

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

**PROSTAT KANSERİNİN TANISINDA VE PROSTAT  
KANSERİNİN EVRELEMESİNDE SERUM YKL-40 DÜZEYİNİN  
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Tarık ÇİÇEK

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. Enver ÖZDEMİR

**ELAZIĞ  
2010**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

**Üroloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

**Danışman**

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması aşamasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Enver ÖZDEMİR'e minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Üroloji ihtisasım süresince eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım; Prof. Dr. İrfan ORHAN'a, Doç.Dr. Rahmi ONUR'a, Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞA'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum mesai arkadaşlarım Op. Dr. İmed DUKSAL, Op. Dr. Faruk KUYUCU, Op. Dr. Cemal TAŞDEMİR, Op. Dr. Uğur Oktay TUYGUN, Op. Dr. Ömer Ali UYAR, Op. Dr. Mansur DAĞGÜLLİ, Op. Dr. Namık BADUR, Dr. İhsan ÜNÜŞ, Dr. Sadık KIZILYEL, Dr. Ahmet KARAKEÇİ, Dr. Osman BARUT, Dr. Hasan SULHAN, Dr. Selçuk ALTIN, Dr. Cihat TEKTAŞ, Dr. Orhan KARAKOÇ, Dr. Erdem ÖZKARATAŞ, klinik sorumlu hemşiresi Dilek UZUN ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında değerli katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ ve biyokimya personellerine teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Human Glykoprotein 39 (YKL-40) kanser hücreleri yanı sıra, kanseri çevreleyen dokudaki makrofajlar ve nötrofiller tarafından da salgılanır. Bu çalışmamızda serum YKL-40 düzeyinin prostat kanserli hastalarda Gleason skor ve hastalık evresi ile ilişkisi araştırıldı.

Prostat kanserli 34 hastadan ilk tanı aşamasında ve histolojik olarak BPH tanısı alan 34 hastadan serum alındı ve ELISA yöntemi ile serum YKL-40 düzeylerini belirlendi. Bu hastaların serum PSA düzeyleri de standart otomatik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) tanısı almış olan hastalarda serum YKL-40 düzeyi ortalama $\pm$ SD, 137,43 $\pm$ 82,06 ng/ml idi. Prostat kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyi ortalama $\pm$ SD, 165,67 $\pm$ 107,84 ng/ml olarak bulundu. Serum YKL-40 düzeyi prostat kanserli hastaların ilk tanılarında alınan örneklerde, BPH tanısı alan hastalarındakinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum YKL-40 düzey artışı sadece metastatik evre prostat kanserli hastalarda anlamlı ilişki gösteriyordu. Serum YKL-40 düzey artışı ile Gleason skoru ve grade'i arasında ilişki tesbit edilmedi.

Sonuçlar serum YKL-40 artışının prostat kanserli hastalarda metastatik evre hastalık için bir belirteç olabileceğini öneriyordu. Prostat kanserli hastalarda YKL-40 düzey artışının önemini aydınlatmada yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** YKL-40, Prostat kanseri, BPH

**ABSTRACT**  
**THE SIGNIFICANCE OF SERUM YKL-40 LEVELS IN THE DIAGNOSIS  
AND STAGING OF PROSTATE CANCER**

Human Glykoprotein 39 (YKL-40) is secreted by cancer cells along with some of the cancer surrounding cells. In the present study, we investigated the relationships between serum YKL-40 levels and Gleason score, grade, and stage of the disease in patients with prostate cancer.

Human Glykoprotein 39 (YKL-40) levels were measured using ELISA in serum samples obtained from 34 prostate cancer patients at the initial diagnosis and 34 patients with histological BPH. PSA levels were determined by use of an automated system

The of serum YKL-40 concentration in patients with BPH was mean±SD, 137,43±82,06 ng/ml, and that of the patients with prostate cancer was mean±SD, 165,67±107,84 ng/ml. Elevated serum YKL-40 levels were strongly associated with only metastatic stage of the prostate cancer disease of our patients. No association of elevated YKL-40 levels with Gleason score groups or Gleason grade were observed.

Our results suggest that elevated serum YKL-40 levels may be a useful indicator of tumor burden and metastatic stage prostate cancer. Further studies are required to fully elucidate the biological function of YKL-40 in prostate cancer.

**Key Words:** YKL-40, Prostate cancer, BPH

## İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI .....	i
ONAY SAYFASI .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler.....	2
1.1.1. Prostat Embriyolojisi .....	2
1.1.2. Prostat Anatomisi .....	3
1.1.2.1. Anterior fibromüsküler stroma .....	4
1.1.2.2. Preprostatik Sfinkter .....	4
1.1.2.3. Santral Zon .....	4
1.1.2.4. Transizyonel Zon .....	4
1.1.2.5. Periferik Zon.....	4
1.1.3. Prostat Kanseri .....	6
1.1.3.1. İnsidans .....	6
1.1.3.2. Risk Faktörleri .....	7
1.1.3.2.1. Yaş .....	7
1.1.3.2.2. Aile Hikâyesi .....	7
1.1.3.2.3. Irk .....	7
1.1.3.2.4. Diyet.....	8
1.1.3.3. Tanı .....	8
1.1.3.3.1. Semptomlar.....	8
1.1.3.3.2. Tanı Yöntemleri.....	9
1.1.3.3.3 Prostat Spesifik Antijen.....	9
1.1.3.3.4 Parmakla Rektal Muayene.....	15
1.1.3.3.5. Prostatın Transrektal Ultrasonografisi ve Biyopsisi .....	16

1.1.3.4. Evrelendirme .....	17
1.1.3.5. Tedavi .....	19
1.1.4 Benign Prostat Hipperplazisi .....	19
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>21</b>
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>34</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>42</b>

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Prostat Kanserinin TNM evrelemesi .....18
- Tablo 2.** Serum YKL-40 ve PSA değerlerinin hastalığın evrelerine göre dağılımı. .24

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Derin pelvise yerleşmiş prostat glandı (Sobotta insan anatomi atlasından)....	5
<b>Şekil 2.</b> Prostatın Zonal Anatomisi (Şekil Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 1.cilt, Sayfa 84'den alınmıştır.) .....	6
<b>Şekil 3.</b> Metastatik evre prostat kanseri ile lokal evre prostat kanserinin YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması. ....	25
<b>Şekil 4.</b> Mmetastatik evre prostat kanseri ile BPH'nın YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması. ....	25
<b>Şekil 5.</b> Prostat kanseri ile BPH' nın serum YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması ...	27
<b>Şekil 6.</b> Prostat kanserli hastaların Gleason grade grupları arasında YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması. ....	27
<b>Şekil 7.</b> Prostat kanserli hastaların Gleason skoru grupları arasında YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması. ....	28

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACT</b>	: Antikimotripsin
<b>AUSS</b>	: Alt Uriner İstem Semptomları
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CIP</b>	: Chitinaz-like-protein
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>hK</b>	: Human kallikrein
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>LHRH</b>	: Luteinizan hormon releasing hormon
<b>MG</b>	: Makroglobulin
<b>MG63</b>	: Human Osteoblast- Like Cells
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PKa</b>	: Prostat kanseri
<b>PRM</b>	: Parmakla Rektal Muayene
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik Antijen
<b>PSAD</b>	: Prostat spesifik Antijen Dansitesi
<b>PSAD-TZ</b>	: Prostat spesifik Antijen Dansitesi – Transizyonel Zon
<b>RRP</b>	: Radikal Retropubik Prostektomi
<b>TNM</b>	: Tümör Lenf nodu Metastaz
<b>TRUS</b>	: Trans Rektal Ultrasonografi
<b>TURP</b>	: Trans Üretral Rezeksiyon Prostat
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>YKL-40</b>	: Human Glykoprotein 39

## 1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PKa), erkeklerin başlıca sağlık problemlerinden birisidir. Avrupa'da her yıl tahmini 2,6 milyon yeni kanser olgusuna tanı konulmakta ve tüm erkek kanserlerinin %11'ini PKa oluşturduğu bildirilmektedir (1). 50 – 59 yaşları arası erkeklerde prostat kanser insidansı 1970'li yıllardan sonra hızlı bir artış göstermiştir. Bu artışın nedeni etkili tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygınlaşmasıdır. 1973 yılında yüz binde 35 olan PKa insidansı, 1992'de 105'e yükselmiştir. Günümüzde prostat kanseri orta yaş hastalığı konumuna gelmiştir. Prostat kanseri tanısında; parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA düzeyi ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yöntemleri kullanılmaktadır. Kesin teşhis, cerrahi örnekler veya iğne biyopsisinde adenokarsinomun görülmesiyle konulur.

Prostat kanseri evrelendirilmesinde TNM sistemi tercih edilmektedir. Hem klinik evrelendirme (cTNM) ve hem de patolojik evrelendirme (pTNM) kullanılmaktadır. Patolojik evrelendirme mantığı ile klinik evrelendirme mantığı örtüşmekle birlikte, pTNM de T1 kategorisi yoktur. Klinik evrelendirmenin T kategorisi için, PRM ve TRUS gibi görüntüleme yöntemlerinin bulguları kullanılır. PKa evrelendirmelerinde iğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. M ve N kategorileri tayini için; ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi kullanılır (2).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanmayla çok yakından ilintili bir durumdur (3). Hastalığın ilerlemesiyle hayati bir tehdit oluşturmamakla birlikte, ciddi alt üriner sistem semptomlarına neden olduğu için, yaşam kalitesini bozar.

Human Glykoprotein 39 (YKL 40), bağ dokusu hücreleri için bir büyüme faktörü (4), endotelial ve vasküler düz kas hücreleri için ise bir migrasyon faktörüdür (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum YKL 40 düzeyinin, Prostat kanserinde dahil olduğu bazı solid insan kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (5). Serum YKL 40 düzeyinin prostat kanserinin prognozunu belirlemede yararlı bir biyokimyasal parametre olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (6). Başka bir çalışmada ise prostat kanserinde gleason skoru arttıkça, serum YKL 40 seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (6).

Yukarıdaki çalışmalarda elde edilen sonuçların ışığında bu çalışmamızda, lokal, lokal ileri ve metastatik prostat kanserli hastalarda serum YKL-40 ve PSA düzeyleri, Gleason grade ve Gleason skorunun serum YKL-40 düzeyi ile ilişkisi ve BPH'lı hastaların serum YKL-40 ve PSA düzeyleri arasında ilişkiyi araştırdık.

### **1.1. Genel Bilgiler**

#### **1.1.1. Prostat Embriyolojisi**

Yardımcı seks bezleri embriyojenik orjin ve kendilerinin gelişimsel büyümesini indükleyen steroid tiplerine göre farklılaşırlar. Wolf kanalından; seminal vezikül, epididim, vas deferens, ampulla ve ejakülatör kanal gelişir ve bu grup bezlerin gelişimi dihidrotestosterondan (DHT) ziyade, fetal testosteron tarafından stimüle edilir. Wolf kanalından köken alan yardımcı seks bezlerinin gelişimsel büyümesi 13. haftada tamamlanır. Öte yandan prostat, fetal gelişimin 3. ayı süresince ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar ve gelişim primer olarak DHT tarafından yürütülür ve testosteron bu süreçte etkili değildir. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatör duktuslar ve etrafındaki mezanşim dokusu, wolf kanalı kökenlidir. Bu nedenle prostatın çift embriyojenik gelişimli olduğu düşünülmektedir (7).

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir (8). Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm. büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezanşimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezanşimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada kaslar stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (9).

Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezanşime hareket ederler. Alt tomurcuklar endodermal orjinli görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk prostatın transizyonel zonunu şekillendirir. Bu potansiyel bir öneme sahiptir çünkü, prostat kanseri çoğunlukla dış zondan kaynaklanırken, iç zondan BPH gelişir. Bu her iki prostat zonu, üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir. Bu zonun dış tarafı

boyunca uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat bezinin kalın dış tabakasını oluşturur. Merkez kısım ise, küçük prostatik utrikulu oluşturan küçük müller kanalı kalıntıları (utriculus prostaticus) gibi mukozal ile submukozal bezler ve ejakülatör kanalları içerir. Prostat fütal gelişimin 4. ayında belirgin derecede farklılaşmıştır.

