmak mümkün hale gelmiş. Bu sayede santral periferik zon ayrımı rahatca yapılabilenkte, kapsül, nörovasküler demet ve seminal veziküller ayırt edilebilmektedir. Özellikle yüksek rezolüsyonlu T2 görüntüler parlak görünümdeki periferik zon içerisinde hipointens vasıftaki tümörün tespitini kolaylaştırmaktadır. Prostat bezine özel ileri prostat MRG incelemesini gerçekleştirebilmek için minimum 1,5T magnet gücüne sahip cihaz gereklidir (244).

MRG Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG): Normal dokularda bulunan su molekülleri her yöne serbestçe hareket edebilme yeteneğine sahiptir. Bu özelliğe difüzyon denmektedir. Ancak tümöral dokuda anormal hücre sayısındaki artış, bu alanda su moleküllerinin difüzyon kabiliyetini kısıtlar ve radyofrekans ile uyarı gönderildiğinde patolojik dokuda normal dokudan farklı bir sinyal oluşmasına neden olur. Bu durum MRG’ de difüzyon ağırlıklı görüntüleme prensibini oluşturmaktadır (247-249). Tümör tespiti aşamasında başarı oranı farklı çalışmalarda %70 ile 90 arasında değişmektedir. Ayrıca bölgesel lenf nodlarını tespit aşamasında da oldukça başarılı bir yöntemdir (250-252).

MRG Perfüzyon görüntüleme: Venöz yoldan kontrast madde verildikten sonra peşpeşe T1 ağırlıklı imajlar elde edilerek yapılır. Tümör ile normal doku arasındaki kanlanma farkı sayesinde belli fazlarda tümör dokusu daha belirgin hale gelmektedir. Bu durum tümör tespiti aşamasında duyarlılığı artırmaktadır (246, 247).

MRG Spektroskopi: Yöntem prostat dokusuna ait hücresel düzeyde spektral analiz imkânı vermektedir. Prostat dokusunda en fazla bulunan temel metabolit sitrattır. Kolin ve kreatinin ise eser miktarda bulunmaktadır. Ancak tümör dokusu içerisinde kolin miktarı artarken sitrat azalır. Bu yüzden tümör tanısı için kolin/sitrat oranı hesaplanmaktadır (249, 253). Özellikle tanı güçlüğü yaşanan transizyonel zon yerleşimli kitleler, kapsül aşımı değerlendirme ve radyoterapi sonrası nükslerin tespiti gibi özel durumlarda önemli katkılar sağlamaktadır (253).

Pozitron emisyon tomografi (PET) : İntravenöz yolla uygulanan radyoaktif maddenin 3 boyutlu tarayıcılar sayesinde organ ve patolojik lezyon tutulumlarının tespiti esasına dayanmaktadır. Patolojiler hakkında fonksiyonel bilgi sağlayan bu yöntem BT ile kombine edilerek anatomik bilgi de sağlar hale gelmiştir. Böylece patolojik tutulum gösteren organ daha sağlıklı şekilde lokalize edilebilmektedir. Yöntemin başarısı metabolitlerin tümör hücreleri tarafından kullanılma miktarıyla doğru orantılıdır (254-256). Bu amaçla kullanılan temel metabolit 18 florodeoksiglukozdur (18F-FDG). Birçok tümör hücresi yüksek glukoz metabolizmasına sahiptir. Bu yüzden artmış FDG tutulumu gösterir. Lenfoma, akciğer tümörleri ve malign melanoma bu özelliği nedeniyle FDG PET-BT kullanımının yoğun olduğu malignitelerdir. Prostat kanserini oluşturan hücrelerde ise glukoz kullanımı oldukça zayıftır. Bu yüzden FDG PET primer prostat kanseri tanısında kullanılmamaktadır. Yalnızca ileri evre androjenden bağımsız tümör grubunda etkili olduğu bildirilmektedir (256).

6) EVRELEME

Prostat kanserinde evreleme; klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri (TRUS-biyopsi, görüntüleme yöntemleri) ve muayene bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir.

Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuvar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemler metastazlar açısından değerlendirilmelidir (257).

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956' da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975' te modifiye edilmiştir. Bu sisteme göre prostat kanseri; **Evre 1:** Klinik olarak latent prostat kanseri, **Evre 2:** Klinik olarak manifest erken prostat kanseri, **Evre 3:** Klinik olarak manifest, uzak metastaz belirtisi bulunmayan lokal ileri prostat kanseri ve **Evre 4:** Klinik olarak manifest, uzak metastaz belirtisi bulunan ileri evre prostat kanseri, olarak sınıflandırmıştır. Bu tarife göre Evre 1' de prostatta kanser tespiti sadece patolojik olarak vardır, biyokimyasal ve klinik hiçbir belirti yoktur. Evre 2' de PRM pozitifdir, fakat hasta asemptomatiktir. Evre 3' de buna prostatizm semptomları da

eklenmiştir. Evre 4' de ise metastaz varlığı şüphe götürmeyecek şekilde mevcuttur (258-261).

Tablo-2. Prostat kanserinde Jewett-Whitmore sınıflandırılması.

JEWET-WHITMORE SINIFLAMASI	
A- Nonpalpabl kanser	A1 < 5% doku ve Gleason > 7
	A2 > 5% doku ve Gleason > 7
B-Palpabl nodül	B1 < 1,5 cm boyut
	B2 > 1,5 cm boyut, prostatik kapsül ile sınırlı
C- Lokal invazyon	C1 Tek veya her iki sulkus invaze
	C2 Vezikula Seminalis tabanı invaze
	C3 V. Seminalis ve/veya komşu yapıları aşmış
D- Metastaz	D1 Bölgesel lenf nodu metastazı
	D2 Uzak metastaz

Daha sonraki yıllarda prostat kanserinin evrelendirilmesinde UICC/AJCC (Union Internationale Contrele Cancer)/(American Joint Committee on Cancer) TNM (Tumor-Nodes-Metastasis) sistemi baskın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Prostat kanseri günümüzde artık hemen her yerde TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Bu sınıflandırma UICC'nin kitabına göre sadece adenokarsinomlar içindir (262). Başka hiçbir histolojik grubu içermez. AJCC' nin sınıflandırması ise biraz farklıdır. Buna göre adenokarsinom ile adenokarsinomun müsinöz, küçük hücreli, papiller, duktal, ve nöroendokrin gibi alt grupları ve prostatın skuamoz kanserleri de sınıflandırmaya dahildir, fakat sarkom yada prostatın değişici epitel hücreli kanserleri dahil değildir. Prostatın değişici epitel hücreli kanseri, üretra tümörü olarak sınıflandırılır (263). Hastalığın patolojik ya da sitolojik olarak kesinleştirilmesi TNM sınıflandırması için şarttır.

Tablo-3. Prostat kanserinde TNM sınıflandırması.

Primer Tümör (T):

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

To Primer tümör yok

T1 Görüntüleme ile saptanamayan, palpe edilemeyen tümör

T1a TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’de veya daha azında mevcut

T1b TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’den daha fazlasında mevcut

T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsisinde tümör saptanması

T2 Prostata sınırlı palpabl tümör

T2a Tümör bir lobun yarısını ya da daha azını kaplıyor

T2b Tümör bir lobun yarısından daha fazlasını kaplıyor, ancak diğer loba yayılım yok

T2c Tümör iki loba da yayılım göstermekte

T3 Tümör prostatik kapsül dışına uzanım göstermekte

T3a Mesane boynuna mikroskopik yayılımı kapsayan ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)

T3b Seminal vezikül(lerin) invazyonu

T4 Tümör komşu dokulara (seminal vezikül hariç) fikse yada yayılmış: eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvara invaze

Bölgesel Lenf Düğümleri (N):

Nx Değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M):

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastazlar

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu(nodları) tutulumu

M1b Kemik(lerin) tutulumu

M1c Kemik tutulumu olsun olmasın başka bölgelere metastaz var

TNM sınıflandırmasında zamanla belirli güncellemeler yapılmaktadır. En son güncelleme 2009 yılında yapılmıştır (Tablo-3) (264). Prostat kanserinde klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır. Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur, pT2’ den başlar. Patolojik evrelendirme için genellikle radikal prostatektomi yapmak gerekir. Ancak, pozitif rektum biyopsisi pT4 için, pozitif seminal vezikül biyopsisi pT3 sınıflandırması için yeterlidir (263).

TNM sınıflandırması ve gleason skorlaması birlikte kullanılarak prostat kanseri için yapılan prognostik evrelendirme Tablo-4’ de gösterilmiştir (264).

Tablo-4. TNM sisteminin evre gruplandırılması.

Evre	T	N	M	Derece
Evre 1	T1a-c	No	Mo, tPSA<10	Gleason ≤6
	T2a	No	Mo, tPSA<10	Gleason ≤6
Evre 2a	T1a-c	No	Mo, tPSA<20	Gleason 7
	T1a-c	No	Mo, tPSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a, b	No	Mo, tPSA<20	Gleason ≤7
Evre 2b	T2c	No	Mo, Herhangi bir tPSA	Herhangi bir Gleason
	T1-2	No	Mo, Mo, tPSA ≥20	Herhangi bir Gleason
	T1-2	No	Mo, Herhangi bir tPSA	Gleason ≥ 8
Evre 3	T3a, b	No	Mo, Herhangi bir tPSA	Herhangi bir Gleason
Evre 4	T4	No	Mo, Herhangi bir tPSA	Herhangi bir Gleason
	Herhangi bir T	N1	Mo, Herhangi bir tPSA	Herhangi bir Gleason
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1, Herhangi bir tPSA	Herhangi bir Gleason

III. MATERYAL ve METHOD

Çalışma için, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 2012/50 onay kodu ile onay alındı. Temmuz 2012 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniklerine alt üriner sistem semptomları ile başvuran, rutin poliklinik muayeneleri sırasında serum tPSA seviyesi 2,5 ng/mL’ den yüksek olup kontrol için alınan ikinci kan örneklerinde tPSA yüksekliği devam eden ve/veya parmakla rektal muayenesinde şüpheli bulguları olan, 480 hasta çalışmaya dahil edildi. Çinko içeren preperat veya drog kullanım hikayesi olan hastalar; hemoroid, anal fissür veya striktür gibi rektum ve anüsün ağrılı durumları olan hastalar; prostat operasyonu öyküsü olan ve prostat hastalıkları için radyoterapi öyküsü olan hastalar; transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS biyopsi) sonucunda prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanan hastalar ve daha önce TRUS biyopsi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol kan örnekleri parmakla rektal muayeneden üç gün, ejakulasyondan bir hafta sonra, jelli serum ayırma tüpüne ve eser element tüpüne antekübital venden alındı. Örnekler pıhtılaşmayı takiben santrifüj edildi. Serum tPSA değerleri saatler içerisinde çalışılıp sonuçlandırılarak, serum tPSA seviyesi 2,5 ng/mL’ den yüksek olan hastaların kan örneklerinin bir kısmı çinko ve serbest testesteron düzeylerini saptamak amacıyla serumları ayrıştırılarak buzdolabında -80 derecede donduruldu. Dondurulan serumlar çalışma sonunda aynı cihazlarda eş zamanlı olarak çalışıldı.

tPSA, sPSA ve total testesteron için; kan örnekleri 4000 dakika devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumlar, Siemens Diagnostics Advia Centaur XP Immunoassay analizöründe electrochemiluminescence immunoassay tekniği kullanılarak numune alımını takiben 3 saat içinde çalışıldı. Serbest testesteron için; kan örnekleri 4000 dakika devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve porsiyonlandı. Serum örnekleri -80 C derecede çalışma gününe kadar saklandı. Serumlar tüm hasta örnekleri tamalandığında aynı anda Euroimmun ELISA (enzim bağımlı immunosorbent assay) cihazı ile micro ELISA tekniği kullanılarak çalışıldı. Çinko için eser element tüpüne alınan kan örnekleri 3000 dakika devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve porsiyonlandı. Serum örnekleri -80 C derecede çalışma gününe kadar saklandı. Serumlar tüm hasta örnekleri tamalandığında aynı anda Varian Medikal Sistemleri cihazı “Varian Atomic Absorbsiyon Spectrofotometresi’ nde çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilip işlem için onam formu (ek-1) alındı. TRUS biyopsi öncesi hazırlık için işlemden iki gün önce oral ofloksasin 400 mg 1x1 başlanarak 5 gün devam edildi. Antitrombotik veya antikoagülan tedavi alan hastalarda işlem öncesi hemorajik komplikasyonları önlemek amacıyla doz ayarlaması veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine geçiş yapıldı. Hastalara rektum temizliği amacıyla işlem günü sabahı rektal lavman (Fleet Enema Adult 133 ml solüsyon; Kozmed Farmasötik, Türkiye) uygulandı. Hastalar, sol lateral dekübit pozisyonuna alındıktan sonra işlem öncesi analjezi için intrarektal 6 ml %2'lik Lidokain HCl jel (Aqua Touch Jelly; İstem Medikal, Türkiye) uygulandı. TRUS görüntüleme için Pro Focus 2202 color (BK Medical, Denmark) ultrason ile 4-12 MHz rektal prob (Prostate Triplane 8818; BK Medical, Denmark) kullanıldı. Rektal prob yerleştirdikten sonra; 5 ml %2' lik prilokain (Priloc % 2 Flk; Vem İlaç, Türkiye) ve 5 ml serum fizyolojik ile her hasta için ayrı olarak hazırlanmış %1' lik konsantrasyondaki 10 ml karışım periprostatik sinir blokajı için uygulandı. Periprostatik blokaj; 18 Gauge spinal iğnesi (Gallini Medikal Devices, Italy) probun biyopsi kanalından geçirilerek sagittal plan görüntüsünde, sağ ve solda prostat tabanı ile seminal vezikül arasına nörovasküler demetlerin olduğu bölgelere ayrı ayrı (5' er ml) enjeksiyonlar yapılarak gerçekleştirildi. Periprostatik blokajın ardından biyopsi öncesi prostat görüntülemesi yapıldı, olguların hiçbirinde görüntülemede patolojik bulgu saptanmadı. Görüntüleme esnasında, transvers ve sagittal planda elde edilen görüntülerde elipsoid formül (transvers çap x sefalokaudal çap x anteroposterior çap x 1/2) kullanılarak prostat volümü hesaplandıktan sonra otomatik biyopsi tabancası (Pro-Mag Ultra-Angiotech, Denmark) ve 25 cm 18 Gauge tru-cut biyopsi iğnesi (Gallini Medikal Devices, Italy) kullanılarak standart 10 kor doku örneği alındı.

Herbir doku örneği, içinde fiksatif (%10' luk nötral formalin) bulunan ayrı bir ependorfa alındı ve herbirinin lokalizasyonu belirtildi. Patolojik incelemeler hastanemiz patoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Her bir örnek tek olarak parafin bloklara gömülerek, parafin bloklardan yapılan seri kesitler rutin hemotoksilen eozin boyası uygulanarak ışık mikroskopunda 4x,10x ve 40x büyütmelemler ile değerlendirildi.

Hastalar; patoloji sonuçlarına göre, prostat kanseri saptananların dahil edildiği prostat kanseri (Pca) ve benign prostat patolojileri saptananların dahil edildiği kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, ABD) paket programı ile yapıldı. Her iki grupta serum çinko, tPSA, sPSA/tPSA oranı, çinko/tPSA oranı [$1 \mu\text{g/dL} = 10 \text{ ng/mL}$ formülü ile çinko birimi ng/mL ' ye çevrilerek tPSA' ya oranlandı. $(\text{ng/mL})/(\text{ng/mL})$], total testesteron ve serbest testesteron parametreleri ile hastaların yaşları ve prostat volümleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren serum parametrelerinin, prostat kanseri taramasındaki tanı değerleri ve birbirlerine üstünlükleri araştırıldı. Verilerin dağılımları Kolmogorov Simirnov testi ile belirlendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. tPSA, sPSA/tPSA ve Çinko/tPSA oranlarının ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplanarak karşılaştırıldı. Duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD), LR (+) değeri (pozitif olasılık değeri) ve kestirim noktası değerleri hesaplandı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 480 hastanın yaş ortalaması 65,31(43-88) yıl olarak tespit edildi. TRUS görüntülemeye 480 hastanın ortalama prostat volümü 56,3 (13-173) cc saptandı. Patolojik değerlendirme sonrası hastaların 119' unda prostat adenokanseri saptanırken, 361 olguda benign prostat patolojileri saptandı. Kontrol grubundaki benign prostat patolojileri arasında 307 olguda BPH, 54 olguda ise kronik inflamasyon saptandı. Pca grubunu oluşturan prostat adenokanserli hastalarda en sık saptanan Gleason skoru, Gleason skor 6 olarak belirlendi. Pca grubunda 40 hastada (%33,61), kontrol grubunda 37 (%10,24) hastada şüpheli PRM bulguları izlendi.

Hastaların yaş, prostat volümü ve serum çinko ortalama değerleri ile serum tPSA, serum sPSA/tPSA, serum çinko/tPSA, serum total ve serbest testesteron medyan değerleri Tablo-5' de gösterilmiştir.

Pca grubunda; yaş ortalamaları, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p=0,0001$), ortalama prostat volümü ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,007$). Pca grubunda medyan tPSA değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p=0,0001$), medyan sPSA/tPSA ve medyan Çinko/tPSA değerleri ise anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$, $p=0,0001$).

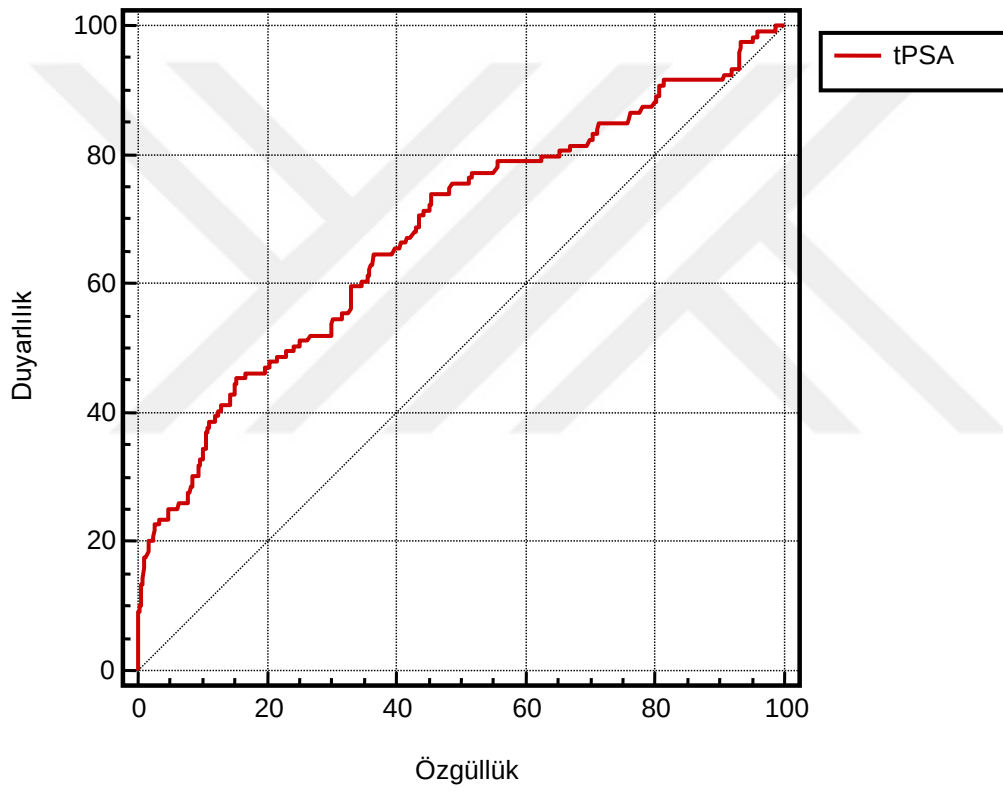
Tablo-5. Olguların yaş, prostat volümü, tPSA, sPSA/tPSA, çinko/tPSA, çinko, total ve serbest testesteron değerleri.

	Kontrol Grubu	Pca Grubu	P
Yaş	64,19±7,53	68,39±9	0,0001*
Prostat Volümü	59,01±29,91	48,17±29,16	0,007*
tPSA (ng/mL)	5,23 (3,66-8,48)	7,62 (4,98-18,21)	0,0001 #
sPSA/tPSA	0,23 (0,94-2,24)	0,17 (0,43-1,78)	0,0001 #
Çinko (µg/dL)	131,15±37,51	127,33±42,08	0,350*
Çinko / tPSA	239,6 (145,1-357,7)	150,8 (51,8-264,1)	0,0001 #
Total Testesteron (ng/mL)	4,31±1,58	4,44±1,52	0,425*
Serbest Testesteron (ng/mL)	8,49±2,85	8,37±2,61	0,694*

Mann Whitney U testi *Bağımsız t testi

Her iki grup arasında anlamlı fark saptanan tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA değerleri, ROC eğrisi ile değerlendirildi ve ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplanarak karşılaştırıldı.

Şekil-12. tPSA için ROC eğrisi.



Tablo-6. tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

	AUC	SE	95% CI
tPSA	0,680	0,030	0,636 - 0,722

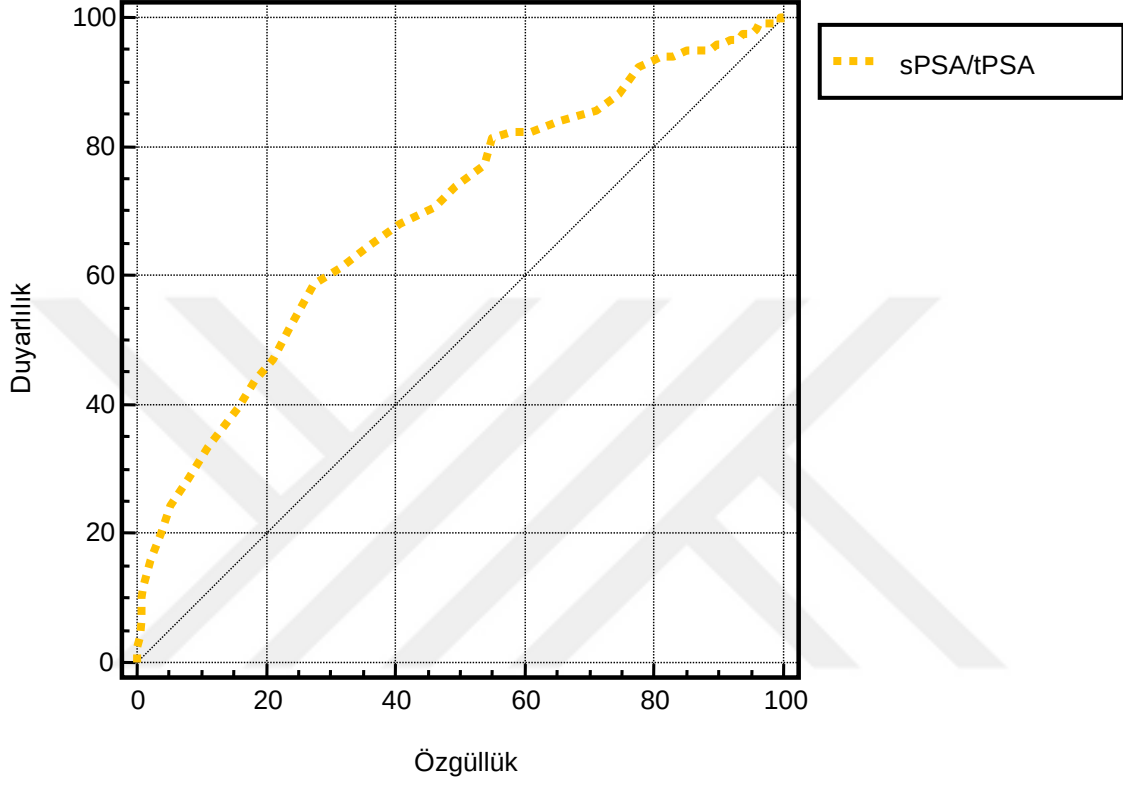
Tablo-7. tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Kestirim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
>0,91	100,00	1,39	25,1	100,0	1,01
>1,64	99,16	3,05	25,2	91,7	1,02
>1,9	99,16	3,32	25,3	92,3	1,03
>2,67	92,44	8,86	25,1	78,0	1,01
>3,78	84,03	29,09	28,1	84,7	1,19
>3,79	83,19	29,09	27,9	84,0	1,17
>4,27	79,83	36,57	29,3	84,6	1,26
>4,3	79,83	36,84	29,4	84,7	1,26
>4,31	79,83	37,40	29,6	84,9	1,28
>5,14	75,63	49,58	33,1	86,1	1,50
>5,99	67,23	58,17	34,6	84,3	1,61
>6,02	67,23	58,45	34,8	84,4	1,62
>7,35	54,62	68,98	36,7	82,2	1,76
>7,37	54,62	69,81	37,4	82,4	1,81
>7,46	53,78	70,08	37,2	82,1	1,80
>7,62	52,94	70,08	36,8	81,9	1,77
>8,66	49,58	77,01	41,5	82,2	2,16
>9	47,06	79,50	43,1	82,0	2,30
>9,44	46,22	82,27	46,2	82,3	2,61
>10,02 *	45,38	84,76	49,5	82,5	2,98
>10,04	44,54	84,76	49,1	82,3	2,92

>10,05	44,54	85,04	49,5	82,3	2,98
>11,09	40,34	87,53	51,6	81,7	3,24
>12,14	37,82	88,92	52,9	81,3	3,41
>12,92	33,61	89,75	51,9	80,4	3,28
>13	32,77	89,75	51,3	80,2	3,20
>13,22	32,77	90,30	52,7	80,3	3,38
>13,24	31,93	90,30	52,1	80,1	3,29
>13,31	31,93	90,58	52,8	80,1	3,39
>13,5	31,09	90,58	52,1	80,0	3,30
>13,56	30,25	90,58	51,4	79,8	3,21
>13,9	30,25	90,86	52,2	79,8	3,31
>13,95	30,25	91,41	53,7	79,9	3,52
>14,04	29,41	91,41	53,0	79,7	3,43
>14,5	28,57	91,41	52,3	79,5	3,33
>15,42	26,05	92,80	54,4	79,2	3,62
>16,36	26,05	93,07	55,4	79,2	3,76
>16,4	26,05	93,35	56,4	79,3	3,92
>28,3	16,81	98,89	83,3	78,3	15,17
>46,44	12,61	99,45	88,2	77,5	22,75

tPSA için ROC Eğrisi altında kalan alan $0,680 \pm 0,030$ (0,636 - 0,722) bulundu. tPSA için kestirim noktası >10,2 olarak belirlendi ve bu noktada duyarlılık 45,38, özgüllük 84,96 ve LR(+) değeri 2,98 bulundu. Buna göre, tPSA değeri >10,2 ng/mL olan bir hastada kanser bulunma olasılığı <10,2 olan bir hastadan 2,98 kat daha fazladır.

Şekil-13. sPSA/tPSA için ROC eğrisi.