Prostat, üretradan periferik doğru ağacın dallanması şeklinde asini ve toplayıcı kanalları şekillendirir. Bu gelişim sürecinde kanallarda genişleme ve dallanma şeklinde, primer olarak uçlarda görülen büyüme ile birlikte dir.

Fütal gelişimin 14. haftasında yaklaşık %70 oranında duktal yapılardan oluşan prostat, mezonefrik ve paramezonefrik mezanşimden doğan stromal komponentler ile çevrelenmiştir. Gelişimin 5. ayında geniş bir skuamöz hücre metaplazisi başlar, 36. haftada pike ulaşır ve sonra durmaya başlar.

Doğumdan 6-7 hafta sonrasına kadar, prostat bezinde belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fütal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Daha sonra skuamöz hücre metaplazisindeki azalma ve oluşan sekresyonlar, yaşamın 3. ayında prostat boyutunda azalma ile sonuçlanır. Bu süre sonundan puberteye dek, prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise prostat boyutları 6 ay gibi kısa bir zamanda 2 misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır.

### **1.1.2. Prostat Anatomisi**

Prostat, tabanı mesane tarafında, apeksi memranöz üretrayla birleşen ters kestane şekilli, 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda ve 4 cm genişliğinde bir organdır. Asiner, stromal ve müsküler elemanlardan oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Posterior yüzeyi düzgün ve ortası hafifçe girintilidir. Bu yüzeyi ampulla rekti üzerinde yer alır. Rektumla arasında iki lamellası ile Denonvilliers fasiası bulunur. Prostata cerrahi olarak erişim kolay değildir. Çünkü gland symphysis pubis arkasında, levator ani kasları arasında, derin pelviste yerleşmiştir(Şekil-1).

Prostat oldukça zengin bir damarlanmaya sahiptir. Prostatovezikal arter çoğunlukla hipogastrik arterin guluteopudendal trunkusundan ayrılır. Ancak bazen vezikülodeferensiyal arterle birlikte superior vezikal arterden, hatta internal pudendal ya da obturator arterden de çıkabilir. Ayrıca a.hemorrhoidalis mediadan gelen küçük

aksesuar arterlerden de beslenir. Prostatın inferior kısımları a.pudenda int.'nın prostatoveziküler dalından da beslenir. Arterler, karşı taraf damarlarla birleşebilirler. A mesenterica inferiorun dalı olan a.rektalis superior sıklıkla prostatın üst lateral kısmına besler. A. rektalis media da prostata besleyebilir.

Müsküloglandüler bir yapıya sahip olan prostatın, yaklaşık % 30'u müsküler geri kalanı ise glandülerdir. Prostatın başlıca posterior ve lateral kısmında bulunan glandüler yapıların duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Organın anterior kesimi fibromüsküler yapıya sahiptir.

Mc Neal 1968 yılında yapmış olduğu ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalar sonucunda erişkin prostata glandüler yapılarını; santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non-glandüler yapıları ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (9) (Şekil 2).

#### **1.1.2.1. Anterior fibromüsküler stroma**

Özellikle prostatın anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Glandüler yapılar içermez. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

#### **1.1.2.2. Preprostatik Sfinkter**

Prostatik uretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

#### **1.1.2.3. Santral Zon**

Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında uretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasın da ayırım yapmak zordur.

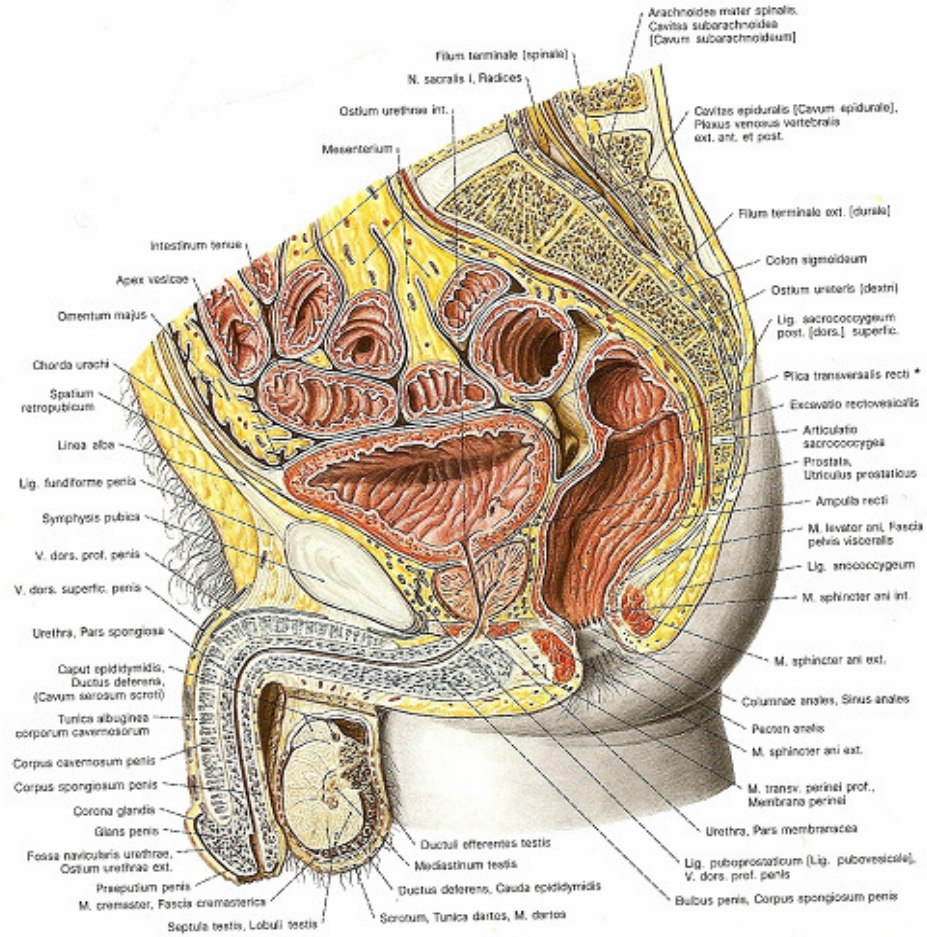
#### **1.1.2.4. Transizyonel Zon**

Distal ve proksimal uretranın birleşim yerinde uretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. Tüm prostatın % 5 'inde azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

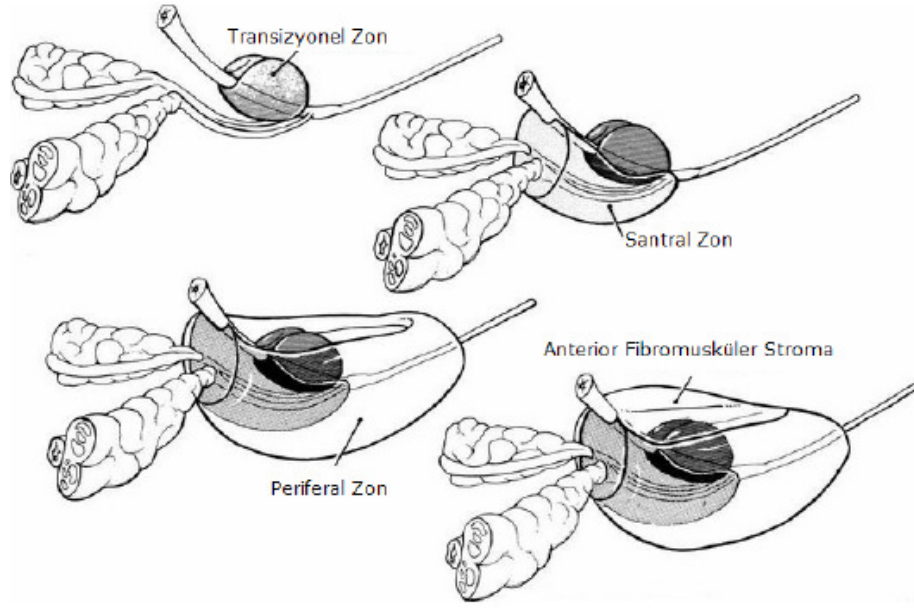
#### **1.1.2.5. Periferik Zon**

Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir. Prostat glandinin dışı, prostatik asinüsler arasındaki dokunun devamı olan aglandüler fibromüsküler dokudan oluşan

Anatomik kapsül ile sarılıdır. Aynı bir anatomik yapı olmayıp, 2-3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokulardan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat glandının bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Üstelik bu kapsülün dış yüzeyi peri prostatik bağ dokusu ile karışan lifler verdiği için, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içindeki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre yapıları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış gland yapısına cerrahi kapsül denmektedir. Transizyonel zondaki fibroadenomyomanın rezeksiyonu (TURP) yada enükleasyonundan (Açık Prostektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denilmiştir.



**Şekil 1.** Derin pelvise yerleşmiş prostat glandı (Sobotta insan anatomi atlasından)



**Şekil 2.** Prostatın Zonal Anatomisi (Şekil Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 1.cilt, Sayfa 84'den alınmıştır.)

### 1.1.3. Prostat Kanseri

#### 1.1.3.1. İnsidans

Prostat kanseri son 25 yıl istatistiklerine göre, Amerika birleşik devletlerinde erkeklerde görülen en sık viseral malignite ve 2008 yılında yaklaşık olarak 28.660 kişinin ölümüne yol açmıştır. Hayat boyu hastalığın görülme riski beyaz erkeklerde %17.6, siyah ırkta %20.6 iken bu hastalıktan ölüm riski ise sırasıyla %2.8 ve %4.7 'dir. Prostat kanseri insidansı 1995'den beri yıllık yaklaşık %1.7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994'den bu yana her yıl için yaklaşık % 4 azalmaya devam etmektedir (10). Prostat kanserinin dünya çapındaki insidansı ülkeler ve etnik populasyonlar arasında farklılıklar göstermekte, populyasyandan populyasyana 100 kattan fazla değişebilmektedir. Hastalığın yıllık görülme oranı en düşük olarak asyada (1.9 kişi/100.000 kişi, Tianjin, çin ) iken en yüksek oran Kuzey Amerika ve Skandinavya'da, özellikle Afrikalı Amerikalarda görülmektedir (272 kişi /100.000 kişi ). Çevresel faktörlerde prostat kanserinin oluşunda rol alabilmektedir. Amerika'da yaşayan Japon ve çin asıllıların prostat kanserine yakalanma ve ölüm oranları, Japonya ve Çin'de yaşayan akrabalarına oranla daha yüksektir.

Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk ve tek olan insidans çalışması, İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri, larinks kanserinden sonra en sık görülen 5. kanserdir ve 1995-1996 yılları arasında insidans 9.1/100000 bulunmuştur (11).

Prostat kanseri, 50 yaşının altındaki erkeklerde nadiren teşhis edilmektedir ve bu oran yaklaşık olarak tüm hastaların % 0.1'ini oluşturmaktadır. İnsidansın pik yaptığı yaşlar 70 -74 yaşları arasındadır ve hastaların yaklaşık %85'i 65 yaşından sonra teşhis edilmektedir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) testinin rutin kullanıma girmesinden sonra lokalize prostat kanserinin insidansı artmış ve metastatik hastalığın ise insidansı azalmıştır. Günümüzde yeni teşhis konan prostat kanserlerinin %75'ini nonpalpabl kanserlerler (AJCC klinik evre T1c) oluşturmaktadır.

### **1.1.3.2. Risk Faktörleri**

#### **1.1.3.2.1. Yaş**

Prostat kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte belirgin olarak artış göstermektedir. 50 yaş üstündeki erkeklerde hem görülme sıklığında hem de kanserden ölüm oranında yaşa bağlı olarak artış görülmektedir. 39 yaş altında görülme oranı 1/10.000 iken, 40-59 yaşlar arasında 1/139 ve 60-79 yaşları arasında ise bu oran 1/8'dir (12).