Tablo-8. sPSA/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

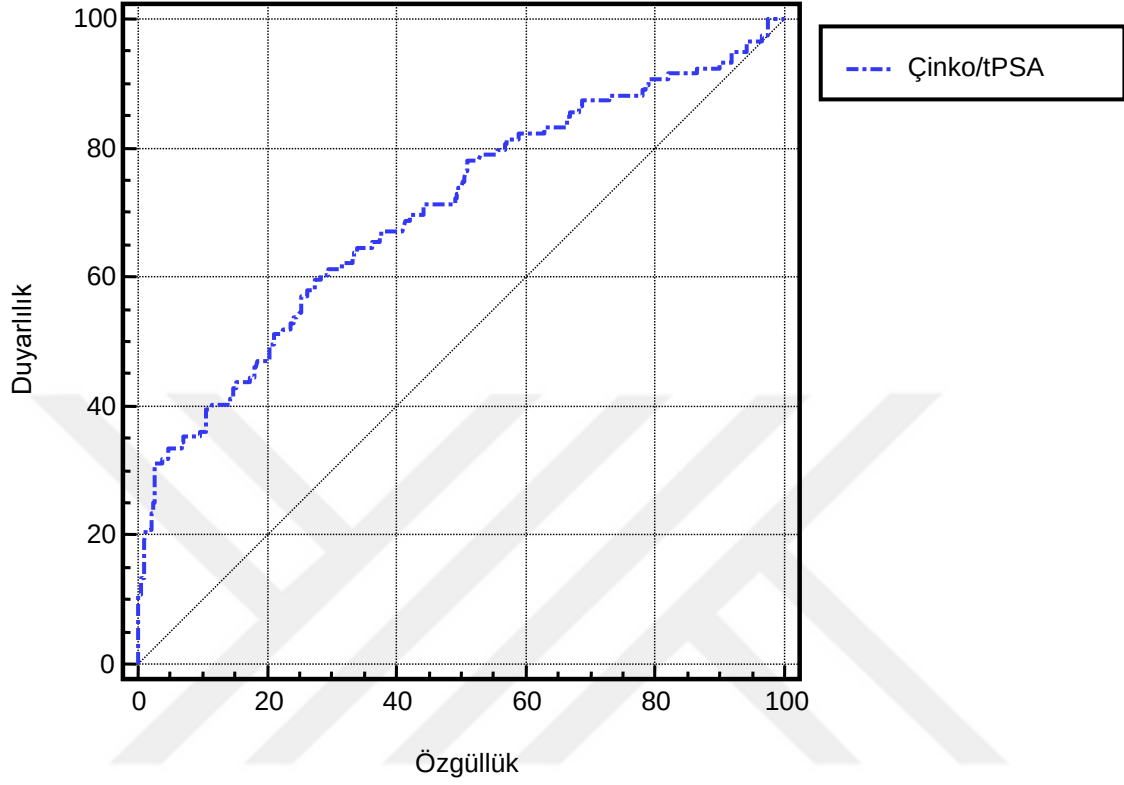
	AUC	SE	95% CI
sPSA/tPSA	0,693	0,026	0,650 - 0,734

Tablo-9. sPSA/tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Kestirim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
≤0,06	6,72	99,17	72,7	76,3	8,09
≤0,11	24,37	94,74	60,4	79,2	4,63
≤0,12	28,57	91,97	54,0	79,6	3,56
≤0,13	33,61	88,92	50,0	80,3	3,03
≤0,14	39,50	84,21	45,2	80,9	2,50
≤0,15	43,70	81,72	44,1	81,5	2,39
≤0,16	47,06	78,95	42,4	81,9	2,24
≤0,17	52,10	76,45	42,2	82,9	2,21
≤0,18 *	58,82	72,58	41,4	84,2	2,13
≤0,19	61,34	68,42	39,0	84,3	1,94
≤0,2	64,71	64,27	37,4	84,7	1,81
≤0,3	85,71	28,81	28,4	86,0	1,20
≤0,4	95,80	9,42	25,9	87,2	1,06
≤0,5	99,16	2,49	25,1	90,0	1,02
≤0,6	99,16	0,83	24,8	75,0	1,00
≤0,87	100,00	0,00	24,8		1,00

sPSA/tPSA oranı için ROC Eğrisi altında kalan alan $0,693 \pm 0,026$ (0,650-0,734) bulundu. sPSA/tPSA oranı için kestirim noktası ≤0,18 olarak belirlendi ve bu noktada duyarlılık 58,82, özgüllük 72,58 ve LR(+) değeri 2,13 bulundu. Buna göre, sPSA/tPSA ≤0,18 oranı olan bir hastada kanser bulunma olasılığı >0,18 olan bir hastadan 2,13 kat daha fazladır.

Şekil-14. Çinko/tPSA için ROC eğrisi.



Tablo-10. Çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alan.

	AUC	SE	95% CI
Çinko / tPSA	0,702	0,025	0,659 - 0,742

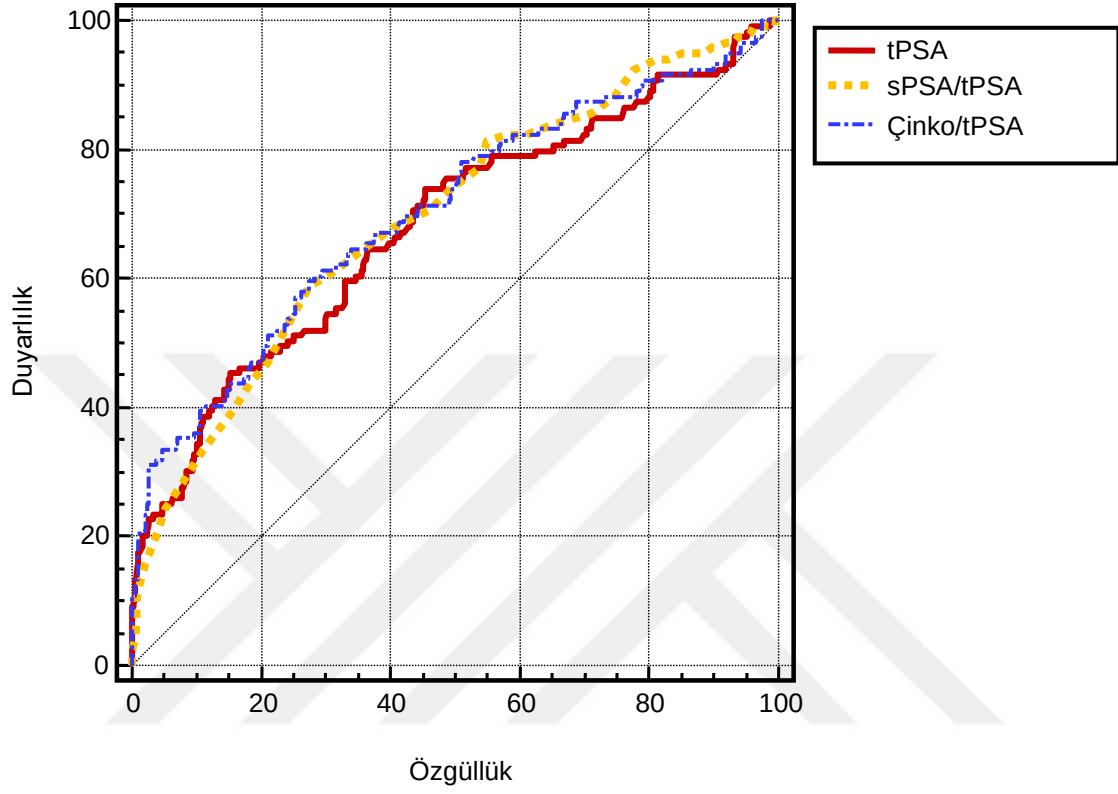
Tablo-11. Çinko/tPSA için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif olasılık değeri [LR(+)] değeri.

Kestirim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKN	LR (+)
≤25,3	13,45	98,89	80,0	77,6	12,10
≤39,1	18,49	98,89	84,6	78,6	16,64
≤40,5	19,33	98,89	85,2	78,8	17,39
≤50,2	23,53	97,78	77,8	79,5	10,59
≤66,2	31,93	96,11	73,1	81,0	8,21
≤81	34,45	92,78	61,2	81,1	4,77
≤91,3	36,13	89,72	53,8	81,0	3,52
≤98,3	39,50	88,61	53,4	81,6	3,47
≤100,6	40,34	88,33	53,3	81,7	3,46
≤110,1	42,86	84,72	48,1	81,8	2,81
≤121,6	44,54	82,22	45,3	81,8	2,51
≤133,9	48,74	79,44	43,9	82,4	2,37
≤140,3	51,26	78,06	43,6	82,9	2,34
≤151,5	56,30	74,72	42,4	83,8	2,23
≤162,4	59,66	71,67	41,0	84,3	2,11
≤164,1 *	60,50	71,67	41,4	84,6	2,14
≤164,5	60,50	71,11	40,9	84,5	2,09
≤171	61,34	69,17	39,7	84,4	1,99
≤183,8	64,71	64,44	37,6	84,7	1,82
≤201,1	67,23	60,56	36,0	84,8	1,70
≤224,3	70,59	55,83	34,6	85,2	1,60
≤246,7	73,95	50,00	32,8	85,3	1,48

$\leq 306,6$	83,19	35,56	29,9	86,5	1,29
$\leq 326,3$	87,39	28,06	28,7	87,1	1,21
$\leq 438,7$	91,60	15,28	26,3	84,6	1,08
$\leq 538,7$	94,96	7,78	25,4	82,4	1,03
$\leq 777,8$	96,64	3,33	24,8	75,0	1,00
≤ 1122	100,00	1,39	25,1	100,0	1,01
$\leq 1655,7$	100,00	0,28	24,9	100,0	1,00
$\leq 8473,7$	100,00	0,00	24,8		1,00

Çinko/tPSA oranı için ROC Eğrisi altında kalan alan $0,702 \pm 0,025$ (0,659-0,742) bulundu. Çinko/tPSA oranı için kestirim noktası $\leq 160,41$ olarak belirlendi ve bu noktada duyarlılık 60,50, özgüllük 71,67 ve LR(+) değeri 2,14 bulundu. Buna göre, çinko/tPSA $\leq 164,1$ oranı olan bir hastada kanser bulunma olasılığı $> 164,1$ olan bir hastadan 2,14 kat daha fazladır.

Şekil-15. PSA, serbest PSA/PSA ve çinko/PSA için ROC eğrileri.



Tablo-12. tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alanlar.

	AUC	SE	95% CI
tPSA	0,680	0,030	0,636 - 0,722
sPSA/tPSA	0,693	0,026	0,650 - 0,734
Çinko/tPSA	0,702	0,025	0,659 - 0,742

Pca grubunda çinko/tPSA oranının ayırıcı tanındaki değerini belirlemek üzere; çinko/tPSA için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alan, tPSA ve sPSA/tPSA oranı için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alanlarla istatistiksel olarak karşılaştırıldı (ROC eğrisi altında kalan alanların karşılaştırması ile p değerleri saptandı). Bulgular Tablo-13' de gösterildi.

tPSA için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alan ile çinko/tPSA oranı için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,209$).

Benzer şekilde, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA oranları için hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,790$).

Tablo-13. tPSA, sPSA/tPSA ve çinko/tPSA için ROC eğrisi altında kalan alanların karşılaştırılması.

ROC Altında Kalan Alan Karşılaştırması	P
tPSA - Çinko/tPSA	0,209
sPSA/tPSA - Çinko/tPSA	0,790

V. TARTIŞMA

Günümüzde prostat kanseri taraması için halen en kullanışlı tümör marker olarak tPSA kullanılmaktadır. Ancak özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tPSA kullanımı sınırlanmaktadır. Bu nedenle tPSA' nın özgüllüğünü artırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılarak PSA velositesi, PSA dansitesi ve yaşa özgü PSA gibi PSA' nın değişik varyasyonları tanımlanmıştır. Ancak bu parametrelerden hiç birisi prostat kanseri taramasının etkinliğinde anlamlı derecede iyileşme sağlamamıştır (4, 8, 9, 10, 11). Son zamanlarda prostat kanseri tanı ve taramasında; proPSA, kompleks PSA ve PCA3 gibi çeşitli markerların da kullanılabileceği gösterilmişse de, herhangi birinin ideal bir tümör markeri olarak kullanılabileceği kesinleşmemiştir (207, 216, 223).

Çinko insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir ve gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır (265). İnsan vücudunda 2000' den fazla çinkoya bağımlı transkripsiyon faktörü gen ekspresyonunda rol alır. Çinko eksikliği, çinkonun potent antioksidan olması ve peroksizom proliferatör reseptörünün kritik bir komponenti olması sebebiyle endotelial hücre aktivasyonuna zarar verir. Çinko, DNA' nın çift heliksine girerek literatürde zinc finger olarak isimlendirilen çinko-nükleik asit-protein kompleksleri yapar. Genetik materyelin kodlanmasında ve iletilmesinde bu çinko proteinleri rol alır. Çinko oksidatif stresi azaltır ve immün fonksiyonları geliştirerek kanserden koruyucu bir aktivite de gösterir (266).

Çinko, insanda prostat dokusunda diğer dokulardan oldukça fazla miktarda bulunmaktadır. Prostat dokusunda çinko miktarının diğer dokulara oranla yaklaşık 10 kat fazla bulunduğu gösterilmiştir. Çinko miktarının prostat dokusunda bölgesel farklılıklar sergilediği ve çinkonun periferik zonun lateral kısımları ile santral zonda daha yoğun bulunduğu gösterilmiştir. (233, 234).