#### **1.1.3.2.2. Aile Hikâyesi**

Birçok çalışma prostat kanseri hastalarının yakını olan erkeklerde prostat kanseri insidansının normal popülasyona göre arttığını göstermiştir. Tüm prostat kanserlerinin %9' unda ve 55 yaşın altındaki vakaların %45 'inde yüksek olasılıklı otozomal dominant geçiş varlığı gösterilmiştir. Babası ya da erkek kardeşine 50 yaşın altında prostat kanseri tanısı konulmuş bir erkekte prostat kanseri riski yaklaşık 7 kat artmıştır (13).

#### **1.1.3.2.3. Irk**

Değişik etnik gruplarda prostat kanseri insidansı geniş bir varyasyon gösterir. Görülme ve ölüm oranı İskandinav ülkelerinde yüksek iken Japon ırkında oldukça düşüktür. A.B.D' de yaşayan siyah erkeklerde insidans oldukça yüksek iken, aynı bölgede ve aynı sosyoekonomik düzeydeki beyaz erkeklerde daha düşüktür (14).

#### **1.1.3.2.4. Diyet**

Diyet ile yüksek oranda yağ alımının prostat kanseri insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre diyetle alınan fazla miktarda yağ, seks hormonlarının sentezini arttırmakta, bu da prostat bezinde kanser riskini arttırmaktadır. Bu hipotez sadece yağlar için değil aynı zamanda, yağda eriyen vitaminler (A, D, K) ve eser elementler (çinko) için de geçerlidir (15). Bazı çalışmalarda yüksek kalsiyum tüketiminin prostat kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (16). Likopen, selenyum ve E Vitaminin antioksidan etkileriyle kanserde potansiyel bir negatif faktör olduklarına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (17, 18).

#### **1.1.3.3. Tanı**

##### **1.1.3.3.1. Semptomlar**

Prostat kanseri çoğunlukla üretradan uzak glandın periferinde bulunduğu için erken dönemde bulgu vermez. Hastada semptomların bulunması hastalığın lokal ileri ya da metastatik olduğunu destekler. Prostat kanserinin üretraya ya da mesane boynuna doğru gelişmesiyle bir hastada işeme ile ilgili irritatif ve obstrüktif semptomlar izlenir. Lokal yayılım ile ejakulatuar kanalların obstrüksiyonu sonucu hematospermi ve ejakulatın azlığı izlenebilir. Ekstrakapsüler yayılım ile sinir invazyonu sonucu empotans izlenebilir.

Metastatik hastalıkta kemik tutulumu sonucu ağrı, patolojik kırıklar, kemik iliği invazyonu sonucu anemi izlenebilir. Pelvik lenf nodlarının tutulumu ile alt ekstremitelerde ödem izlenebilir. Aynı zamanda lenf nodu tutulumuna bağlı üreter obstrüksiyonu izlenebilir. Bunu yanı sıra nadir olmakla birlikte periüreteral yayılıma bağlı retroperitoneal fibröz, paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon izlenebilir. Tüm bu semptomlar ilerlemiş ya da metastatik hastalıkta izlenen semptomlardır. Ancak son yıllarda, 1980 yılından bu yana PSA'nın yaygın kullanılmaya başlamasıyla beraber prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri oldukça değişmiştir. Günümüzde prostat kanseri tanısı çoğunlukla PRM ve serum PSA seviyesi ölçümü ile konulmaktadır. Böylece ilerlemiş hastalıkla yakalanan prostat kanserli hastaların oranı giderek düşmüştür.

Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve PSA'nın rutin olarak kullanılmasıyla prostat kanser taramasının yapılması ile tanı konulan hastalarda tedavinin

uygulanması ve böylece hastalığa bağlı mortalitenin azaltılıp azaltılmadığı tartışmalı bir konudur (19). Prostat kanser taraması yapılmasına karşı olan kişiler; birçok prostat kanserli hastanın prostat kanserinden ölmediğini, erken tanı ile yapılan tedavilerin de hastaya ek morbidite getirdiğini ve bu nedenle birçok hastanın gereksiz yere tedavi edildiğini bunun da ek maliyet getirdiğini savunmaktadırlar. Prostat kanser taraması ile hastalık daha erken evrede yakalanmakta ve ilerlemiş hastalığın aksine tedavisi mümkün olmaktadır. 1991 yılından bu yana ileri hastalık insidansının yıllık %17.9 oranında azalma göstermesi aynı zamanda PSA taramasının izlenen prostat kanser mortalitesinin azalmasını da sağladığını destekler (20, 21).

#### **1.1.3.3.2. Tanı Yöntemleri**

Prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal muayene (PRM) ve transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi üçlüsü prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PRM ve serum PSA kombinasyonu prostat kanser riskinin belirlenmesinde en yararlı birincil kombinasyondur (22).

Düşük prediktif değeri ve yüksek maliyeti nedeniyle TRUS birincil tanı yöntemi olarak önerilmemektedir (23).

#### **1.1.3.3.3 Prostat Spesifik Antijen**

Prostat Spesifik Antijen (PSA), insan kallikrein (hK) ailesine ait bir serin proteazdır. Pankreatik/renal kallikrein (hK1), glandüler kallikrein (hK2) diğer serin proteazlardır. Tüm serin proteazların geni 19. kromozomda bulunmaktadır (24). PSA ve hK2 androjenlerin kontrolü altında prostat epitelinden salgılanmakta, serum ve seminal sıvıda bulunmakta ve endojen proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturmaktadırlar. PSA, seminal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda (mg/ml) bulunurken, serumda normal olarak düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. Serum PSA'sı yüksek oranlarda (%65-90) kompleks formunda izlenir. Bu kompleks form PSA'nın alpha1 antikomotripsin (ACT) ve alpha2 makroglobulin (MG) gibi iki proteaz inhibitörüne bağlanması ile oluşur. Kompleks PSA dışında izlenen serbest PSA (%10-35 oranında) ise, prostat epitel hücrelerinden inaktif formda salgılanan (proteolitik aktivitesi olmayan) ve serumda ölçülebilen şeklidir. ACT ile kompleks yapan PSA ve serbest PSA serumda ölçülebilen formlardır. Kompleks PSA'nın atılımı karaciğer aracılığıyla olmaktadır. Prostat dokusundan salgılandıktan sonra PSA'nın serum yarılanma ömrü 2-3 gündür. Böylece radikal prostatektomi sonrası

PSA'nın ölçülemez düzeylere inmesi operasyonu takip eden birkaç hafta içinde olacaktır (25). Serbest PSA'nın yarılanma süresi 2-3 saat kadardır ve bu sürenin daha kısa olması serbest PSA'nın böbreklerden glomerüler filtrasyon yolu ile atılması ve antiproteazlarla kompleks oluşturulması ile açıklanabilir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) salınımı güçlü bir şekilde androjenler tarafından etkilenmektedir. Pubertede serumda PSA'nın ölçülebilir düzeylere ulaşması, serum LH ve testosteron seviyelerindeki yükselme ile gerçekleşir. Serum PSA seviyesinin yükselmesi normal prostatik yapının bozulması ve buradan dolaşıma katılması sonucunda gerçekleşir.

Bu duruma benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, prostat kanseri gibi durumlar neden olabileceği gibi, prostat masajı, prostat biopsisi de aynı duruma neden olabilir.

Prostat biopsisi sonrası yükselmiş PSA'nın normal sınırlara düşmesi 4 hafta gibi bir sürede gerçekleşir. PRM'nin serum PSA düzeyinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (26). Ejekülasyonun PSA değerini yükseltmesi nedeniyle, ejakülasyon ya da seksüel aktiviteden 48 saat sonra PSA testi yapılmalıdır (27). Prostat kanseri, BPH ve prostatit varlığı serum PSA değerini yükselten en önemli faktörlerdir. PSA yüksekliği prostata ait bir hastalığın varlığını göstermekle beraber bu PSA yükselmesi prostat kanserine spesifik değildir.

Prostat kanseri ve BPH'ne yönelik uygulanan tedaviler prostat epitel hacmini azaltarak serum PSA seviyesinde düşmeye neden olurlar. Orşiektomi, antiandrojenler, LHRH analogları, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri gibi hormonal manipülasyonlar, prostatın cerrahi eksizyonu, radyoterapi serum PSA düzeyini düşüren işlemlerdir. 5-alfa-redüktaz inhibitörü olan finasteridin 12 ay kullanımından sonra PSA'yı %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (28).

Klinikte PSA'nın kullanımı prostat kanser yakalama oranlarını sadece PRM ile kanser yakalama oranlarının üzerine çıkarmaktadır. Sonuçta PSA'nın PRM ile birlikte kullanılması PRM'nin pozitif öngörü değerini ve organa sınırlı prostat kanserinin tanı alma oranını arttırmaktadır. Serum PSA değerinin yüksek olması prostat kanseri için, tek başına PRM ya da TRUS anormalliğinden daha yüksek bir pozitif öngörü değerine sahiptir. PSA prostat kanserinin objektif bir değerlendirmesi iken, PRM ve TRUS yapan kişiye bağımlı inceleme metodlarıdır (29). PSA'nın

prostat kanseri için tek başına en yüksek pozitif öngörü değerine sahip olmasına karşılık PRM olmaksızın tek başına kullanımı önerilmemektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'inde serum PSA değeri 4 ng/mL'nin altındadır. Prostat kanserinin erken tanısı en etkili yöntemi PSA'nın PRM ile birlikte kullanılmasıdır. PSA testi prostat kanser tanısı almaya kadar geçen süreyi azaltmaktadır. Böylece sadece PRM ile tanı alan kanserlerin aksine, tanı alan organa sınırlı prostat kanser oranı artmaktadır. PSA kullanılmaya başlamadan önce tanı alan prostat kanserli hastaların donmuş serumlarında üst sınır 4 ng/ml alınarak PSA bakılmasıyla yapılan çalışmalarda, PSA testiyle prostat kanser tanılarının ortalama 5,5 yıl öncesinden konulmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (30). Üst sınırı 4 ng/mL olarak alınan PSA testi ve anormal PRM'nin birlikte kullanıldığı bir tarama çalışması ile, radikal cerrahiye takiben %70 oranında organa sınırlı prostat kanseri tanısı verilebileceği gösterilmiştir (31). PSA ile tanı konulan prostat kanserlerinin (T1c evresi) tüm boyut, grade ve patolojik evreleri, PRM (T2 evresi) ile tanı konulan kanserlerle karşılaştırıldığında birbirlerine benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (32).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)'nın prostat kanserinin erken tanısında yaygın olarak kullanımı sonucu, testin özgüllüğünü arttırmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. Buradaki amaç kanserli olan ve kanserli olmayan hastaların bu testle doğru bir şekilde belirlenmesidir. Buna göre; yaşa spesifik PSA üst sınırları, PSA dansitesi, PSA transizyonel zon dansitesi, serbest ve total PSA değerleri, PSA ikiye katlanma zamanı, PSA hızı ve PSA moleküler formları gibi modifikasyonlar getirilmiştir. Uzun yıllardır PSA'nın üst sınırı 4 ng/ml olarak alınmaktadır. PSA'nın 4 ng/ml'nin üzerinde olanları ancak %25'i prostat kanseri iken, PSA'nın 10 ng/ml'nin üzerinde olanların prostat kanseri oranları %60'a kadar bildirilmiştir. Ancak prostat kanserinin ayırıcı tanısını yapabilmek için prostat biyopsisi gibi ileri tetkiklerin başlatılmasının hangi PSA değerinin üstünde olması henüz tartışmalıdır (33). PSA üst sınırının 4 ng/ml'nin altına düşürülmesi ile daha fazla sayıda hasta prostat kanseri tanısı alacak ve aynı zamanda daha fazla sayıda hastaya gereksiz biyopsi yapılacaktır, bu da ek morbidite getirecektir. Buna karşılık PSA üst değerinin daha aşağıya çekilmemesi ile bazı klinik önemi olan prostat kanserleri atlanacaktır.

Son yıllarda PSA üst sınırını aşağıya çekmekle ilgili yapılan çalışmalar yayınlanmıştır. Catalona ve ark. (34) 1997 yılında, PRM'nin normal olduğu ve PSA değerlerinin 2,5 ile 4 ng/ml arasında olan 332 hastada yaptıkları biyopsiler sonucunda 72 hasta (%22 oranında) prostat kanseri tanısı almıştır. Bu hastaların cerrahi tedavi uygulananlardan %81'inde organa sınırlı prostat kanseri, %17'sinde ise klinik önemsiz prostat kanseri sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçlar bize PSA'nın 4 ng/ml'nin altında iken prostat kanseri tanısı alan hastalarda kür şansının daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA)'nın klinikte ve toplum taramalarında yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte prostat kanserinin tanı evresi ve tedavi sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde; prostat kanserinin daha önceki yıllara göre daha erken evrede tanı aldığı ve hastalığın daha yüksek oranlarda organa sınırlı olduğu görülmüştür (35, 36).

#### **Yaşa Göre PSA**

Serum PSA değeri yaşla birlikte artış göstermektedir. Bunun nedeni ise yaşla büyüyen prostat bezidir. Bu yaş grubunda doğru hastalara prostat kanseri tanısı konulması için PSA etkinliğini arttırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Buna göre yaşa uygun PSA üst sınırları belirlenmiştir. Bu sayede kanser yakalamada daha başarılı olunduğu öne sürülmüştür. Morgan ve ark. (37) yaptığı çalışmada belirlenen yaşa göre PSA üst sınırları ile popülasyonda prostat kanserinin %95 oranında tanımlanabileceğini savunmuştur. Bu çalışmaya göre 40 ile 50 yaş arası grupta PSA üst sınırı 2,5 ng/ml, 50-60 yaşları için 3,5 ng/ml, 60-70 yaşları için 4,5 ng/ml, 70-80 yaşları için 6,5 ng/ml olması gerektiğini belirtmişlerdir. Böylece hedef kitle olan genç popülasyonda daha çok prostat kanseri tanısı konurken, yaşlı grupta ise gereksiz girişimlerin engellendiği savunulmaktadır.

Ancak son yıllarda daha az oranda prostat kanserini kaçırmak amacıyla daha düşük üst PSA sınır değerleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Sterbis J ve ark. (38) AUA 2004'te sundukları bir çalışmada yaşa spesifik daha düşük PSA üst sınırları ile daha düşük evrelerde tanı alan ve kür şansı daha yüksek prostat kanserlerinin oranının arttığını savunmuşlardır.

Ancak yaşa göre PSA sınırları belirlenerek yapılan başka bir çalışmada ise PSA'nın düşürülmüş üst sınır değerlerinin aksine prostat kanser tanı yaşının organa

sınırlı hastalığı öngörme açısından daha değerli olduğu belirtilmiştir. Böylece daha genç yaşta tanı konulması ile prostat kanserinin mortalitesinin daha düşük olacağı belirtilmiştir (39).

### **Prostatik Spesifik Antijen Değişim Hızı**

Değişik zamanlarda ölçülen serum PSA değerlerinin, zaman aralıklarını belirleyerek formülize edilmesi sonucu hesaplanan değere PSA değişim hızı denir. Prostat kanser varlığı ya da yokluğunda değişik zaman dilimlerinde ölçülen PSA değerleri değişiklik gösterebilir. Kısa zaman aralıkları ile ölçülen PSA değerlerinin birbirinden farklı olması fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir (40).

Carter ve ark. (41) 1992 yılında prostat kanseri tanısı almış hastaların tanı almadan önceki dönemde hastalardan alınmış donmuş serumlarında PSA değerlerini belirleyerek yaptıkları bir çalışmada, PSA'nın yıllık 0,75 ng/ml'den daha fazla artış göstermesinin prostat kanserini belirlemede öngörü değerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda prostat kanseri olmayanlara göre PSA değerlerinin tanıdan 5 yıl öncesinden hızlı bir artışa geçtiğini göstermişlerdir. Bu PSA değişim hızı, PSA'nın 4 ng/ml'den yüksek olan değerleri için belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada, prostat kanseri olan hastalarda tanı öncesinde PSA'nın daha hızlı arttığı gösterilmiştir (42). PSA değişim hızının hesaplanması için PSA değişikliğinin takibi için önerilen en kısa sürenin 18 ay olması gerektiği belirtilmektedir (43). Aynı zamanda PSA değişim hızının öngörü değerinin arttırılması için üç PSA değeri ölçülmelidir (44).

### **PSA Dansitesi**

Prostat spesifik Antijen (PSA) yükselmesi olan erkeklerde bu yükselme sadece prostat kanserine bağlı değil, büyük oranda prostat bezi büyümesine bağlıdır. Bu, toplumdaki yüksek BPH prevalansı ile açıklanabilir. PSA yüksekliği olan hastaların %80'nin PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasındadır (45). Yapılan başka bir çalışmada serum PSA değerinin ultrasonografi ile hesaplanan prostat bezi volümüne bölünerek elde edilen değer (PSA dansitesi), prostat kanseri ile BPH ayırmada yararlı bir gereç olduğu gösterilmiştir (46,47). Başka araştırmacılar ise PSA değeri 4 ile 10 ng/ml arasında ve PRM'si ve TRUS bulguları normal olan hastalarda prostat biyopsisi yapmak için PSAD (PSA dansitesi) değerinin üst sınırının 0,15 olduğunu belirtmişlerdir (48, 49).

Ancak Catalona ve ark. (45) yaptıkları bir çalışmada PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml olan hastalarda PSAD değerinin üst sınırı 0,15 olarak alınırsa kanserlerin yarısının kaçırılacağını vurgulamışlardır. Sekstant biyopsi tekniği kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, PSAD'si yüksek olan hastalarda daha fazla oranda prostat kanseri bulunmasının bu prostatların prostat kanseri açısından negatif olanlara göre daha kısa olmasına ve aynı biyopsi tekniği ile büyük prostatlarda daha az kanser yakalanmasına bağlanmıştır. Sonuçta PSAD'nin tek başına PSA öngörü değerini arttırmadığı savunulmuştur (50).

Prostat spesifik Antijen Dansitesi (PSAD) ile ilgili birçok çelişkili açıklamalar vardır. En önemli faktör benzer boyutlarda olan prostat dokularında PSA salgısı ile ilgili epitel miktarının farklı olması ve bunu ölçebilecek noninvaziv bir metodun olmayışıdır (51). Aynı zamanda prostat bezinin şekil farklılıklarından dolayı net olarak boyutunu ölçebilecek bir formül bulunmamaktadır. Prostat kanseri bulunmayan erkeklerde serumdaki PSA artışının belirleyicisi transizyonel zonun büyüklüğüdür, çünkü BPH transizyonel zonun büyümesi ile oluşur. Buradan yola çıkarak, PSA değerinin transizyonel zonun volumüne oranlanmasıyla PSAD-TZ (transizyonel zon) değeri gösterilmiş ve bu parametrenin PSA değerinin 4 ile 10 ng/ml arasında prostat kanseri için yüksek öngörü değerinin bulunduğunu belirtilmiştir.

### **Prostat Spesifik Antijenin Moleküler Formları**

Prostat Spesifik Antijeni (PSA)'nın serbest, kompleks moleküler formlarının bulunması ve bunların değişik assaylerle ölçülebilir olması, prostat kanserinin tanısı ve taramasında kullanılabilmesi açısından bir dizi çalışmanın başlangıcı olmuştur. Prostat kanseri olan hastalarda serumda ACT'e bağlı PSA formunun (kompleks PSA), serbest olan forma göre daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (52). Prostat kanserli hastalar selim prostatik büyümesi olan hastalarla karşılaştırıldığında, serumda bulunan serbest PSA'nın kompleks PSA'ya olan oranı farklı bulunmuştur.

Bunun nedeni ise PSA'nın transizyonel (BPH'nin origin aldığı doku) zon ve periferik (kanserin origin aldığı doku) zonun bu PSA moleküler formlarını farklı oranlarda salgılamasına bağlanmıştır (53). Christensson ve ark.(54) 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada; prostat kanseri olan ve olmayan hastalarda serbest ve total PSA ölçümleri yapmışlar ve serbest/total PSA değerini göstermişlerdir. Bu değer

0,18 ve daha küçük olmasının kanseri, kanser olmayandan sadece PSA'ya göre daha yüksek bir öngörü değeri ile ayırt edebildiğini savunmuşlardır. Aynı çalışmada, PSA değeri 4 ile 10 ng/ml olan hastalarda bu oranın %90 duyarlılığa sahip olması için prostat hacminin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Buna göre prostat volümü 40 cc'den az olan hastalarda serbest/total PSA oranı %14 ve aşağısı alınacak olursa gereksiz biyopsilerin %79 oranında engelleneceği, aynı şekilde prostat volümünün 40 cc'den fazla olduğu hastalarda bu değer %23 ve aşağısı olarak alınması ile, gereksiz biyopsilerin %31 oranında engelleneceği belirtilmiştir. Prostat hacminin bu denli önem kazanması ise büyümüş prostatı ile birlikte kanseri olanlar ve kanser olmaksızın prostat büyümesi olanlar arasında karışıklık yaşanması ile açıklanabilir. Serbest PSA ölçümleri, PSA'nın 4 ile 10 ng/ml arasında olan bireylerde kanseri predikte etme ve biyopsi yapılacak hastaları ayırmada tek başına en güvenilir parametredir. Bundan yola çıkılarak yapılan başka bir çalışmada ise serbest /total PSA oranının %25 olarak alınması ile hem siyah hem de beyaz ırkta %95 oranında kanser yakalanabileceği gösterilmiştir (55). Buna dayanarak serbest PSA'nın kullanılmasıyla ırklar arasında kanser yakalama açısından fark olmayabileceği öngörülmüştür. Finasterid tedavisi alan hastalarda hem serbest hem de total PSA değerlerinde düşme izlenir, sonuçta serbest/total PSA oranı değişmez. Sonuç olarak finasterid tedavisi alan erkeklerde serbest/total PSA oranı güvenilir bir değerdir (56).

Kompleks PSA (ACT'e bağlı) formunun tek bir tetkik olarak serumda bakılması, kanser hastalarını öngörmeye tek başına PSA ve serbest PSA ile benzer değerlere sahiptir (57).

#### **1.1.3.3.4 Parmakla Rektal Muayene**

Parmakla rektal muayenede prostat patolojileri, prostat asimetrisi, nodül, seminal vezikül ve rektum patolojileri anlaşılabilir. PRM prostat kanser tarama ve tanısında uygulanan en basit yöntemdir. PRM ile belirlenen prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseri iken geriye kalanlar ise BPH, prostatit, seminal vezikül anomalileri, prostat taşı ve rektal patolojilerdir. Parmakla rektal muayene yöntemi prostat kanserlerinin lokal yayılımlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan yöntemdir. Ancak, prostat kanserlerinin az bir kısmının palpabl olması ve palpabl kanserlerin de bu aşamada prostat kapsülünü aşmış durumda olması, bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (29). Populasyonun taranmasıyla yapılan bir

çalışmada PRM'nin pozitif öngörü değeri PSA değerinin 0 ile 2,9 ng/ml olduğu aralıkta %4 ile %11 arasında iken, PSA değerinin 3 ile 9,9 ng/ml olduğu aralıkta iken bu değer %33 ile %83 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, PRM olmadan tüm kanserlerin %17,3'nü atlanacağı belirtilmiştir (58).

Parmakla Rektal Muayene (PRM) tek başına kullanıldığı zaman kanserlerin %23-%45'ini atlamaktadır (29). Üstelik PRM ile yakalanan kanserler genellikle ileri evre kanserler olmaktadır. PSA değerine bakılmaksızın PRM'de anormallik saptanan her hastaya biyopsi yapılmalıdır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır.