Çalışmamızda serum çinko düzeyleri prostat kanserli hastalarda literatürde daha önceki çoğu çalışmada (13-15) gösterildiği gibi düşük saptandı. Ancak, bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 1954 yılında, Mawson ve Fischer; prostat kanserli doku örneklerinde, normal veya benign hiperplastik doku örneklerine oranla çinko düzeyini önemli derecede düşük saptamışlardır (267). Daha sonra 1967' de Györkey, prostat dokusunda benign hiperplazik asinuslarda ditizon boyama ile yüksek miktarda çinko

bulunduğunu ancak komşu malign asinuslarda ise ditizon boyanma olmadığını ve dolayısıyla çinko bulunmadığını saptamıştır (268). Başka bir çalışmada Zaichick ve arkadaşları, prostat kanserli doku örneklerinde ortalama çinko değerlerinin normalin %86' sı kadar düştüğünü ve örneklerin çoğunda çinko düzeylerinin oldukça düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada aynı zamanda, prostat kanserinde prostatik sıvı çinko içeriğinde azalma olduğu da gösterilmiştir (269). Cortesi ve arkadaşları, prostat kanserli 158 ve kanserli olmayan 440 olgudan elde edilen toplam 669 kanserli, 8323 kansersiz biyopsi korlarında, doku X-ray florasan analizi ile çinko düzeylerini araştırmışlardır. Cortesi ve arkadaşları, bu çalışmalarında prostat kanserli dokularda düşük çinko düzeyleri olduğunu ve çinko düzeylerindeki düşüklüğün hastalığın evresi ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada; kanserli alanların yanı sıra, bu alanların hemen yakınındaki kanseröz olmayan alanlarda da düşük düzeyde çinko azalması gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulguyu, prostat doku çinko düzeylerindeki azalmanın kanser gelişim sürecinin erken basamaklarında, malign dönüşümden önce ortaya çıktığının göstergesi olarak yorumlamışlardır (270, 271). Prostat kanserli dokularda çinko düzeyinin azaldığı farklı diğer çalışmalarla da gösterilmiştir (16, 17). " Prostat kanserli dokularda çinko düzeyi neden azalır ?" sorusuna cevap aranan birçok çalışmada; prostat dokusunda çinko depolanmasının tümör aktivasyonunu ve gelişimini önlediği gösterilmiştir (272-276). Kanserli prostat dokusunda çinko depolanmasını önlemek amacıyla ZIP-1 olarak isimlendirilen çinko taşıyıcısının ekspresyonunda downregülasyon ortaya çıkmaktadır (234, 277, 278). Desouki ve arkadaşları, kanseröz prostat dokusunda aynı zamanda ZIP2 ve ZIP3 olarak isimlendirilen farklı çinko taşıyıcılarının da downregülasyona uğradığını göstermişlerdir (279). Kanserli prostat dokusunda çinko düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmaların ardından serum çinko düzeyleri ile prostat kanseri arasındaki ilişki çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmiştir. Whelan ve arkadaşları; 46 olguyu dahil ettikleri çalışmalarında, 19 prostat kanserli olgunun ortalama serum çinko düzeylerini $105 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ saptamışlarken, 27 BPH' lı olgunun ortalama serum çinko düzeylerini $122 \pm 28 \mu\text{g/mL}$ olarak saptamışlardır ve her iki grup arasındaki serum çinko düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir (13). Lekili ve arkadaşları da prostat kanserli ve BPH' lı hastalarda serum çinko düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlar ve çinko serum düzeylerini prostat kanserli hastalarda daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada, aynı zamanda prostat kanserli hastalarda tedaviyle birlikte serum çinko düzeylerinde artış ile tedavi öncesi ve sonrası serum çinko düzeylerinde fark olduğu da gösterilmiştir (14). Ogunlewe ve Osegbe, serum çinko düzeylerinin sağlıklı bireylere oranla BPH' lı hastalarda yüksek, prostat

kanserli hastalarda ise düşük olduğunu göstermişlerdir (15). Tiwari ve arkadaşları, prostat kanserli hastaların serum çinko düzeylerinde yaklaşık %37 oranında bir düşüş olduğunu saptamışlardır (280). Li ve arkadaşları, prostat kanserli hastalarda serum çinko düzeylerinin düşük olduğunu ve serum çinko düzeylerinin tPSA değerleri 4 ile 10 ng/mL arasında olan hastalarda prostat kanseri taramasında tPSA ve serbest PSA yüzdesinden daha değerli olduğunu saptamışlardır (237).

Literatürde prostat kanseri hastalarında, prostat dokusu ve serumda çinko düzeylerinde artış olduğunu veya önemli değişiklik olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; Banas ve arkadaşları, çinko miktarının kanserli prostat dokusunda normal veya benign hiperplazik prostat dokularına oranla önemli derecede artmış bulunduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında, Gleason derece 2 kanser odaklarında çinko düzeylerinin 6 kat daha fazla bulunduğunu ve Gleason derece 3 ve 4' e doğru bu çinko düzeylerinin normal doku düzeylerine düştüğünü göstermişlerdir (281). Banas ve arkadaşları çalışmalarında sadece altı hastadan alınan doku örneklerini incelemişlerdir. Bu nedenle; Costello ve Franklin, az sayıda örneğin incelendiği bu çalışmanın sonuçlarının tartışılır olduğunu savunmuşlardır (234). Yaman ve arkadaşları; Fırat Üniversitesi, Türkiye' de yaptıkları çalışmalarında Banas ve arkadaşları gibi kanserli prostat dokusunda artmış çinko düzeyleri olduğunu saptamışlardır (282). Habib ve arkadaşları, plazma çinko düzeylerinin benign ve malign prostat hastalıklarında farklılık göstermediğini saptamışlardır (283). Bir başka çalışmada Feustel ve arkadaşları, plazma çinko düzeylerinin prostat kanserli hastalarda anlamlı değişiklik göstermediğini ve plazma çinko düzeylerinin prostat kanseri tanısında kullanışlı bir indeks olmadığını rapor etmişlerdir (284). Park ve arkadaşları, serum çinko düzeyleri ile prostat kanseri riski arasında korelasyon olmadığını ve serum çinko düzeylerinin prostatik doku çinko düzeylerini yansıtmayabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışma, farklı etnik kökene sahip populasyon üzerinde yapılmış olup genel populasyonda prostat kanseri olgularında serum çinko düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Ancak populasyon etnik kökenlerine göre gruplandırıldığında; Japon Amerikalılar ve Latinlerde serum çinko düzeyleri ve prostat kanseri arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenirken, Afrika kökenli Amerikalılar ve beyazlarda anlamlı ilişki gözlenmemiştir (285).

Çalışmamızda; Pca grubunda ortalama serum çinko düzeyleri $127,33 \pm 42,08$ µg/dL, kontrol grubunda ise $131,15 \pm 37,51$ µg/dL saptandı ($p=0,350$). Serum çinko düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular; Habib, Feustel, Park ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak literatürde yapılan

Çalışmaların çoğu; prostat kanserinde serum çinko düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğunu göstermiştir (13-15).

Türkiye’ de serum çinko düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, farklı illerde yaşayan bireylerde farklı serum çinko düzeyleri tespit edilmiştir (286). Çalışmamızın gerçekleştirildiği Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, lkemizin farklı yörelerinden yoğun göç alan ve aynı zamanda ileri tetkik ve tedavi amacıyla Anadolu’ nun farklı bölgelerinden birçok hastanın yönlendirildiği İstanbul’ da, 3. basamak bir hastane konumundadır. Bu nedenle; çalışmamızdaki örneklem, çoğunlukla ülke içi farklı yreler ve kültürlerden gelen bir hasta topluluğundan oluşmuştur. Yukarıda belirtildiği gibi Türkiye’ de farklı yörelerdeki ortalama serum çinko düzeylerinin farklılık gösterdiği göz önüne alınırsa, çalışmaya dahil edilen hastaların serum çinko düzeylerinde prostatik hastalıktan bağımsız olarak izlenen yöresel farklılıklar sonuçlarımıza etki etmiş olabilir. Park ve arkadaşlarının çalışmasında farklı etnik kökenlerde serum çinko düzeyi ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (285). Literatürde serum çinko düzeylerinin etnik farklılık gösterdiği farklı çalışmalarla da gösterilmiştir (287-289). Ülkemizde değişik etnik kökene sahip gruplar yaşamaktadır (290). Buna göre; çalışmamızda farklı etnik kökene sahip hastaların birlikte bulunması sonuçlarımıza etki eden diğer bir faktör olabilir.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı farklılık göstermese de prostat kanserli hastaların serum çinko düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada; daha yüksek tanı değeri olan test modalitesi elde etmek için teorik olarak aynı hastalıkta değişiklik ortaya çıkan farklı iki parametreyi birlikte kullanarak, prostat kanserinde serumda azaldığı gösterilen çinko’ yu aynı hastalıkta artış gösterdiği bilinen tPSA’ ya oranladık. Gerçekten de tek başına anlamlı farklılık göstermeyen serum çinko düzeyleri, tPSA ile oranlandığında bu oran her iki grup arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Pca grubunda medyan serum çinko/tPSA oranı 150,8 (51,8-264,1), kontrol grubunda ise 239,6 (145,1-357,7) saptandı ($p=0,0001$). Çalışmamızın sonucunda, çinko/tPSA için en değerli eşik değer 164,1 olarak saptandı ve bu değerin altındaki değerlerde kanser riskinde artış olduğu izlendi. Çinko/tPSA’ nın 164,1 eşik değerinde duyarlılık %60,5, özgüllük ise %71,67 olarak hesaplandı. tPSA ve sPSA/tPSA oranı en değerli eşik değerleri için duyarlılık ve özgüllük değerleri ise sırasıyla %45,38- %84,96 ve %58,2-%72,58 saptandı. Çalışmamızda; bu bulgulara göre, serum çinko/tPSA oranının tartışabilir de olsa prostat kanser taramasında kullanılabilecek düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda, tPSA için kanser tanısındaki en değerli eşik değer 10,02 ng/mL olarak saptanmıştır. Bu tPSA eşik değerinde duyarlılık %45,38, özgüllük ise %84,96 olarak hesaplandı. Literatürde tPSA eşik değeri önceleri 4 ng/mL olarak belirlenmiş ve bu değerin üstündeki olgularda tanı için TRUS-biyopsi önerilmiştir (291). Ancak taranabilir prostat kanser olgularının yaklaşık %20' sinin bu eşik değerin altındaki tPSA değerlerinde olduğu saptanmıştır (292). Radikal prostatektomi spesmenlerinin incelendiği bir çalışmada PSA tdeğerleri 2,6-4,0 ng/mL arasında olan olgularda organa sınırlı hastalık saptanma oranı %88, 4-10 ng/mL olanlarda ise %63 olarak bulunmuştur (293). Etkin tedavi ile tam kür elde edilebilecek prostat kanseri olgularının tarama ile erkenden saptanabilmesi için tPSA eşik değeri 2,5 ng/mL olarak önerilmiştir (292).

tPSA eşik değeri 4 ng/mL' den 2,5 ng/mL' ye düşürülse de literatürde; tPSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat kanseri tanısı koymanın zor olduğu ve tPSA değerinin bu hastalarda prostat kanseri ve BPH arasında ayırıcı tanıyı koymada tek başına yeterli performans ortaya koyamadığı gösterilmiştir (294, 295).

Dijital rektal muayenede şüpheli bulguları olan hastalarda biyopsi uygulanırken, muayene bulguları şüpheli olmayan fakat tPSA değeri 10 ng/ml üzerinde olan hastalarda prostat kanseri saptama olasılığı %50' ye yakındır (296).

Serum tPSA düzeyi yüksekliği ile cerrahi sınır pozitifliği arasında pozitif ilişki mevcuttur. Serum tPSA düzeyi 10ng/ml üzeride ise %25-43 oranında cerrahi sınır pozitifliği görülür. tPSA düzeyi 10 ng/ml altında ise bu oran %8-30 arasındadır (297, 298). Buna göre tPSA' nın 10 ng/mL üstündeki serum değerlerinde daha yüksek kanser riski bulunmaktadır. Çalışmamızda eşik tPSA değerinin 10,02 ng/ml olarak saptanması, literatür ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızda sPSA/tPSA oranı (serbest PSA yüzdesi) için en değerli eşik değer 0,18 olarak saptandı. Bu eşik değerinde duyarlılık %58,2, özgüllük ise %72,58 olarak hesaplandı. Rafi ve arkadaşları, serbest PSA yüzdesi en değerli eşik değerini 0,15 olarak saptamışlardır (299). Minardi ve arkadaşları, benign ve malign patolojilerin ayırt edilmesinde en iyi serbest PSA yüzdesi oranının 0,16 olduğunu ve bu değer üst sınır olarak baz alındığında en yüksek duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluğunun elde edildiğini göstermişlerdir. Çalışmacılar serbest PSA yüzdesinin, hastalığın evresi ile ilişkili olmasa da Gleason skorları ile ilişkili olduğunu ve serbest PSA yüzdesinin prostat kanseri taramasında kusursuz bir test olmadığını ancak izlemde hastalık progresyonunu öngörmeye kullanılabileceğini rapor

etmişlerdir (300). Serbest PSA yüzdesi için, çok sayıda farklı eşik değerler tanımlanmıştır (301-306). Çalışmamızda saptanan eşik değer literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ortalama serum total testesteron düzeyleri Pca grubunda $4,44 \pm 1,52$ ng/mL, kontrol grubunda $4,31 \pm 1,58$ ng/mL saptandı ($p=0,425$). Ortalama serbest testesteron düzeyleri ise Pca grubunda $8,37 \pm 2,61$ ng/mL, kontrol grubunda $8,49 \pm 2,85$ ng/mL olarak saptandı ($p=0,694$). Serum total ve serbest testesteron düzeylerinde her iki grup arasında farklılık saptanmadı. Literatürde serum testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı farklı çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında düşük serum testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişki gösterilmişken (20-27), bazılarında ise tam tersi durum gösterilmiştir. Çalışmamızda serum testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç daha önce, Stattin ve arkadaşları (31) ile Weiss ve arkadaşları (32) tarafından yapılan ve testesteron düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişki olmadığı gösterilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

VI. SONUÇ

Prostat kanserinin erken tanısı; tüm diğer kanser türlerinde olduğu gibi, etkin tedavi için vazgeçilmez bir klinik önem arz etmektedir. Prostat kanseri erken tanısı için günümüzde en yararlı yöntem PRM ve tPSA' nın birlikte kullanımı olarak kabul edilse de, halen daha yararlı tanı yöntemlerinin keşfi için tüm dünyada çalışmalar yapılmaktadır.