#### **1.1.3.3.5. Prostatın Transrektal Ultrasonografisi ve Biyopsisi**

Transrektal ultrasonografinin prostat kanser tanısındaki yeri, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve PSA yükselmesi ile birlikte ya da olmaksızın PRM'si anomalliği bulunan hastalara TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılması gereklidir. PRM'si normal fakat PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara biyopsi yapılması endikedir. Aynı zamanda TRUS brakiterapinin planlanmasında ve tedavisi sırasında kullanılmaktadır. Önceleri, TRUS'un prostat kanser taramasında kullanılması önerilmesine rağmen günümüzde sınırlı sensitivite ve spesifitesinin olması ve yüksek maliyeti nedeniyle bu düşünceden uzaklaşmıştır (59). Prostat kanser tanısındaki en önemli engel, TRUS'ta tespit edilen hipoekoik lezyonların çoğunun kanser olmayışı ve palpabl olmayan kanserlerin %50'sinin 1 cm'nin altında olması ve bu kanserlerin TRUS'ta tespit edilememesidir (60). Sadece TRUS'ta görülen hipoekoik alanlardan biyopsi alınırsa kanserlerin %25 ile %50'si atlanmaktadır. Çünkü hipoekoik alanlar isoekeoik alanlara göre iki misli kanser olma olasılığı taşımaktadır (61). Buradan yola çıkarak PRM'si anormal olan ya da PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır. TRUS'un en önemli avantajı prostat biyopsisi sırasında geniş alanların örneklenmesini sağlamasıdır (29).

Prostat biyopisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (62).

Stamey ise biyopsi sayısını değiştirmeden, iğneyi daha laterale kaydırarak daha iyi örnekleme yapılabileceğini ileri sürmüştür. Klasik sekstant biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferel zonun lateralinden biyopsiler eklenerak geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiği savunulmaktadır (63).

#### **1.1.3.4. Evrelendirme**

Prostat kanserinin tanısı histolojik olarak konduktan sonra yapılacak ilk iç Evrelemenin yapılmasıdır. Prostat kanserinin evrelemede iki amaç vardır. Prognozu belirlemek ve tahmin edilen hastalık yaygınlığına göre uygun tedaviyi seçmektir. Prostat kanserinin evrelemede PRM, PSA ölçümü ve kemik taraması ile yapılmaktadır. Bazı durumlarda bilgisayarlı tomografi(BT) veya manyetik rezonans görüntüleme ve akciğer grafisi gerekmektedir.

Tedavi seçeneklerini tamamen etkilediği için intrakapsüler (T1-T2) ve ekstrakapsüler(T3-T4) hastalık ayırımının yapılarak lokal tümör evresinin belirlenmesi gereklidir. Genellikle PRM T evresini düşük belirler ve yapılan bir çalışmada PRM ve patolojik tümör evre uyumunun <%50 olduğu bulunmuştur (64). Serum PSA seviyesi arttıķa hastalığın yayılma ihtimali artar. Serum PSA seviyesi, prostat biyopsisindeki gleason skoru ve klinik T evresinin birlikte kullanımı patolojik evreyi öngörmede belirteçlerin tek başana kullanımlarından daha yararlıdır (65). Tedavi öncesi evreleme; klinik olarak lokalize, lokal ilerlemiş ve metastatik hastalık arasında ayırım yapma şansını getirmektedir. Günümüzde kullanılan klinik evreleme yöntemi 1997 yılında son şekli verilen TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) klinik evreleme klasifikasyonudur (Tablo 1) (66).

Patolojik evreleme, klinik evreleme yönteminden prognozu belirleme açısından daha değerlidir. Çünkü patolojik evreleme yönteminde tümör hacmi, cerrahi sınır durumu, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül ve lenf nodu yayılımı gibi parametreler kullanılmaktadır ve somut bilgi verici niteliktedirler.

**Tablo 1.** Prostat Kanserinin TNM evrelemesi

---

T-Primer tümör

Tx Pirimer tümör değerlendirilemez

To Primer Tümöre ilişkin kanıtı yok

T1 Palpe edilemeyen yada görüntülemeye fark edilemeyen klinik olarak görünmez tümör

T1a; Çıkarılan dokunun % 5’inde yada daha azında tümöre ilişkin insidental histolojik bulgu

T1b; Çıkarılan dokunun % 5’inden çoğunda tümöre ilişkin insidental histolojik bulgu

T1c; iğne biyopsisiyle tespit edilen tümör

T2 Tümör prostat içinde sınırlıdır

T2a;Tümör bir lobun bir yarısını yada daha azını tutar

T2b;Tümör bir lobun bir yarısından çoğunu tutar, ama her iki lobu tutmaz

T2c;Tümör her iki lobuda tutar

T3 Tümör prostatik kapsülden dışarıya uzanır

T3a;Kapsül dışı uzanım (tek veya iki taraflı)

T3b;Tümör seminal vezikülleri istila eder

T4 Tümör sabittir yada seminal veziküllerden başka komşu yapıları istila eder: Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator ani ve/veya pelvik duvar

N –Bölgesel lenf nodları

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N2 Bölgesel lenf nodu metastazı var

M- Uzak metastazlar

Mx Uzak metastazlar değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu(nodları)

M1b Kemik(kemikler) metastazı

M1c Başka yer(yerler)

---

### **1.1.3.5. Tedavi**

Prostat kanserinde tedavi klinik evrelere göre değişiklik göstermektedir. Tarama veya PSA yüksekliği ve rektal tuşede şüphe nedeni ile yapılan biyopsi sonucunda tespit edilen Lokalize prostat kanser (T1 ve T2) tedavisinde aktif izleme, radyoterapi, radikal cerrahi yöntemler uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Grade'i düşük tümörlerde progresyon çok yavaş ve 10 yıllık yaşam oranı oldukça yüksektir. Grade'i düşük, organa sınırlı, lokalize prostat kanserlerinde beklenen yaşam süresi de 10 yıldan az ise takip edilebilir ve progresyon gösterdiğinde uygun tedaviye geçilebilir. Grade'i düşük, organa sınırlı, lokalize prostat kanserlerinde beklenen yaşam süresi de 10 yıldan fazla ise radikal cerrahi yöntemler uygulanır.

Grade'i orta derecede olanların %40'a yakını 10 yıl içerisinde progresyon veya metastaz yapabildiğine göre, bunlarda morbidite ve komplikasyonlar göz önüne alınarak yakın takip, radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi yöntemlerden birisi seçilmelidir. Operasyon en uygun ise de, hastanın kararına göre hareket edilmelidir. Grade'i yüksek olanlarda radikal prostatektomi veya radyoterapi en uygun seçenektir. Elbette her ikisinde de hastanın fikri en önemli dayanak noktasıdır. Lokal yayılım gösteren prostat kanserinde progresyonu önlemek ve hayat kalitesini arttırmak için radikal cerrahinin yeri vardır. Operasyondan önce neoadjuvan hormon tedavisi ile kanser hacmi küçültülebilir ve operatif kanama azaltılabilir. Ameliyat süresi kısalmır. Ancak neoadjuvan tedavinin lokal yayılmış tümörlerde yaşam süresini sadece radikal prostatektomiye göre arttırdığını gösteren çalışma yoktur. Metastatik prostat kanserinde, androjen etkisini kaldırmak için bilateral orşiektomi, LHRH agonistleri (medikal orşiektomi), antiandrojenler kullanılabilir. Hormona refrakter prostat kanserinde sitotoksik kemoterapi tedavi edici etki göstermez sadece semptomların gerilemesinde etkili olur, 5-7 aylık parsiyel bir cevap imkanı yaratır.

### **1.1.4 Benign Prostat Hiperplazisi**

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanmayla yakın ilgisi bulunan bir durumdur (3).Hayati bir tehdit oluşturmamasına karşın, Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS'ler) olarak kendini gösteren klinik dışavurumu, hastanın yaşam kalitesini düşürür (67). Prevalans, 40'lı yaşlardaki erkeklerde %18 iken, 70'li yaşlardaki erkeklerde %56'ya yükselmektedir (68). Bu hastalığın gelişmesiyle ilişkili gerçek faktörler yalnızca yaşlanma ve hormonal durumdur (69). Testisin belirleyici

rolü yüzyılı aşkın süre önce kavranmıştır ve güncel araştırmalar moleküler biyoloji alanını da kapsayacak biçimde genişletilmiştir (70).

Benign prostat hiperplazisi prostatın transizyonel zonundan gelişir. Gerçekte hücre sayısındaki artışın sonucu oluşan hiperplazik bir süreçtir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) nedeniyle ya da rutin ürolojik kontrol amacıyla başvuran hastalardan, yapılan PRM ve serum PSA konsantrasyonu ölçümü neticesinde prostat kanseri açısından riskli bulgular saptandığı için TRUS eşliğinde prostat biyopsisi önerilip, bu biyopsi sonucunda patolojik değerlendirmesi yapılmış olan hastalar, patolojik ve klinik tanılarına göre ayrılarak Üroloji Bölümü'nde çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılacak çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Tarih: 14-10-2008, Sayı: 81)

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi sonucunda patolojik değerlendirme ile prostat adenokarsinomu tanısı konmuş olan 34 hasta prostat kanserli hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilirken, yine patolojik değerlendirme sonucunda benign prostat hiperplazisi tanısı konmuş olan 34 hasta da BPH'lı hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hasta grupları oluşturulurken herhangi bir özel yaş grubu profili seçimi göz önünde tutulmamıştır. Oluşturulan her iki hasta grubunda da ek tıbbi patolojiler dikkate alınmadan, hasta seçimi rasgele olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce, TRUS eşliğinde rutin sistematik oniki kadran prostat biyopsisi uygulanmıştı.

Prostat kanserli hasta grubu ve BPH'lı hasta grubundaki hastalar çalışmaya alınmadan önce uygulanacak işlemler hakkında detaylı bir şekilde sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildikten sonra, bu hastaların tümünden serum örneği almak için imzalı izinleri alındı.

Çalışmaya alınan hastalar muhtemelen serum YKL 40 seviyesini ve serum PSA düzeyini etkileyebilecek 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörü, LHRH analogu, androjen reseptör blokörleri, testosteron replasmanı gibi tedavi kullanmıyorlardı.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalara, işlem sonrası sepsis riskini en aza indirmek amacıyla, işlemden önceki gece ve işlem sabahı tek doz oral 500 mg ciprofloxacın almaları önerildi. TRUS eşliğinde biyopsi Fırat üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim Dalı'nda lokal anestezi uygulanarak yapıldı.

Hastalardan alınan serum örnekleri 5 ml olacak şekilde biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüpleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj ( Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany) edilerek elde edilen serum örnekleri polipropilen ependorf tüplere konularak  $-80^{\circ}\text{C}$ ’de dondurularak çalışma gününe kadar saklandı.

Gerekli hasta sayısı tamamlandıktan sonra çalışma günü tüm serum örnekleri saklanan  $-80^{\circ}\text{C}$ ’den çıkartılıp çözüldü ve çözülen serumlar 1 den 68’e kadar numaralandırıldı. Bu maralandırılan serum örnekleri Fırat üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında serum total PSA ve serum YKL – 40 seviyelerine bakıldı.

Çalışmada serum YKL–40 düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışan microvueYKL–40 EIA Kit’i (Quidel Corporation /10165 McKellar Court San Diego, CA 92121 USA) ile Manuel ELISA yöntemi ile yıkayıcı okuyucu (Yıkayıcı –ELX, Okuyucu- ELX Biotek USA ) kullanılarak ölçüldü. Serum PSA düzeyleri ise Chemiluminescent immunometric assay yöntem Metodu ile çalışan total PSA kiti ile immulite 2000 hormon otoanalizatöründe (Simens Healthcare Diagnostics inc. Flanders, NJ, 07836 USA) çalışıldı.