Çalışmamızda tPSA' dan daha yararlı bir tanı modalitesi oluşturmayı planladık. Çalışmamız sonucunda; daha önceki çalışmalarda prostat kanserli olgularda anlamlı derecede azalma olduğu gösterilen serum çinko düzeyleri, prostat kanseri grubunda kontrol grubuna oranla düşük saptansa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Ancak; örnek bir kanser olgusunda çinko düzeylerindeki azalma ile tPSA' daki artış bereber olduğunda, serum çinko/tPSA oranının daha fazla azalarak, tek başına çinko veya tPSA' ya göre daha avantajlı bir modalite olabileceğini tahmin edip, serum çinko/tPSA oranını her iki grupta karşılaştırdık. Çinko/tPSA oranı kanser grubunda, kontrol grubuna orana anlamlı derecede düşük saptandı. Yapılan ROC analizleri ile çinko/tPSA oranının, tPSA ve sPSA/tPSA' ya benzer tanı değerine sahip olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre; eşik değeri 164.1 olarak kabul edildiğinde, çinko/tPSA oranı prostat kanseri tanı ve taramasında bir modalite olarak kullanılabilir.

Gelecekte, daha geniş hasta popülasyonu içeren veya çok merkezli olarak yürütülen farklı çalışmalar ile çinko/tPSA oranının klinik kullanılabilirliği hakkında daha kesin sonuçlar ortaya konulabilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 mar; 16 (3): 481-8.
2. Türkiyede prostat kanseri: Epidemiyolojik bir çalışma. Üroonkoloji derneği. Çalışma numarası: DIREG_L_ 03519.
3. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. : Prostate spesific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. J Urol, 162:293,1999.
4. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age spesific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology 2000; 56: 255-60.
5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawer MK, Flanigan RC, Richie JP, Patel A, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, deKernion JB, Southwick PC, Loveland KG, Parson RE, Gasior GH. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. Urology. 2000 Mar;55(3):372-6.
6. Luboldt HJ, Swoboda A, Börgermann C, Fornara P, Rübber H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. Onkologie. 2001 Feb;24(1):33-7.
7. de La Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Ricordel I. The incidence of the variability of the free PSA/total PSA ratio on the early diagnosis of prostate cancer. Prog Urol. 1997 Jun;7(3):455-63.
8. de la Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Goluboff ET, Berlizot P, Ricordel I. Influence of free-to-total prostate specific antigen variability on the early diagnosis of prostate cancer: a comparative study of three immunoassays. Br J Urol. 1998 Sep;82(3):389-92.
9. Van Iersel MP, Witjes WPJ, Thomas CMG, Segers MFG, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. Prostate Suppl 1996; 7: 48-57.

- 10.** Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate. *J Urol* 1998;159:5-12.
- 11.** Ravery V, Boccon-Gibod L. Free/total prostate-specific antigen ratio--hope and controversies. *Eur Urol*. 1997;31(4):385-8.
- 12.** Chirulescu Z, Chiriloiu C, Suciu A, Pirvulescu R. Variations of zinc, calcium and magnesium in normal subjects and patients with neoplasias. *Med Interne* 1987; 25: 257-61.
- 13.** Whelan P, Walker BE, Kelleher J. Zinc, vitamin A and prostatic cancer. *Br J Urol* 1983; 55: 525-8.
- 14.** Lekili M, Ergen A, Celebi I. Zinc plasma levels in prostatic carcinoma and BPH. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 151-4.
- 15.** Ogunlewe JO, Osegbe DN. Zinc and cadmium concentrations in indigenous blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate. *Cancer* 1989; 63: 1388-92.
- 16.** Feustel A, Wennrich R, Dittrich H. Zinc, cadmium and selenium concentrations in separated epithelium and stroma from prostatic tissues of different histology. *Urol Res* 1987; 15: 161-3.
- 17.** Brys M, Nawrocka AD, Miekos E, Zydek C, Foksinski M, Barecki A, et. al. Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms. *Biol Trace Elem Res* 1997; 59: 145-52.
- 18.** Zaichick VY, Sviridova TV, Zaichick SV. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 565-74.
- 19.** Li XM, Zhang L, Li J, Li Y, Wang HL, Ji GY, Kuwahara M, Zhao XJ. Measurement of serum zinc improves prostate cancer detection efficiency in patients with PSA levels between 4 ng/mL and 10 ng/mL. *Asian J Androl* 2005; 7(3): 323-8.
- 20.** Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol*. 2000;163:824–827.

21. Yano M, Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Kojima S, Komiya A, et al. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol.* 2007; 51: 375–380.
22. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 1997; 20: 605–608
23. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Shimbo M, Inahara M, Komiya A, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2005; 47: 308–312
24. Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod DG, Amling C, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169:1670–1675.
25. Sofikerim M, Eskicorapci S, Oruç O, Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int.* 2007;79(1):13-8.
26. Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, Villirillo T, Bini V, Porena M. Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer. *World J Urol.* 2013 Apr;31(2):247-52. doi: 10.1007/s00345-011-0793-x. Epub 2011 Nov 9.
27. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate.* 2001 Apr;47(1):52-8.
28. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 21;88(16):1118-26.
29. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 2257–60.
30. Hyde Z, Flicker L, McCaul KA, Almeida OP, Hankey GJ, Chubb SA, Yeap BB. Associations between testosterone levels and incident prostate, lung, and colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Aug;21(8):1319-29. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0129. Epub 2012 Jul 24.

31. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*.2004;108:418–424
32. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Hsing AW, et al. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer*. 2008;122:2345–2350.
33. David M. Berman, Ronald Rodriguez, Robert W. Veltri. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 90.
34. Başaklar C. Ürogenital sistem. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Ankara, Palme Yayıncılık 246-282, 1993.
35. Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (eds). *İnsan Embriyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 303-348, 2002.
36. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). *Histology For Pathologists*. Second ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 997-1018, 1997.
37. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. İkinci Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., 1986: 238.
38. Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995, pp 21.
39. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res*, 145: 27, 1984.
40. Takeda et al, 1985. Takeda H, Mizuno T, et al: Autoradiographic studies of androgen-binding sites in the rat urogenital sinus and postnatal prostate. *J Endocrinol* 1985; 104(1):87-92.

- 41.** Berman et al, 1995. Berman DM, Tian H, et al: Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase in the urogenital tract of the fetal rat. *Mol Endocrinol* 1995; 9(11):1561-1570.
- 42.** Beck et al, 2000. Beck F, Tata F, et al: Homeobox genes and gut development. *Bioessays* 2000; 22(5):431-441.
- 43.** Kmita, Duboule, 2003. Kmita M, Duboule D: Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. *Science* 2003; 301(5631):331-333.
- 44.** McMullin et al, 2009. McMullin RP, Mutton LN, et al: Hoxb13 regulatory elements mediate transgene expression during prostate organogenesis and carcinogenesis. *Dev Dyn* 2009; 238(3):664-672.
- 45.** Bieberich et al, 1996. Bieberich CJ, Fujita K, et al: Prostate-specific and androgen-dependent expression of a novel homeobox gene. *J Biol Chem* 1996; 271(50):31779-31782.
- 46.** Bhatia-Gaur et al, 1999. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, et al: Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999; 13(8):966-977.
- 47.** Abate-Shen et al, 2008. Abate-Shen C, Shen MM, et al: Integrating differentiation and cancer: the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation* 2008; 76(6):717-727.
- 48.** Tomlinson et al, 2004a. Tomlinson DC, Freestone SH, et al: Differential effects of transforming growth factor-beta1 on cellular proliferation in the developing prostate. *Endocrinology* 2004; 145(9):4292-4300.
- 49.** Tomlinson et al, 2004. Tomlinson DC, Grindley JC, et al: Regulation of Fgf10 gene expression in the prostate: identification of transforming growth factor-beta1 and promoter elements. *Endocrinology* 2004; 145(4):1988-1995.
- 50.** Cook et al, 2007. Cook C, Vezina CM, et al: Noggin is required for normal lobe patterning and ductal budding in the mouse prostate. *Dev Biol* 2007; 312(1):217-230.

51. Donjacour et al, 2003. Donjacour AA, Thomson AA, et al: FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. Dev Biol 2003; 261(1):39-54.
52. Krongrad, A., Droller, J.M. : Anatomy of the prostate. hi: Lepor, H., Lawson, R.K.(eds) Prostate Disease, p. 17-27, W .B. Saunders Company, 1993.
53. Baydinç, C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Anafarta K, Göğüş O, Beduk Y, Arıkan N (Editorler). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:3-27.
54. Göğüş O. Prostat tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Beduk Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:726-51.
55. Kuran O. Sistemantik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983: 521-4.
56. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2000:399-421.
57. Tortora GJ: Principles of Human Anatomy, 4.ed., Harper and Row Publishers, New York, 1986.
58. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M.: Gray's Anatomy for Students. Churchill Livingstone, 2005.
59. Standring S: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 38.ed., Churchill Livingstone, New York, 2005.
60. Erkoçak A: Özel Histoloji. 4. Baskı, Ankara, Ankara Tıp Yayını, 1982.
61. Villers, A. , McNeal, J.E., Redwine, E.A. , et al: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J. Urol. 142: 763-768, 1989.

- 62.** Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 40-69.
- 63.** Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Norwalk, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16.
- 64.** Mc Neal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968 Mar;49(3):347-357.
- 65.** Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology 2000; 56 (5 Suppl 1): 3-6.
- 66.** McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. J Urol 1972;107:1008-1016.
- 67.** McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2 (1): 35-49.
- 68.** Stamey, T.A., McNeal, J.E. : Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan E.D.(eds) : Campbell's Urology, 6th ed. p. 1159-1221 , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
- 69.** Amin M., Khalid A., Tazeen N., Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate. Annals Vol 16. No. 3 Jul. – sept. 2010; 138-142.
- 70.** Mostofi, F.K., Davis, C.J. , Sesterhenn, LA.: Histopathology of prostate cancer. In: Lepor, H. Lawson, R.K. (eds) : Prostate Disease, p. 229-256, W.B. Saunders Company, 1993.
- 71.** Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.
- 72.** Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1993.

- 73.** Batson O V. The vertebral vein system. In: Weiss L, Gilbert H A, Eds. Bone Metastasis, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 21-48.
- 74.** Gullino P M, Liotta L A. Cell shedding by tumors. In: Weiss L, Gilbert H A, Eds. Bone Metastasis, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 11-20.
- 75.** Onuigbo W I B. Historical concepts of cancer metastases with special reference to bone. In: Weiss L, Gilbert H A, Eds. Bone Metastases, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 1-10.
- 76.** Hervonen A, Vaalasti A, Vaalasti T, et al. Paraganglia in the urogenital tract of man. Histochemistry 1976; 46: 307-313.
- 77.** Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982; 128: 492-497.
- 78.** Lepo H, Gregerman M, Crosby R et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol 1985; 133: 207-212.
- 79.** Paick JS, Donatucci CF, Lue TF. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers. Urology 1993; 42(2): 145-149.
- 80.** Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. J Ped Surg 1997, 32(4): 536-541.
- 81.** Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. Eur Urol. 2010 Feb;57(2):179-92.
- 82.** Lue TF, Zeneh SJ, Schmidt RA et al. Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 1992; 131: 273-280.
- 83.** Breza J, Aboseif SR, Orvis BR. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol 1992; 148: 1190-1194.

- 84.** Clara M, Yaramancı E. T. Histoloji atlası. 3. Baskı. İstanbul: Sanal Matbaacılık, 1984: 218-9.
- 85.** Önal B. Benign prostat hiperplazisi, yüksek grade’li prostatik intraepitelyal neoplazive prostat adenokarsinomunda doku büyüme faktör ve reseptörleri (Tez). İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak; 2001.
- 86.** Erbenği T: Histoloji 2. 2. ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 1990.
- 87.** Erbenği T, Clara M: Histoloji Atlası Sitoloji Histoloji Elektron Mikroskopi, 3.Baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1984.
- 88.** Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. ed 5, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994.
- 89.** Elhan A: Temel Klinik Anatomi (Çeviri. Moore, K.L.), İkinci baskı, Güneş Kitabevi, 2006.
- 90.** Şakul, B.U. TUS için Anatomi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 2001.
- 91.** Rosai J: Ackerman’s Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9 th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411.
- 92.** Guyton A.C., Hall J.E.: Text Book of Medical Physiology.9.ed, W.B. Saunders Co. 1996.
- 93.** Lilja H: A kallikrein-like serum protease in in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76: 1899-1903.
- 94.** Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal marker for prostate cancer. Urol Clin North Am 1997;24:247-252.