Biyopsi ile alınan tüm patoloji spesmenleri Fırat üniversitesi Hastanesi patoloji Anabilim Dalın’da değerlendirildi. Prostat kanseri tanısı alan hastalarımızın 22’sine RRP operasyonu uygulandı. Bu 22 hastamızın patolojik evre olarak 20’si lokal, 2’si lokal ileri evre idi.Klinik olarak lokal ileri evre olan 3 hastaya RRP operasyonunu kabul etmediği için medikal kastrasyon tedavisi uygulandı, bu hastalar lokal ileri evre olarak kabul edildi.Klinik olarak metastatik prostat kanseri olan toplam 9 hastaya medikal kastrasyon tedavisi uygulandı. Bu hastaların 3’üne takiplerde ileri dercede infra vezikal obstrüksiyon gelişmesi nedeniyle TURP operasyonu uygulandı.

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki ilişkinin tespitinde Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi

### 3. BULGULAR

Haziran 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında TRUS eşliğinde prostat biyopsi si ile ilk kez tanı konulan ve daha önce tedavi görmemiş 34 prostat kanserli hasta ile yine TRUS eşliğinde biyopsi alınıp BPH tanısı konmuş olan 34 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilen BPH' lı hasta grubunun yaşları 38 ile 79 yaş arasında (ortalama±SD, 65,58±8,43) değişmekte idi. Bu gruptaki hastaların serum YKL-40 düzeyleri 21,539 ng/ml ile 326,387 ng/ml arasında (ortalama±SD, 137,43±82,06 ng/ml) ölçüldü. Yine bu gruptaki hastaların serum total PSA düzeyleri 0,105 ng/ml ile 35,6 ng/ml arasında (ortalama±SD, 11,52±10,75 ng/ml) ölçüldü.

Prostat kanserli hasta grubunu oluşturan hastaların yaşları 52 ile 82 yaş arasında (ortalama±SD, 66,61±7) değişmekte idi. Bu gruptaki hastaların serum YKL-40 düzeyleri 8,418 ng/ml ile 326,387 ng/ml arasında (ortalama±SD, 165,67±107,84 ng/ml) ölçüldü. Yine bu gruptaki hastaların serum total PSA düzeyleri 1,106 ng/ml ile 4334 ng/ml arasında (ortanca, min- max= 14,1\_0,11-4334ng/ml) ölçüldü.

Histolojik olarak Prostat kanseri teşhisi alan toplam 34 hastanın 22 sine RRP operasyonu uygulandı, kalan 12 hastaya ise medikal kastrasyon tedavisi uygulandı. Medikal kastrasyon tedavisi uygulanan 3 hastaya ise takiplerde şiddetli infravezikal obstrüksiyon gelişmesi nedeni ile TURP operasyonu uygulandı. Hastalar patolojik ve klinik bulgularına göre lokalize (T1a-T2b), lokal ileri(T3a-T4) ve metastatik (Tx, N+, M+) evre prostat kanseri olarak üç guruba ayrıldı.

Lokal evre alt grubundaki Prostat kanserli hasta grubunu oluşturan hastaların yaşları 54 ile 75 yaş arasında (ortalama±SD, 63,8±6,59) değişmekteydi. Bu gruptaki hastaların serum YKL-40 düzeyleri 8,418 ng/ml ile 326,387 ng/ml arasında (ortalama±SD, 126,45±92,48 ng/ml), serum total PSA düzeyleri 0,106 ng/ml ile 30,4 ng/ml arasında (ortalama±SD 11,74±8,01 ng/ml) ölçüldü. Lokal ileri evre alt grubundaki hastaların yaşları 61 ile 75 yaş arasında (ortalama±SD, 71,4±4,43) değişmekteydi. Bu gruptaki hastaların serum YKL-40 düzeyleri 94,771 ng/ml ile 326,387 ng/ml arasında (ortalama±SD, 75,11±89,71 ng/ml) ve serum total PSA düzeyleri 14,6 ng/ml ile 44,6 ng/ml arasında (ortalama±SD, 28,80±12,10 ng/ml) ölçüldü. Metastatik evre alt grubundaki hastaların yaşları 60 ile 82 yaş arasında (ortalama±SD, 70,22±6,39) değişmekteydi. Bu gruptaki hastaların serum YKL-40

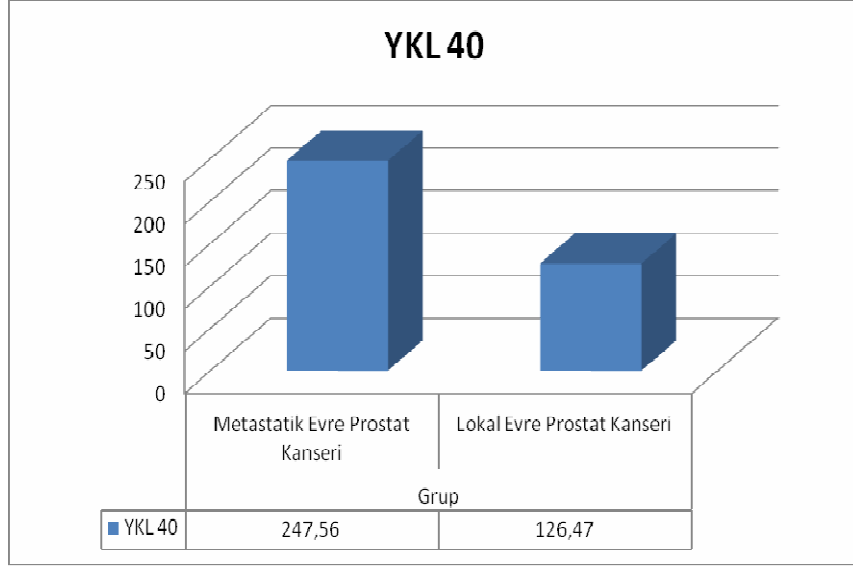
düzeyleri 61,855 ng/ml ile 326,387 ng/ml arasında (ortalama±SD, 247,57±110,39 ng/ml) ve serum total PSA düzeyleri 0,106 ng/ml ile 4334 ng/ml arasında (ortalama±SD, 314,38±388,56) ölçüldü.

Prostat kanserli hasta grubu ve bu gruba ait alt gruplar ile BPH lı gruptaki hastaların sayısı, yaş, serum total PSA ve serum YKL-40 değerleri Tablo 2 de verilmiştir.

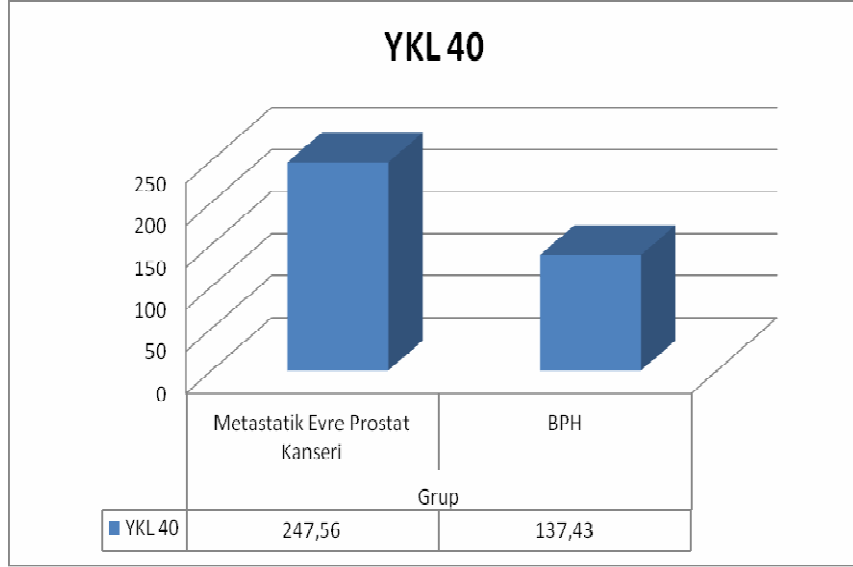
**Tablo 2.** Serum YKL-40 ve PSA değerlerinin hastalığın evrelerine göre dağılımı.

<b>Özellik</b>	<b>Lokalize (pT1a-pT2b)</b>	<b>Lokal ileri (pT3a-pT4)</b>	<b>Metastatik (pTx, N+,M+)</b>	<b>BPH</b>
Hasta Sayısı	20	5	9	34
Yaş (ortalama±SD)	63,8±6,59	71,4±4,43	70,22±6,39	65,58±8,43
PSA (ortalama±SD)	11,74±8,01	28,80±12,10	314,38±388,56	11,52±10,75
Serum YKL (ortalama±SD)	126,45±92,48	175,11±89,71	247,57±110,39	137,38±82,04

Gruplar arasında yapılan çoklu grup karşılaştırmalarında (Kruskal-Wallis testi), YKL 40 düzeyleri açısından gruplar arasında fark anlamlıydı (p=0.03). Lokal evre prostat kanserli hasta grubu ile metastatik evre prostat kanserli hasta grubunun serum YKL 40 düzeyleri açısından karşılaştırmada (Mann-Whitney U testi) metastatik evre prostat kanserli hasta grubunda yüksek YKL 40 düzeyi olacak şekilde anlamlı fark bulundu (p=0.01) (şekil 3). Yine BPH lı hasta grubu ile Metastatik evre prostat kanserli hasta grubunun YKL 40 düzeyleri açısından karşılaştırmada (Mann-Whitney U testi) metastatik evre prostat kanserli hasta grubunda yüksek serum YKL 40 düzeyi olacak şekilde anlamlı fark bulundu (p=0.02) (şekil 4).



**Şekil 3.** Metastatik evre prostat kanseri ile lokal evre prostat kanserinin YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması.



**Şekil 4.** Metastatik evre prostat kanseri ile BPH'nın YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması.

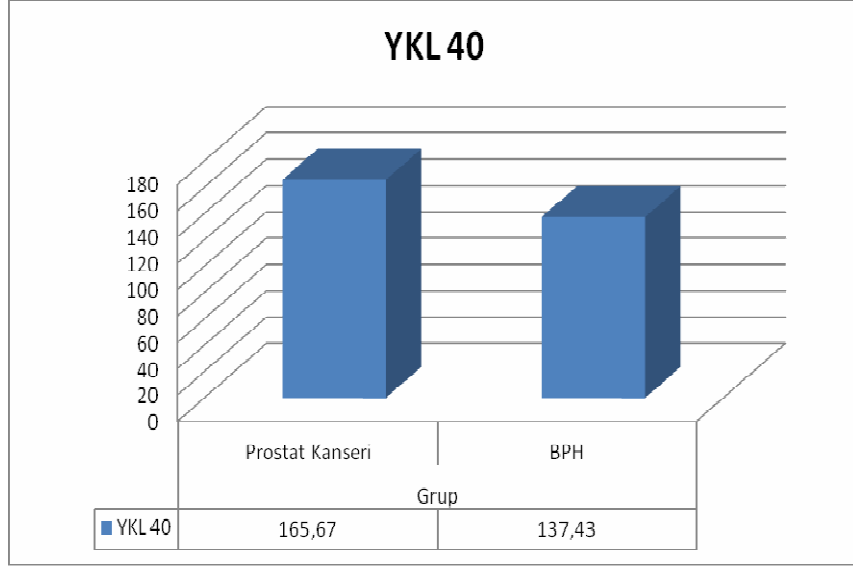
Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmada (Mann-Whitney U testi); Lokal evre prostat kanserli hasta grubu ile metastatik evre prostat kanserli hasta grubunun serum total PSA düzeyleri açısından karşılaştırmada, metastatik evre prostat kanserli

hasta grubunda yüksek serum total PSA düzeyi olacak şekilde anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Yine BPH'lı hasta grubu ile Metastatik evre prostat kanserli hasta grubunun serum total PSA düzeyleri açısından karşılaştırmada metastatik evre prostat kanserli hasta grubunda yüksek serum total PSA düzeyi olacak şekilde anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ).

Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmada (Mann-Whitney U testi); Lokal evre protat kanserli hasta grubu ile Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubunun serum YKL 40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Lokal evre protat kanserli hasta grubu ile BPH lı hasta grubunun serum YKL 40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubu ile metastatik evre prostat kanserli hasta grubunun serum YKL 40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubu ile BPH lı hasta grubunun serum YKL 40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

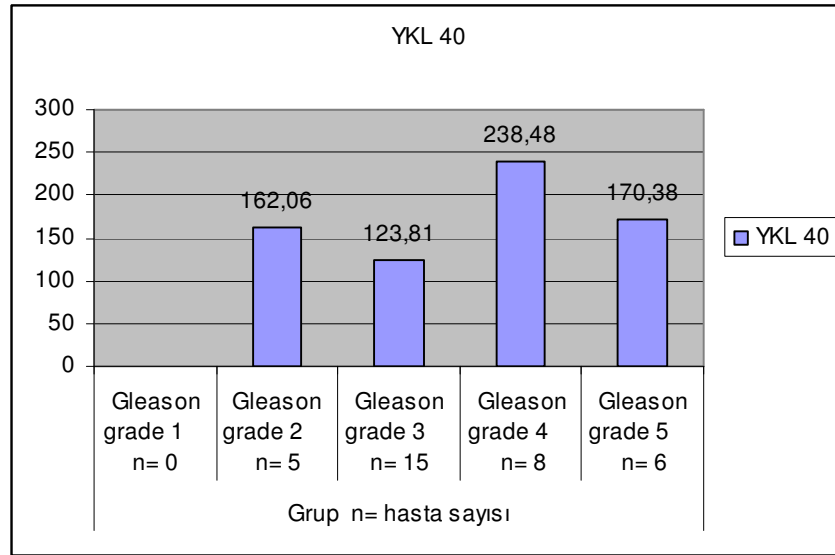
Yine bu gruplar arasında yapılan serum total PSA düzeyleri açısından ikili karşılaştırmada (Mann-Whitney U testi); Lokal evre protat kanserli hasta grubu ile Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubu arasında anlamlı farklılık vardı ( $p=0,001$ ). Lokal evre protat kanserli hasta grubu ile BPH lı hasta grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubu ile metastatik evre prostat kanserli hasta grubu arasında anlamlı farklılık vardı ( $p=0,001$ ). Lokal ileri evre prostat kanserli hasta grubu ile BPH lı hasta grubu arasında anlamlı farklılık vardı ( $p=0,003$ ).

Serum YKL-40 düzeyi prostat kanserli hastalarda, BPH'lı hastalardan kuvvetle anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0001$ ) (şekil 5). BPH lı hastalarda serum YKL-40 ortalama düzeyi  $137,38\pm 82,04$  ng/dl iken, prostat kanserli hastaların serum YKL-40 ortalama düzeyi ise  $165,67\pm 107,84$  ng/ml idi. BPH hastalarında serum PSA düzeyleri ile serum YKL-40 düzeyleri arasında korrelasyon bulunmazken ( $p=0,31$ ), prostat kanserli hastalarda serum PSA düzeyleri ile serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı korrelasyon bulunmaktaydı ( $p=0,02$ ).



**Şekil 5.** Prostat kanseri ile BPH' nin serum YKL 40 düzeylerinin karşılaştırması

Prostat kanserli hastalar Gleason grade açısından gruplara ayrıldı. Gleason grade 2 olan grupta 5 hasta, Gleason grade 3 olan grupta 15 hasta, Gleason grade 4 olan grupta 8 hasta, Gleason grade 5 olan grupta 6 hasta bulunuyordu. Gleason grade 1 olan hasta grubumuz bulunmamaktaydı. Bu gruplar arasında serum YKL 40 düzeyi açısından yapılan nonparametrik çoklu grup analizinde (Kruskal-Wallis testi) Gleason grade arttıkça gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiyordu (şekil 6).

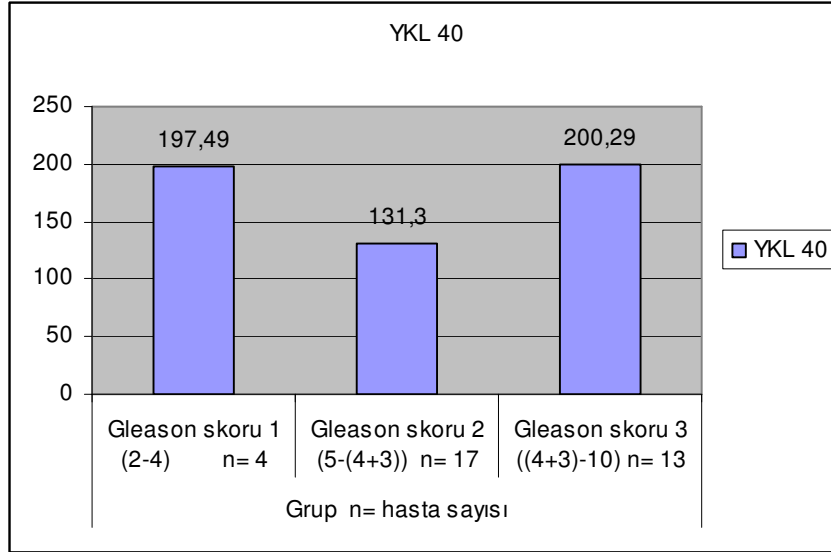


**Şekil 6.** Prostat kanserli hastaların Gleason grade grupları arasında YKL-40

düzeylerinin karşılaştırılması.

Gleason grade 2, 3, 4 ve 5 olan gruplar arasında Serum total PSA ları açısından yaptığımız nonparametrik çoklu grup analizinde (Kruskal-Wallis testi) gleason grade arttıkça gruplar arasında anlamlı farklılık gözleniyordu (p=0.09)

Prostat kanserli hasta grubu ilave olarak gleason skoru açısından 1- Düşük(2-4), 2- Orta (5 – (3+4)) ve 3- yüksek ((4+3) – 10) olarak 3 gruba ayrıldı. 34 prostat kanserli hastanın 4'ü düşük gleason skor grubunda, 17' si orta gleason skor grubunda, 13'ü yüksek gleason skor grubundaydı. Bu gruplar arasında serum YKL 40 düzeyi açısından yapılan nonparametrik çoklu grup analizinde (Kruskal-Wallis testi) Gleason skoru arttıkça Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiyordu (Şekil 7).



**Şekil 7.** Prostat kanserli hastaların Gleason skoru grupları arasında YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması.

Gleason skoru 1, 2 ve 3 olan Gruplar arasında serum total PSA düzeyi açısından yaptığımız nonparametrik çoklu grup analizinde (Kruskal-Wallis testi) Gleason skoru arttıkça gruplar arasında anlamlı farklılık gözleniyordu (p=0.006).

#### 4. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde cilt kanserinden sonra en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanserdir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2006 yılında 234.460 yeni prostat kanseri olgusu ve 27.350 kansere bağlı ölüm tahmin edilmektedir (71). Amerikan toplumu verilerine göre 40 yaşındaki 1.000 erkekte 164'ü hayatının geri kalan bölümünde prostat kanseri tanısı alma riskine sahiptir. Yine bu 1.000 erkekte 34'ü de prostat kanseri nedeniyle ölme riskine sahiptir. 1.000 erkeğin 34'ünün prostat kanserinden ölmesi prostat kanserinin önemli mortalite nedeni olduğunun göstergesidir. Sonuç olarak prostat kanserinin önemli bir sağlık sorunu olduğu şüphesizdir.

Prostat kanserinin tanısı prostat biyopsisi ile konulur. Fakat biyopsinin her hastaya yapılması maliyeti ve morbiditeyi artıracaktır. Bu nedenle biyopsi yapılması gereken hastaları belirlemek için Parmakla rektal muayene (RRM), PSA ve transrektal ultrasonoğrafi (TRUS) kullanılmaktadır. İdeal prostat kanseri tanısı için kullanılacak test sadece klinik olarak önemli, morbidite ve mortalite nedeni olabilecek kanseri yakalayabilmelidir. Günümüzde mevcut yöntemler bu potansiyele sahip değildir.

PRM organa sınırlı prostat kanserini yakalamada tek başına yetersiz kalmaktadır (72). PRM'ye kıyasla PSA ile daha fazla prostat kanseri yakalanabilmektedir. PRM ve PSA birlikte kullanıldığında ise tek başına PSA kullanımına göre daha fazla kanser yakalayabilmektedir. Eğer PRM, PSA ve TRUS'un üçü de anormal ise, prostat kanseri yakalama oranı artmaktadır. PSA >4 ng/ml ise PRM sonucuna bakılmaksızın biyopsi yapılmaktadır. PSA <4 ng/ml değerlerde kaçırılan kanserlerin yarısı önemli kanserlerdir (73).

PSA'nın yaygın kullanıma girmesinden sonra prostat kanseri insidansında artış olması, PSA'nın ekonomik açıdan ucuz olması, PSA kullanımını artırmıştır. Fakat PSA'nın kullanımı yeni sorunları ortaya çıkarmıştır. PSA'nın tanısal değeri ve hastalığa özgü mortalitede azalma arasındaki ilişkili cevap aranılan sorunlardır. PSA >4 ng/ml nedeniyle yapılan biyopsilerde PSA arttıkça kanser çıkma olasılığı artmaktadır (74, 76). PSA'daki artışla birlikte organa sınırlı tümör saptanması oranında azalır. PSA değerleri 0-4 ng/ml, 4,1-9,9 ng/ml, 10-19,9 ng/ml, ve >20 ng/ml olarak alındığında, her aralık için organa sınırlı kanser oranı sırasıyla %88, %78,

%52, %27'dir.

Prostat kanseri dışında prostatit, BPH gibi benign patolojiler de PSA yüksekliğine neden olduğu için, özellikle PSA'nın 4-10 ng/ml olduğu aralıkta pozitif öngörü değeri düşmektedir (74, 77). Bu PSA aralığında PRM de normal olduğunda, biyopsinin pozitif öngörü değeri %12-32'dir. Prostat kanseri tanısı konulanlara radikal prostektomi yapıldığında da hastaların % 62'sinde tümör organa sınırlıdır (78). Radikal prostektomi yapılan hastalardan ameliyat öncesi PSA değeri 2-22 ng/ml olan hastalar incelemeye alınmış, PSA 2-9 ng/ml değerlerde kanser hacmi, derecesi ve yerleşim yerinin ilişkili olmadığı ve bu PSA aralığındaki yükselmenin asıl nedeninin BPH olduğu ileri sürülmüştür (79).

PSA < 4 ng/ml olduğunda da Gleason skoru ve tümör hacmi yüksek önemli kanser saptanabilir. Prostat kanseri küçük hacimde yakalandığında cerrahi kür şansı daha yüksek olmaktadır. Fakat PSA alt limitini 2 ng/ml'ye çekmek gereksiz biyopsi sayısını artıracaktır.

PSA düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle ideal bir tanı testi olmaktan uzaktır. Bunlardan dolayı prostat kanserinin tanısını da yardımcı testlerin arayışı devam etmektedir.

Biz bu çalışmamızda fibroblast ve kondrositler için bir growth factor olan IGF-1'le sinerjistik bir fonksiyon gösteren YKL-40'ın Prostat kanserinin tanı ve evrelendirmedeki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Human Glykoprotein 39 (YKL-40), insan osteosarkom hücre dizini olan MG63 tarafından sentezlenen 40 kDa ağırlığında bir protein olarak izole edilmiştir. YKL-40 geni birinci kromozom üzerinde lokalizedir. Yapısal olarak memeli chitinaz-like- protein (CIP) lere benzer, ancak karakteristik enzimatik aktivite göstermez (80). Artmış serum YKL-40 düzeyleri bakteriyel sepsis, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları, siroz ve kanserle ilişkilendirilmiştir (81,82). Serum YKL-40 düzeyinin çok farklı kanser çeşitleriyle ilişkilendirilmiş olması, onun kanserleşme ve invazyon süreçlerinde rolleri olabileceğini göstermektedir. İmmunohistokimyasal çalışmalar YKL-40'ın immunoreaktivitesinin sitoplazmik olduğunu göstermiştir. Kanser hücrelerinin yanı sıra, makrofajlar ve nötrofillerin de YKL-40 salgıladıkları bilinmektedir. YKL-40 proteininin malign hücre differansiasyon ve proliferasyonunda, apoptozisin engellenmesinde, neovaskülarite

artışında ve extrasellüler matrix'in yeniden formasyonunda rol oynayabileceği varsayılabilir. Kanser oluşumu ve invazyonu, kanserle çevresini kaplayan dokular arasında etkileşimi gerektirir. Kanseri çevreleyen stromal doku, enflamasyon veya yara iyileşme sürecinde gelişen granülasyon dokusuna benzer özellikler gösterir. Bu granülasyon dokusunda bulunan tümör assosiye makrofajlar ve lökositler büyüme faktörleri, neovaskülarite faktörleri, sitokinler ve metalloproteinazlar gibi doku yıkım enzimleri sentezlerler. Serum YKL-40 artışının bütün bu aktiviteler üzerine etkileri olabilir.