- 95.** Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun;52(2):86-91. Review.
- 96.** Shivaji S. Seminalplasmin: a protein with many biological properties. *Biosci Rep.* 1988 Dec;8(6):609-18.
- 97.** Wempe F, Wagner S, vd Kammer H, Krauhs E, Scheit KH. Seminalplasmin, the major basic protein of bull seminal plasma, is a secretory protein of the seminal vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 1990 Jun 20;1034(3):260-2.
- 98.** Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S., and Wingo, (1999) P. A. Cancer statistics. *CA Cancer Clin.*; 49: 8–31.
- 99.** Andre Konski, MD, MBA, MA, FACR. (2004). Evaluating the Addition of Total Androgen Suppression to Radiation versus Radiation Alone for Locally Advanced Prostate Cancer. *Radiation Oncology REVIEW*; 71-72.
- 100.** Rennie PS, Nelson CC. (1998-99) Epigenetic mechanisms for progression of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 17(4):401-9.
- 101.** Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders Co., 2007:3001-221.
- 102.** Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
- 103.** Polat K, Tüzel E, Aktepe F, Akdoğan B, Güler C, Uzun İ. Türkiye’de otopsi serisinde latent prostat kanseri ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi sıklığının araştırılması. *Türk Üroloji Dergisi - Turkish Journal of Urology* 2009;35(2):96-100.
- 104.** Lui, PD., Terris, MK., Mc Neal, JE., Stamey, TA.: Indications for Ultrasound Guided Transition Zone Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. *Int. J. Urol.*;4(6): 567-571, 1997.

- 105.** Sato K, Qian J, Slezak JM, et al (1999). Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*; 91: 1574–80.
- 106.** Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: . Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostat cancer. *New Engl J Med*, 324:1156,1991.
- 107.** Guthman DA, Wilson TM, Blute TM, et al: Biopsy -proved prostat cancer in 100 consecutiv men with bening digital rectal examinationan and elevated serum prostate-specific antigen level. Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*, 42:150,1993.
- 108.** Pienta KJ: Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of prostate. In *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia: WB saunders Company. Seventh edition. Vol. 3 chapt. 80,pp 2489-2496,1997.
- 109.** Epstein JI, Walsh PC, and Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpabl prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection(stage T1A and T1B) and on needle biopsy(stage T1C). *J Urol*,152:1721,1994.
- 110.** Presti JC Jr, Hovey R, Bhargava V,et al: Prospective evaluation of prostatespecific antigenand prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: etnic variations. *J Urol*, 157: 907,1997.
- 111.** Pentyla SN, Lee J, Hsieh K : Prostate Cancer : A Comprehensive Review *Medical Oncology* (2000) 85 – 105.
- 112.** Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX : Cancer surveillance series : interpreting trends in prostate cancer: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence , mortality and survival rates . *J Natl Cancer Inst* 1999, 1017.
- 113.** Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90: 162-173.
- 114.** Maarten CB. The role of steriod Hormones in Prostate Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 27: 39.

- 115.** Pienta KJ: Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate; In Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia: WB saunders Company. Seventh edition. Vol. 3:2489-2496, 1998.
- 116.** Rosai J. Rosai and ackerman's surgical pathology. Volume One. 9.ed. Newyork: Mosby; 2004: 1361-412.
- 117.** Shimada H, Misugi K, Sasaki Y, Iizuka A, Nishihira H. Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. Cancer. 1980 Dec 1;46(11):2534-42.
- 118.** Yamamoto S, Senzaki A, Yamagiwa K, Tanaka T, Oda T. Prostatic carcinoma in a young adult: a case report. Hinyokika Kiyo. 1990 May;36(5):617-22.
- 119.** Begun, F.P: Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor, H. , Lawson, R.K. (eds) :Prostate Disease, p. 257-268, W.B. Saunders Company, 1993.
- 120.** Li LC, Carroll PR, Dahiya R (2005). Epigenetic changes in prostate cancer: implication for diagnosis. and treatment. J Natl Cancer Inst. Jan 19;97(2):103-15.
- 121.** Carter BS, Bova GS. Beaty TH: Hereditary Prostate Cancer Epidemiologic and Clinical Features. J Urol 1993; 797-802.
- 122.** Smith JR, Freije D, Carpten JD.: Major susceptibility locus for Prostate Cancer on Cromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996; 274:1371.
- 123.** Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E. et al. (1998). Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet. Jun;62(6):1416-24.
- 124.** Eaton DL and Bammler TK (1999). Concise Rewiew of Glutathione Stransferaseand their Significance to Toxicology. Toxicological Sciences;49:156-164.
- 125.** Gerda E., Gangning L., Ana A. & Peter A. J. (2004). Epigenetics in humandisease and prospects for epigenetic therapy. NATURE; 429:457-463.

- 126.** Tate P.H., and Bird A.P.(1993). Effects of DNA methylation on DNABinding proteins and gene expression. *Curr. Opin. Genet. Dev.*; 3, 226-231.
- 127.** Woodson K, Hanson J & Tangrea J (2004a). A survey of gene-specificmethylation in human prostate cancer among black and white men. *Cancer Lett* 205 181-188.
- 128.** Plass C (2002). Cancer epigenomics. *Hum Mol Genet.* Oct 1;11(20):2479-88.
- 129.** Nakazato H, Suzuki K, Matsui H, Koike H, Okugi H, Ohtake N, Takei T, Nakata S, Hasumi M, Ito K, Kurokawa K, Yamanaka H (2003). Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) with familial prostate cancer risk in a Japanese population *Anticancer Res.*;23:2897-902.
- 130.** Chen R.Z., Pettersson U., Beard C., Jackson-Grusby L., and Jaenisch R. (1998). DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. *Nature*; 395: 89-93.
- 131.** Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. (1993). A prospective study of dietary fat and risk of prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*;85: 1571–9.
- 132.** Hu X, Xia H, Srivastava SK, et al (1998). Catalytic efficiencies of allelic variants of human glutathione S-transferase P1-1 toward carcinogenic anti-diol epoxides of benzo[c]phenanthrene and benzo[g]chrysene. *Cancer Res*;58: 5340 – 3.
- 133.** Lee W-H., Morton, R. A., Epstein, J. I., Brooks, J. D., Campbell, P. A., Bova, G. S., Hsieh, W-S., Isaacs, W. B., and Nelson, W. G.(1994).
- 134.** Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*;91: 11733–11737.
- 135.** Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ and Malkowicz SB (1998) Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst*;90: 1225-1229.

- 136.** Rebbeck TR, Walker AH, Jaffe JM, White DL, Wein AJ, Malkowicz SB (1999). Glutathione S-transferase-mu (GSTM1) and -theta (GSTT1) genotypes in the etiology of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 8:283-7.
- 137.** Mettin, C., Selinihas, S., Natarajan, N., Huben, R: Beta carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer. *Cancer* 64: 605-612, 1989.
- 138.** Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):206-15.
- 139.** Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999;8(10):887–92.
- 140.** Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, Estaquio C, Hercberg S. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *International Journal of Cancer* 2005;116(2):182–6.
- 141.** Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willet WC, Giovannucci EL. Zinc supplementation use and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:1004–1007. [PubMed: 12837837]
- 142.** Lee MM, Wang RT, Hsing AW, Gu FL, Wang T, Spitz M. Case-control study of diet and prostate cancer in China. *Cancer Causes Control* 1998;9(6):545–52. [PubMed: 10189039]
- 143.** West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991;2(2):85–94. [PubMed: 1873441]
- 144.** Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT. A case-control study of diet and prostate cancer. *British Journal of Cancer* 1997;76(5):678–87. [PubMed: 9303371]
- 145.** Bangma, CH. , Kranse, R., Blijenberg, BG.: The Value of Screening Tests in the Detection of Prostate Cancer : Part 1. Results of a Retrospective Evaluation of 1726 Men. *Urology* 46: 773-778, 1995.

- 146.** Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB et al. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 169.
- 147.** Shaneyfelt R, Husein T, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 847-53.
- 148.** Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6; 100(3): 170-83.
- 149.** Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A Prospective Cohort Study of Vasectomy and Prostate Cancer in US Men. *JAMA.* 1993;269(7):873-877.
- 150.** Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. Vasectomy and The Risk of Prostate Cancer. *Am. J. Epidemiol.* (1990) 132 (6):1051-1055.
- 151.** Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, et al. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 881.
- 152.** Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2565-7.
- 153.** Tang LF, Jiang H, Shang XJ, Zhao LM, Bai Q, Hong K, Liu DF, Liu JM, Yuan RP, Chen Q, Ma LL. Vasectomy not associated with prostate cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009 Jun;15(6):545-50.
- 154.** Chung SD, Lin YK, Huang CC, Lin HC. Increased risk of prostate cancer following sexually transmitted infection in an Asian population. *Epidemiol Infect.* 2013 Mar 6:1-8.
- 155.** Heshmat MY, Kov1 J, Herson J, Jones GW, Jackson MA. Epidemiologic association between gonorrhea and prostatic carcinoma. *Urology*, 1975, 6, 457.
- 156.** Krain LS. Some epidemiologic variables in prostate carcinoma in California. *Prev. Med.* 1974, 3, 154.

- 157.** Steele R, Less REM, Kraus AS, Rao R. Sexual factors in the epidemiology of cancer of the prostate. *J. Chron. Dis.* 1971, 24, 29.
- 158.** 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 Mar;57(3):326-31.
- 159.** Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer*, 1971, 28, 344.
- 160.** Hammond EC. Smoking ifi relation to the death rates of one million men and women. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 1966, 19, 127.
- 161.** Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 year's observations on male British doctors. *Br. Med. J.* 1976, 2, 1525.
- 162.** Narayan, P. : Neoplasm of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, Tanagho, EA. Mc Aninch, JW. 14. Edition, Connecticut-San Mateo, Lange, : 392-433, 1995.
- 163.** Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: A 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 385-389.
- 164.** Giavannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 557.
- 165.** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
- 166.** Trayhurn P, Wood IS. Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.
- 167.** Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, et al. Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 254.

- 168.** Pollack ES, Nomura Am, Heilbrun LK, et al. Prospective study of alcohol consumption and cancer. *N Engl J Med* 1984; 310: 617.
- 169.** Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):906-32.
- 170.** Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9): 1228-42, 2005.
- 171.** Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*, 23(3): 273-9, 1992.
- 172.** De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer, *Lancet*, 361:955-964, 2003.
- 173.** Mostofi, F.K., Davis, C.J. , Sesterhenn, L.A.: Histopathology of prostate cancer. In: Lepor, H. Lawson, R.K. (eds) : *Prostate Disease*, p. 229-256, W.B. Saunders Company, 1993.
- 174.** Gleason, D.F. : Classification of prostatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother. Rep.* 50: 125-128, 1966.
- 175.** Gleason, D.F. , Mellinger, G.T. : The Veterans Administration Cooperative Urological, Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma and combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.* , 111: 58-64, 1974.
- 176.** Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology*, 24(4): 477-8, 2000.
- 177.** Iczkowski KA, Bostwick DG: Prostate biopsy interpretation current concepts, 1999. *Urology Clin. North Am* 1999; 26: 435-452.

- 178.** Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1192-8.
- 179.** Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. [Prostate cancer: Diagnosis and staging]. *Ann Urol (Paris)*. 2004 Oct;38(5):207-24.
- 180.** Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1169-78.
- 181.** Carter HB and Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Reik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia : WB Saunders Company. Eighth edition. Vol. 4 chapt. 88 pp 3055-3079, 2002.
- 182.** Campbell JR, Godsall JW, Bloch S: Neurologic complications in prostatic carcinoma. *Prostate*, 2: 417-423, 1981.
- 183.** Gilliland F, Becher TM, Smith A, et al: Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are consistent with an increase in effective screening. *Cancer Epidemiol Biol Prev*, 3:105,1994.
- 184.** Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM. et al. Prostate Cancer: Comparison of transrectal ultrasonography and digital rectal examination for screening. *Radiology*, 168: 394-398, 1988.
- 185.** Vallancien G, Prapotnich D, Sibert L. Comparison of the efficacy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol*, 16: 321-324,1989.
- 186.** Savcı, G. Prostat kanserinde radyolojik algoritim. *TRD*; 33 (3): 183-191, 1998.
- 187.** Jewett HJ, Bridge HW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of prostate cancer. Results 15 years after radical excision. *JAMA* 1968;403:203-206.

- 188.** Smith DS, Catalona WJ: Interobserver variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45:70-74. 1998, vol 3, pp 2519-2537.
- 189.** Thompson 1M, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137:424-426.
- 190.** Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert R et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274: 1214-20,1995.
- 191.** Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG ve ark.: Serum Prostate Spesifik Antigen in a community based population of healthy men: Estabilishment of age spesifik referance ranges . *JAMA* 1994; 271: 368-371.
- 192.** Prostate-Specific Antigen (PSA) Best Practice Policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Huntingt)*. 14 (2): 267-280, 2000.
- 193.** Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ ve ark.: Cost effective prostate cancer detection . *Cancer* 1994; 74: 3146-3158.
- 194.** Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT ve ark. : Selection of optimal prostate spesifik antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristics. *J Urol* 1994a; 152: 2037-2042.
- 195.** Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB ve ark. Comparison of prostate spesifik antigen concentration versus prostate spesifik antigen density , in the early detection of prostate cancer : Receiver operating characteristics curves . *J Urol* 1994b; 152:2031-2036.
- 196.** Benson MC, Whang IS, Olsson CA ve ark.: Use of prostate spesifik antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate spesifik antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-821.
- 197.** Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL ve ark. : the inability of prostate spesifik antigen index to enhance the predictive value of prostate spesifik antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150: 369-373.

- 198.** Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. : PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol. Clin. N. Amer. , 20 653, 1993.
- 199.** Carter BH, Pearson JD, Morrell CH ve ark. : Longitudinal evaluation of in men with and without prostate disease: JAMA 1992b; 267:2215-2220.
- 200.** Carter HB, Pearson JD, Waciliwew, X, Walsh P.C., Epstein J.I.: PSA variability in men with BPH.J.Urol., 151:312,1992.
- 201.** Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert R et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, 274: 1214-20,1995.
- 202.** Catalona, W.J., Parin, A.W., Slawin, K. et al : A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. J.Urol part 2, 157: 111, A 434, 1997.
- 203.** Partin, A.W., Catalona W.J., Southwick, P.C. et al : Analysis of percent free prostatespecific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA , Prostate volume, and age. Urology 48 (6A suppl) : SS-61, 1996.
- 204.** Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. : Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, 274 1214, 1995.
- 205.** Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen.Urology, 46: 187,1995.
- 206.** Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al. :A complex between prostate specific antigen and al-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res, 51: 222, 1991.
- 207.** Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al. : Is complexed PSA alone clinically useful? J Urol, part 2, 159. 34, abstract 895, 1998.

- 208.** Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15; 21(2):383-91.
- 209.** Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov; 30(4):677-86.
- 210.** Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, Matson RS, Rittenhouse HG. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem.* 2004 Jul; 37(7):519-28.
- 211.** Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saedi MS. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology.* 1997 Nov; 50(5):710-4.
- 212.** Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000 Feb 1; 60(3):756-9.
- 213.** Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res.* 2001 Feb 1; 61(3):957- 62.
- 214.** Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun; 52(2):86-91. Review.
- 215.** Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Mangold LA, Mohr P, Bartsch G, Klocker H, Horninger W, Partin AW. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology.* 2003 Feb; 61(2):274-6.
- 216.** Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *JUrol.* 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2181-5.
- 217.** Bussemakers MJG, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5975-5979.

- 218.** Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 8-15.
- 219.** Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003;62: 34–43.
- 220.** Landers KA, Burger MJ, Tebay MA, et al. Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; 114: 950–956.
- 221.** Thelen P, Burfeind P, Grzmil M, et al. cDNA microarray analysis with amplified RNA after isolation of intact cellular RNA from neoplastic and non-neoplastic prostate tissue separated by laser microdissections. *Int J Oncol* 2004; 24: 1085–1092.
- 222.** van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 2003; 57: 205–225.
- 223.** Hakkı Perk, Osman Ergün. Prostat kanser teşhisinde PCA3. *Üroonkoloji Dergisi.* Eylül 2010 (3), 68-71.
- 224.** Alparslan Ünsal, Füsun Taşkın, İbrahim Meteoglu, Burçin Uz, Can Zafer Karaman. Prostat Kanseri Tanısında Transrektal Ultrasonografi Bulgularının Gözden Geçirilmesi: Radyolojik ve Patolojik Bulguların Karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 7(2) : 31 - 35.
- 225.** Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, et al: Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol.*, 166: 1343, 2001.
- 226.** Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.*, 142: 71-5, 1989.
- 227.** Norberg M, Evegad L, Holmberg L, et al: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*, 50: 562-6, 1997.

228. Ellis WJ, Brawer MK: Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? J Urol., 153:1496-8, 1995.
229. Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, et al: Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion-guided biopsies. Eur Urol. Supplements, 1: 6: 28-34, 2002.
230. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı,1-23.
231. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4: 606-11.
232. Ananda S. Pradas, MD, PHD, Chris S. Mantzoros, MD, Frances W. J. Beck, PHD, Joseph W. Hess, MD and George J. Brewer,MD. Zinc Status and Seum Testosterone Levels of Healthy Adults. Nutrition Vol.12 No. 5, 1996.
233. Leslie C. Costello, Yiyan Liu, Jing Zou, and Renty B. Franklin. Evidence for a Zinc Uptake Transporter in Human Prostate Cancer Cells Which Is Regulated by Prolactin and Testosterone. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 274, No. 25, Issue of June 18, pp. 17499–17504, 1999.
234. Costello LC, Franklin RB. Zinc is decreased in prostate cancer: an established relationship of prostate cancer! J Biol Inorg Chem. 2011 Jan;16(1):3-8.
235. Banas A, Kwiatek WM, Banas K, Gajda M, Pawlicki B, Cichocki T. J Biol Inorg Chem. 2010;15:1147–1155. doi: 10.1007/s00775-010-0675-5.
236. Yaman M, Atici D, Bakirdere S, Akdeniz I. J Med Chem. 2005;48:630–634.
237. Li XM, Zhang L, Li J, Li Y, Wang HL, Ji GY, Kuwahara M, Zhao XJ. Measurement of serum zinc improves prostate cancer detection efficiency in patients with PSA levels between 4 ng/mL and 10 ng/mL. Asian J Androl. 2005 Sep;7(3):323-8.

- 238.** Cunha GR, Donjacour AA, Cooke P5, Mee 5, Bigsby RM, Hiigins SJ and Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocrine Reviews*. 1987; 8:338- 362.
- 239.** Imperato-McGinley J, GautierT, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Vaughan ED, Markisz JA, deArellano ER and Kazam E. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5- α reductase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 75: 1022-1026.
- 240.** Ross R, Bernstein L, Judd H, et al: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:45.
- 241.** Ross RK, Bernstein L, Lobo RA et al. 5 α -reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-9.
- 242.** Rorvik J, Halvorsen OJ, Espeland A, Haukaas S. Inability of refined CT to assess local extent of prostatic cancer. *Acta Radiol* . 1993 Jan;34(1):39-42.
- 243.** Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):315-8.
- 244.** Mustafa Harman. Prostat kanserinde görüntüleme yöntemlerinin bu günü ve geleceği. *Üroonkoloji Dergisi*. Haziran 2011, 2, (93-97).
- 245.** Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1471– 1480.
- 246.** Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243:28–53.
- 247.** Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16:685–695.
- 248.** Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:196–200.

249. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:91–98.
250. Zelhof B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103:883–888.
251. Wang XZ, Wang B, Gao ZQ, et al. Diffusionweighted imaging of prostate cancer: correlation between apparent diffusion coefficient values and tumor proliferation. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:1360–1366.
252. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol* 2006; 41:185–188.13.
253. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D ¹H MR spectroscopic imaging correlation with pathologic findings. *Radiology* 2008; 246:480–488.
254. Wong WL, Moule RN, Nunan T. Incidental fluorodeoxyglucose uptake in the prostate. *Br J Radiol*. 2010 Nov; 83(995):902-3.
255. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Miwa Y, Tsuka H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol*. 2002 Jan;4(1).
256. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun*. 2001 Sep;22(9):963-9.:99-104.
257. Rifkin MD. Staging of prostate cancer: clinical and imaging considerations. Rifkin MD, ed. *Ultrasound of the prostate*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott -Raven, 263-90, 1997.
258. Whitmore WF Jr. Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med*. 1956;21:697-713.

- 259.** Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am.* 1975;2:105-124.
- 260.** Catalona WJ, Richie JP, Ahmarm FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994b; 151:1283.
- 261.** Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1817.
- 262.** Prostate In. Sobin LH, Wittekind Ch. (Eds.). International Union Against Cancer: UICC Classification of malignant tumors, 6th. Ed. New York: Willey-Liss, 2002;184-187.
- 263.** Greene FL, Page D, Morrow M, Eds. Prostate In. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manuel, 6th.Ed. New York: Springer,2002;309-316.
- 264.** A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Chapter 3: Classification. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2013. p,11,12.
- 265.** Ülger H, Coşkun A. Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 5 (2): 38-44.
- 266.** Meerarani P, Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Zinc modulates PPARgamma signaling and activation of porcine endothelial cells. *J Nutr.* 2003 Oct;133(10):3058-64.
- 267.** Mawson CA, Fischer MI. The occurrence of zinc in the human prostate gland. *Can J Med Sci.* 1952;30:336–339.
- 268.** Györkey F, Min KW, Huff JA, Györkey P. Zinc and magnesium in human prostate gland: normal, hyperplastic, and neoplastic. *Cancer Res.* 1967;27:1348–1353.
- 269.** Zaichick VY, Sviridova TV, Zaichick S. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol.* 1997;29:565–574.

270. Cortesi M, Fridman E, Volkov A, Shilstein SSh, Chechik R, Breskin A, Vartsky D, Kleinman N, Kogan G, Moriel E, Gladyshev V, Huszar M, Ramon J, Raviv G. Clinical assessment of the cancer diagnostic value of prostatic zinc: a comprehensive needle-biopsy study. *Prostate*. 2008;68:994–1006.
271. Cortesi M, Chechik R, Breskin A, Vartsky D, Ramon J, Raviv G, Volkov A, Fridman E. Evaluating the cancer detection and grading potential of prostatic-zinc imaging: a simulation study. *Phys Med Biol*. 2009;54:781–796.
272. Costello LC, Franklin RB. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer*. 2006;5:17. doi:10.1186/1476-4598-5-17.
273. Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology*. 2001;59:269–282.
274. Franklin RF, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463:211–217.
275. Franklin RB, Milon B, Feng P, Costello LC. Zinc and zinc transporters in normal prostate and the pathogenesis of prostate cancer. *Front Biosci*. 2005;10:2230–2239.
276. Costello LC, Feng P, Franklin RB. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion*. 2005;5:143–153.
277. Franklin RB, Feng P, Milon BC, Desouki MM, Singh KK, Kajdacsy-Balla A, Bagasra O, Costello LC. hZIP1 zinc uptake transporter down regulation and zinc depletion in prostate cancer. *Mol Cancer*. 2005;4:32.
278. Milon B, Dhermy D, Pountney D, Bourgeois M, Beaumont C. Differential subcellular localization of hZip1 in adherent and non-adherent cells. *FEBS Lett*. 2001;507:241–246.
279. Mohamed M Desouki, Joseph Geradts, Beatrice Milon, Renty B Franklin, Leslie C Costello. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands. *Molecular Cancer* 2007, 6:37. doi:10.1186/1476-4598-6-37.

- 280.** V. S. Tiwari, Asha Agrawal, Suhel Mohd., Vipul Agrawal. Comparative study of zinc levels in benign and malignant lesions of prostate. *Indian J Surg* 2004;66:352-5.
- 281.** Banas A, Kwiatek WM, Banas K, Gajda M, Pawlicki B, Cichocki T. Correlation of concentrations of selected trace elements with Gleason grade of prostate tissues. *J Biol Inorg Chem*.2010;15:1147–1155.
- 282.** Yaman M, Atici D, Bakirdere S, Akdeniz I. Comparison of trace metal concentrations in malign and benign human prostate. *J Med Chem*. 2005;48:630–634.
- 283.** Habib FK, Dembinski TC, Stich SR. The zinc and copper content of blood leucocytes and plasma from patients with benign and malignant prostates. *Clin Chim Acta* 1980; 104: 329–35.
- 284.** Feustel A, Wennrich R. Zinc and cadmium plasma and erythrocyte levels in prostatic carcinoma, BPH, urological malignancies, and inflammations. *Prostate* 1986; 8: 75–9.
- 285.** Park SY, Wilkens LR, Morris JS, Henderson BE, Kolonel LN. Serum zinc and prostate cancer risk in a nested case-control study: The multiethnic cohort. *Prostate*. 2013 Feb 15;73(3):261-6.
- 286.** Baha Taneli. Anadolu Toplumunda Çinko. *Ege Tıp Dergisi* 44 (1) : 1 - 10, 2005.
- 287.** Smit, Z. M.; Theron, J. J.; Conradie, F. M. Studies in metabolism of zinc. 1. Serum-zinc levels in outwardly healthy adults, White and Bantu. *South African Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1960 Vol. 6 pp. 29-36.
- 288.** Kouremenou-Dona E, Dona A, Papoutsis J, Spiliopoulou C. Copper and zinc concentrations in serum of healthy Greek adults. *Sci Total Environ*. 2006 Apr 15;359(1-3):76-81. Epub 2005 Jun 13.
- 289.** Marion A. Gray1a, Jose A. Centeno, David P. Slaney, John W. Ejnik, Todor Todorov John N. Nacey. Environmental Exposure to Trace Elements and Prostate Cancer in Three New Zealand Ethnic Groups. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2005, 2(3), 374-384.

- 290.** Prof. Dr. Ahmet Buran, Berna Yüksel Çak. Türkiye’de Diller ve Etnik Gruplar. Akçağ Yay., Ankara 2012, s.38-89.
- 291.** Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 2005; 277:1452–1455.
- 292.** Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. J Urol 2001; 165:757–760.
- 293.** Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 2002; 163:806-812.
- 294.** Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TC, et al: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N. Engl J Med. 324: 1156-1161, 1991.
- 295.** Brawer MK, Chetner MP, Beatle J, et al: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol, 147: 841-845, 1992.
- 296.** Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. Urology. 48: 55-61, 1996.
- 297.** Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 174: 903-907, 2005.
- 298.** Wieder JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins af-ter radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 160: 299-315, 1998.
- 299.** T. Rafi, A. Sattar, N. Asif, M.M. Dawood, M. Aamir, Z. Rehman. The Comparison of Percent Free PSA with total PSA in the diagnosis of Prostate Cancer. JPMA 53:233;2003

- 300.** Minardi D, Galosi AB, Recchioni A, Giammarco L, Polito M, Muzzonigro G. Diagnostic accuracy of percent free prostate-specific antigen in prostatic pathology and its usefulness in monitoring prostatic cancer patients. *Urol Int.* 2001;67(4):272-82.
- 301.** Gann PH, Jing MA, Catalona WJ, et al. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol* 2002;167:2427-34.
- 302.** Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, et al. Determination of the “reflex range” and appropriate cutpoints for percent free prostatespecific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49:19-27.
- 303.** Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves the diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46:187-94.
- 304.** Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996; 47:518-24.
- 305.** Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA* 1998;279:1542-7.
- 306.** Uzzo RG, Pinover WH, Horwitz EM, et al. Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high-risk population of men with a normal total PSA and digital rectal examination. *Urology* 2003; 61:754-9.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BAĞCILAR EĞİTİM ARASTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT İĞNE BİYOPSİSİ
İZİN ve BİLGİLENDİRME FORMU

Bu form yapılacak ameliyatla ilgili olarak hasta ve yakınlarını bilgilendirmek için hazırlanmıştır. Okutularak onaylatılması yasal bir zorunluluktur. Bilgi formları cerrahi tedavilerin öngörülen risk ve istenmeyen durumlarını (komplikasyon) açıklamak; diğer tedavi seçenekleri konusunda bilgi iletmek amacı ile kullanılırlar. Tanımlanan riskler çoğu hastanın pek çok koşulda ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde tanımlanmıştır. Ancak bu form bütün tedavi şekillerinin risklerini içeren bir belge olarak düşünülmemelidir. Kendi kişisel sağlık durumunuza ya da tıbbi bilginize bağlı olarak, doktorunuz size değişik bilgiler ya da ek bilgiler verebilir.

Aşağıda yazılı bütün bilgileri dikkatlice okuyup tüm sorularınızın yanıtlarını bulmadan, son sayfadaki formu imzalamayınız.

Sayın Hasta, Sayın Veli/Vasi

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi parmakla yapılan rektal incelemede prostat bezinde büyüme, sertlik, nodül veya başka bir anormal bulgu saptanan, prostat muayenesi normal veya anormal olan ancak kandan bakılan prostata özgün antijen (PSA) değerleri yüksek olan hastalarda prostattaki patolojinin “iyi huylu”, “kötü huylu” ayrımını yapmada yardımcı bir yöntemdir. Transrektal prostat biyopsisi kararı ürolog uzman hekim tarafından mevcut verileriniz değerlendirildikten sonra sizinle konuşarak verilir. İşlem öncesi sizin bu karara her zaman itiraz etme hakkınız mevcut olup, biyopsi işlemini iptal etme hakkına sahipsiniz. Bu formu okuduktan sonra doktorunuza işlemle ilgili merak ettiğiniz başka soruları da sorabilirsiniz. İşlemin yapılabilmesi için bu bilgilendirme formu okunduktan sonra hastanın kendisi tarafından imzalanması gerekmektedir. Hastanın kendisi yaşı veya tıbbi nedenler nedeniyle bu bilgilendirmeye aktif katılamamışsa vekili tarafından okunup imzalanması gereklidir. İşlem bir ürolog tarafından makattan yerleştirilen bir ultrasonografi probu eşliğinde üroloji polikliniğinde randevu esasına dayalı bir şekilde yapılır. Girişime ait bazı olası komplikasyonlar mevcut olup bunlar:

1. Biyopsi işleminin sonunda sizde tansiyon düşmesi, baş dönmesi gelişebilir ve bir süre gözlem altında tutulmanız gerekebilir.
2. Makattan (%40-60) ve idrar yolunuzdan kanama (%50) olabilir. Sıklıkla kendiliğinden iki hafta içinde geçer. İdrardaki kanama nedeniyle sık idrara çıkma ya da yapamama nedeniyle geçici üretral kateter takılması gerekebilir. İlaç tedavisi veya cerrahi girişim yapılması gerekebilir.
3. İdrar yolu enfeksiyonu gelişebilir ve antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulabilir (%1).
4. Prostat iltihabı gelişebilir ve hastanın yatırılarak damardan antibiyotik tedavisi görmesi gerekebilir.
5. 3 hafta boyunca cinsel ilişki ağrılı, meni kanlı olabilir (%40). Sıklıkla kendiliğinden geçer. Geçmemesi durumunda ek ilaç tedavisine gerek duyulabilir.
6. Kalıcı bir ağrı hissi ve barsak hareketlerinin ağrılı oluşu çok nadir olarak görülebilir
7. İşlem öncesi var olan hemoroid (basur) ve fissur (çatlak) gibi durumların şiddetlenmesine neden olabilir ve ek tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilir.

Bu işlem lokal, reyonel veya genel anestezi ile yapılabilir. Poliklinik şartlarında tercih edilen lokal anestezi uygulaması ile biyopsi yapılmasıdır.

Lokal anestezi uygulamasının içerdığı riskler;

1. Anestezi yeterli düzeyde etkili olmayabilir ve işlem sırasında bir miktar ağrı duyulabilir.
2. Kullanılan lokal anestezik maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda solunum ve kalp durmasına kadar ilerleyebilen alerjik reaksiyonlar görülebilir.
3. Lokal anestezi yapılan bölgede bölgesel reaksiyonlar(kızarıklık, kaşınma, şişlik, ısı artışı gibi) görülebilir.

Hastalığınız hakkında bilmeniz gerekenler:

Parmakla yapılan rektal incelemede prostat bezinizde büyüme, sertlik, nodül veya başka bir anormal bulgu saptanmıştır veya. Prostat muayeneniz normal/anormal olmasından bağımsız olarak kandan bakılan prostat özgün antijen (PSA) değerleriniz yüksek olarak saptanmıştır. Bu durumlara neden olan prostatınızdaki patolojinin “iyi huylu”, “kötü huylu” ayrımının yapılması gerekmektedir.

Girişimin yapılmaması durumunda neler olabilir?

Biyopsi sonrası elde edilecek dokuların patolojik incelemesi sonrası prostatınızdaki patolojinin “iyi huylu”, “kötü huylu” ayrımı yapılmaya çalışılacak ve tedaviniz yönlendirilecektir. Biyopsi yapılmazsa tanı ve tedaviniz eksik kalabilir. Prostatınızdaki patolojinin kötü huylu olması ve tanı ve tedavinin yapılmaması durumunda prostat tümörü idrar yapamamaya kadar gidebilen işemeyle ilgili şikayetlere, idrardan kan gelmesine, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına, vücudunuzdaki diğer organlara yayılarak genel vücut ve kemik ağrılarına ve ilerleyen dönemde yaşam sürenizin kısılmasına yol açabilir.

Nasıl bir tedavi/girişim uygulanacak?

Hasta uygun pozisyonda (sıklıkla sol yan tarafa yatar pozisyonda bacaklar karına doğru çekilmiş olarak) yatırıldıktan sonra genellikle makattan bir jel yardımıyla lokal anestezi uygulanır. Ultrasonografi probu makattan içeri sokularak prostat görüntülenir. Ultrasonografi eşliğinde kalın barsağınızın son kısmından (prostat bezine ulaşmanın en kolay ve güvenli yolu kalın barsağın son kısmını kullanmaktır) biyopsi iğnesi taşıyan bir düzenek yardımıyla prostattan biyopsiler alınır. Bu girişimin alternatifi yoktur.

Hastanın girişimin şekli, zamanı, yan etkileri, başarı oranı ve başarıdan ne kastedildiği, girişim sonrası ile ilgili soruları:

Girişim önceden planlanmış olarak üroloji polikliniğinde randevu esasına dayalı olarak ürolog bir hekim tarafından gerçekleştirilir. Girişimden önce reçetenize yazılan antibiyotik doktorunuzun belirtildiği şekilde kullanılmaya başlanır. Yine reçetenize yazılan lavman işleminden 1 saat önce makat içine sıkılır ve ilaç makatta 15 dakika bekletildikten sonra tuvalete gidilerek boşaltılır. Aspirin ve aspirin türü ilaçlar biyopsiden bir hafta önce kesilmeli ve biyopsiden sonraki 1 haftaya kadar kullanılmamalıdır. Girişim sırasında ultrason eşliğinde prostatınızdan 10-18 parça alınacaktır. İşlemin başlaması ve bitmesi 10-15 dakikadır. Girişimin başarısı prostattan patolojik inceleme için farklı ve şüpheli bölgelerden çok sayıda biyopsilerin alınmasıdır. Ne yazık ki tüm biyopsiler başarılı değildir. İşlemin başarı şansı %80- 96'e yakındır. Biyopsi işleminin sonunda sizde tansiyon düşmesi, baş dönmesi, makattan ve idrar yolunuzdan kanama olabilir. Bunlar normaldir. Bütün hayati fonksiyonlarınız normale dönünceye kadar polikliniğimizde gözlem altında tutulacaksınız. Doktorunuz izin verince evinize gidebilirsiniz. Biyopsi sonrası 15 gün boyunca idrardan ve makattan kan gelebilir. İdrar yaparken yanma ve sık idrara gitme şikayetleri ortaya çıkabilir. Bu doğaldır ve kendiliğinden geçecektir. Biyopsiden sonra evde istirahat edilmesi gereklidir. İşlem öncesinde kullanmaya başladığınız antibiyotiğe bitirene kadar devam ediniz. Antibiyotiğe rağmen yüksek ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), terleme, titreme, makatta ağrı ve idrar yapamama gelişmesi halinde acil servise başvurunuz. Acil serviste bir ürolog tarafından değerlendirildikten sonra gerekli görülürse damardan antibiyotik ve serum tedavisi almanız gerekebilir. 3 hafta boyunca cinsel ilişki ağrılı, meni kanlı olabilir. Bu nedenle 3 hafta boyunca cinsel ilişki önerilmemektedir. Baharatlı ve acılı yiyecekler idrar yolu ile ilgili şikayetlerinizi arttırabileceğinden bu tür yiyeceklerden uzak durunuz. Biyopsi sonrası alınan parçalar patoloji bölümüne yollanacaktır. Patolojik inceleme sonuçları yaklaşık olarak 10-15 gün içinde polikliniğimize bildirilmektedir. Poliklinik kontrolüne geldiğinizde patoloji sonucuyla hekiminiz tarafından tekrar değerlendirilerek bilgilendirileceksiniz.

Girişimden önce hastanın dikkat etmesi gereken hususlar:

Aspirin ve aspirin türü ilaçlar biyopsiden bir hafta önce kesilmeli ve biyopsiden sonraki 1 haftaya kadar kullanılmamalıdır. İşlem sırasında sakın olmalı ve doktorun dediklerini dikkatlice dinlemelisiniz.

Girişimden sonra hastanın dikkat etmesi gereken hususlar:

Yukarıda tariflenmiştir. Bunların gelişimi açısından dikkatli olunmalı ve size yapılan önerilere uymalısınız.

Hekimin hasta hakkında bilmek istedikleri:

Kullandığı ilaçlar:

Kanama zamanı

Geçirdiği ameliyatlar:

Alerji:

Diğer hastalıklar:

HASTANIN RIZASI

Kabul ediyorum ki,

Doktor tarafından tıbbi durumum, hastalığımın tanısı ve önerilen yöntem tarafıma açıkladı. Bana özellikli olanların yanı sıra girişimi/ işlemin başarı şansını ve süresini, bütün risklerini, olası komplikasyonlarını ve doğurabileceği ve doğurabileceği, sonuçlarını anlamış bulunmaktayım. Bana verilmesi muhtemel ilaçların kullanışı ve olası yan etkileri konusunda bilgilendirdim. Doktor bana diğer (alternatif) tedavi seçenekleri ile bunların risklerini de açıkladı. Aynı zamanda hastalığımın gidişatı ve yöntemin uygulanmadığı takdirde alacağım riskleri de tarafıma açıkladı.

Yapılacak olan anestezinin riskleri ile bu riskleri arttıran faktörler doktor tarafından bana anlatıldı. Doktora durumum yöntem ve riskleri ile tedavi seçenekleri hakkında sorular sordum ve şüphelerimi ilettim. Sorularım ve şüphelerim tartışıldı ve tatmin edici şekilde cevap verildi. Yöntemin kan ve/veya kan ürünleri naklini gerektirebileceğini bilmekteyim. İşlemi gerçekleştirecek doktor dışında bir başka doktorun/doktorların da operasyona girebileceğini bilmekteyim. İşlem olacağım yerin bir eğitim ve araştırma hastanesi olması nedeniyle asistan doktorları da işlemimde bulunacaklarının bilincindeyim. Tıbbi zorunluluk nedeniyle ve klinik doktorlarının uygun gördükleri zaman hastane içi veya dışı klinik ve doktorlardan konsültasyon istenebileceği ve bu konsültasyon/konsültasyonlar sonucu tedavinin tekrar planlanabileceğini biliyorum. İşlem sırasında doku çıkarılması söz konusu olursa, bu materyalin belli bir süre incelemek üzere hastanede tutulacağını ve sonrasında uygun şekilde yok edileceğini bilmekteyim.

İşlem sırasında aniden gelişebilecek, hayatı tehdit edebilecek durumlar ve acil ameliyat da dahil tedavi yöntemleri hekim tarafından tarafıma anlatıldı. İşlemin ve ilişik tedavilerin şu anki durumumu düzelteceği konusunda hiçbir garanti bulunmadığını ve durumumun işlem sonrası kötüleşebileceğinin bilincindeyim. Yeni ameliyatımdan/tedavimden sonra düzenli olarak kontrollere gelmeyi ve tedavimi yürüten hekimlerin önerilerini uygulamayı kabul ediyorum.

Bu formu imzalayarak ve asistanlarını aşağıda belirtilen ameliyat veya tedaviyi yapmaya yetkili kılıyorum.

Yer/Tarih/Saat

Yapılacak olan işlemin kendisi ve sonuçları hakkında gerekli açıklamaları yaptığımı ve hastayla ilgili oluşabilecek riskleri anlattığımı beyan ederim. Hastaya soru sorması için fırsat verdim ve bu soruları yanıtladım.

Bilgi Veren Doktorun Adı Soyadı

Tarih

Saat

İmza

Hastanın Adı Soyadı

Tarih

Saat

İmza

Tercihen hasta yakını-Bu formun açıklanmasına ve doktor ile hasta arasında geçen konuşmalara şahit olduğumu onaylıyorum.

Şahit Adı Soyadı Adresi

Tarih

Saat

İmza

Yapılacak olan işlemin kendisi, sonuçları ve riskleri hakkındaki gerekli açıklamaları okudum ve anladım. Hasta onam vermeye uygun durumda olmadığından ameliyatın yapılmasını vekâleten kabul ediyorum.

Vekâlet veren kişinin beyanı (hasta uygun değil ise)

Adı Soyadı

Tarih

Saat

İmza