Serum YKL-40 düzey artışının kanser invazyonuyla ilişki makenizması henüz ayrıntılı olarak bilinmemektedir (6). Ancak serum YKL-40 düzey artışının kanser hastalığının progresyonuyla ilintili olma ihtimali varsayılmaktadır. Reckelies ve ark (4) yaptıkları bir çalışmada YKL-40'ın fibroblast ve kondrositler için bir growth factor olduğunu, IGF-1'le sinerjistik bir fonksiyon ortaya koyduğunu bildirmişlerdir. Diğer araştırmacıların ise yaptıkları çalışmalarda fibroblastlarda serum YKL-40 artışının MAP kinaz ve PI-3K sinyal iletim yollarını kullanarak mitojenik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir.(4, 83). Böylece serum YKL-40 hücreyel yaşam faktörü olarak kanserleşmede rol aldığı varsayılabilir.

Kanser türüne bağlı olarak YKL-40'ın kanser hücreleri yanı sıra makrofaj gibi destek hücreleri tarafından da salgılandığı biliniyor. Bu destek hücrelerinin kanser hücreleri tarafından YKL-40 salgılamak üzere uyarılabilecekleri varsayılıyor. Böylece tümör dukusu yapılanmasının şekillendiği tahmin ediliyor (84).

Kanser hastalığının ilk teşhis aşamasında serum YKL-40 düzey yüksekliği, adenokanser (85), squamöz kanser (86), glioblastoma (87), akut myeloblastik lösemi gibi farklı türden kanserli hastalarda kısa yaşam süresi için bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. İlave olarak, kolorektal kanser ve evre I-II melanom (88) nedeniyle opere edilen hastaların postoperatif takiplerinde serum YKL-40 düzeyi ile hastalısız sağkalm ve genel sağkalm arasında anlamlı ilişki olduğu ve serum YKL-40'ın klinik ve histopatolojik parametrelerden bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildiriliyor (87, 88). Yine glioma nedeniyle ameliyat edilen hastaların postoperatif takiplerinde hastalık nüks'ü olanlarda YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu bildiriliyor (89).

Kucur ve ark. (6) primer prostat kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyini ölçtükleri bir çalışmada serum YKL-40 düzeyinin gleason skoru grupları arasında arttığını ve radikal prostatektomi sonrasında azaldığını ancak yine de normalden yüksek kaldığını bildirmişlerdir. Radikal prostatektomi sonrasında serum YKL-40 düzeylerinin normale gelmemesi, ameliyatla birlikte tümör yükünün kalmadığı varsayıldığında, YKL-40 sentezinin sadece tümör hücreleriyle sınırlı olmadığını gösteriyor olabilir.

Brasso ve ark. (90) ise metastatik prostat kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyini ölçtükleri bir çalışmada sağlıklı kontrollerin değerleriyle karşılaştırmışlar, Prostat kanserli hastaların % 43 ünde serum YKL-40 düzey artışını bildirmişlerdir. Metastatik prostat kanseri teşhisinde serum YKL-40 düzey artışının kısa yaşam beklentisi açısından bağımsız bir prognostik parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. Serum YKL-40 düzey artışının bu prognostik öneminin daha önceki araştırmacılar tarafından primer ve rekürren meme, kolorektal, over, renal hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserleri içinde gösterildiği bildirilmiştir (91- 96).

Johansen ve ark. (84) metastatik prostat kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalara 6 ay süre ile total androjen blokajı veya parenteral östrojen tedavisi uyguladıklarını ve serum YKL-40 düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Öte yandan metastatik ve anti-androjen tedavisi alan hastalarda diğer parametreler yanı sıra serum YKL-40 düzeyinin tekrardan yükselmeye başlamasının, takip eden yedi ay içerisinde ölümün habercisi olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmamızda primer prostat kanseri tanısı alan hastalar ve histolojik olarak BPH tanısı alan hastalarda serum YKL-40 ve PSA düzeylerini ölçtük ve tümör ve hastaların özellikleriyle karşılaştırdık. Serum YKL-40 düzeyi ilk kez prostat kanseri tanısı alan hastalarda, histolojik BPH tanısı alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0001$ ). Serum YKL-40 düzeyinin prostat kanserli hastalarda, BPH tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu Kucur ve ark. (6) nın çalışmasında da bildirilmiştir. Kucur ve ark. (6) nın serum YKL-40 düzeyleri ile oluşturdukları Gleason skoru guruplarını düşük (2-4), orta (5-7) ve yüksek (8-10)) olarak gruplandırdıkları çalışmada, grupları kendi aralarında karşılaştırmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda

ise serum YKL-40 düzeyleri ile oluşturulan düşük (2 – 4), orta (5 – (3+4)) ve yüksek ((4+3) – 10) Gleason skoru grupları arasında anlamlı farklılık olduğunu bulamadık. Bu anlamsız farklılığın nedeni Gleason skoru gruplarındaki hastaların YKL-40 düzeyini etkileyebilecek ek bir patolojinin araştırılmaması olabilir. Öte yandan, bu gruplar arasında serum PSA düzeyi açısından kuvvetli farklılıklar olduğunu tesbit ettik. Prostat kanserli hastalarımızı gleason grade'ine göre; gleason grade 1, gleason grade 2, gleason grade 3, gleason grade 4 ve gleason grade 5 olarak gruplara ayırdık gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık göremedik. Bu anlamsız farklılığın nedeni Gleason grade gruplarındaki hastaların YKL-40 düzeyini etkileyebilecek ek bir patolojinin araştırılmaması olabilir.

Bu çalışmamızda ilk kez prostat kanseri tanısı alan hastaları patolojik ve klinik bulgularına göre lokalize (T1a-T2b), lokal ileri (T3a-T4) ve metastatik (Tx, N+, M+) evre prostat kanseri olarak gruplara ayırdık, YKL-40 düzeyleri açısından çoklu grup analizi yaptık ve anlamlı farklılık olduğunu belirledik ( $p=0.02$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarımızda ve bu grupların BPH tanısı alan hastalarla karşılaştırdığımızda ise BPH hastalarıyla lokalize ve lokal ileri prostat kanserleri arasında anlamlı farklılık bulunmaz iken, BPH hastalarıyla metastatik hastalar arasında serum YKL-40 düzeyi açısından oldukça kuvvetli fark olduğunu tesbit ettik ( $p=0.01$ ). Yine lokalize ve metastatik hastalık grupları arasında fark anlamlıydı ( $p=0.03$ ).

Bulgularımız artmış serum YKL-40 düzeyinin Prostat kanserinde, ilerlemiş hastalığın belirteci olmaya aday olduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda ileri evre farklı türdeki kanserlerde anlamlı serum YKL-40 artışları bildirilmişti. Bizim sonuçlarımızın en önemli yetersizliği hasta sayılarımızın sınırlı olmasıdır.

Artmış serum YKL-40 düzeyinin prostat kanserli hastaların teşhis, evre tayini ve prognozu değerlendirmede önemini ortaya koymak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38:99-166.
2. Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. *Campbell Uroloji* 8. Baskı. Anafarta MK, Yaman MÖ (Çeviren) s.3055-3064, İstanbul, Güneş Kitap Evleri, 2005.
3. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE., Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150:85-89.
4. Reckelies AD, Chantal W, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39(HC-gp 39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase-and protein kinase B-mediated signaling pathways. *Biochem J* 2002; 365:119-126.
5. Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ. Gp 38k, a protein synthesized by vasküler smooth muscle cells stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Cell Res* 1999; 250:168-173.
6. Kucur M, Isman FK, Balci C, Onal B, Hacibekiroglu M, Ozkan F, Ozkan A. Serum YKL-40 levels and chitotriosidase activity as biomarkers in primary prostate potential cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Oncol* 2008; 26:47-52.
7. Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (editör). *İnsan Embriyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 303-348.
8. Sadler T.W. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Başaklar C. (çeviren). 6.Baskı, Ankara: Palme, 1993:246-282.
9. McNeal JE. The Zonal Anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2:35-49.
10. Chan JM, Jou RM and Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United states. *J Urol* 2004; 172:13-17.
11. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları(1995-96). *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2-9.
12. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP. The fall in incidence of prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 77:1342-1348.
13. Carter BS, Bova S, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinical features. *J Urol* 1993; 150:797 - 802.
14. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5 alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339:887-889.

15. Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell Uroloji 8. Baski. Anafarta MK, Yaman MÖ (Çeviren) s.3003-3024, İstanbul, Güneş Kitap Evleri, 2005.
16. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9:559-566.
17. DiMascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274: 532-538.
18. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997; 28:30-35.
19. Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:34-49.
20. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017-1024.
21. Gann PH. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1997; 8:117-120
22. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037-2042.
23. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1506-1509.
24. Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, Magklara A, Obiezu CV. The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:54-60.
25. Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, Kelly CA, Hortopan S, Chan DW, et al. Clearance rate of serum- free and totalPSA following radical prostatectomy. *Prostate Suppl* 1996; 7:35-39.
26. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267:2227-2228.
27. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47:511-516.

28. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Staner E, Oesterling. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *J Urol Clin North Am* 1993; 20:627-636.
29. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1154.
30. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of Plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273:289-294.
31. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037-2042.
32. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (Stages T1a and T1b) and on needle biopsy (Stage T1c). *J Urol* 1994; 152:1721-1729.
33. Carter HB. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 2000; 55:796-799.
34. 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* 1997; 277:1452-1455.
35. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004; 22: 330-336.
36. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 158:1618-1619.
37. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobsen DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335:304-310.
38. Sterbis JR, Connelly RR, Sun L, Rockville, Moul JW. Age and race-based PSA reference ranges to detect curable prostate cancer, Washington, DC, AUA Congress, 2004.635-636.
39. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease, *Urology*. 1999; 53:126-130.

40. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. Range in male volunteers. *J Urol* 1996; 155:1977-1980.
41. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-2220.
42. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152:1163-1167.
43. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Palvik WN, Cooper P, Migliore JP. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996;155:1655-1657.
44. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, Walsh PC, Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; 45:591-596.
45. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectalexamination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-1290.
46. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, Mc Mahon DJ, Cooner WH. Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147:817-821.
47. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: Means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:815-816.
48. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC et al. Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20:653-663.
49. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, P eloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostatespecific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 43:44-52.
50. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED. The influence of prostate size o cancer detection. *Urology* 1995; 46:831-836
51. Cooner WH. Editorial Prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:103-134.
52. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with  $\alpha$ -1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994; 344:1594-1598.

53. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterization. *J Urol* 1997; 157:2166-2170.
54. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:100-105.
55. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: A prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000; 55:372-376.
56. Pannek J, Marks LS, Pearson JD, Rittenhouse HG, Chan DW, Shery ED, et al. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159:449-453.
57. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, J. Goldblatt, C. Smith, M. K. Schwartz, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:1476-1480.
58. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R. 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: 1817-1823.
59. Lee F, Torp-Pederson ST, Mc Leary RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16:663-673.
60. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1008-1010.
61. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152:1520-1525.
62. Hodge KK, McNeal SE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989; 142:66-70.
63. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163:163-167.
64. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136:1228-1230.

65. PartinAW, Mangold LA, LammDM, Walsh PC, EpsteinJI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms(Partin tables)fort he new millennium. *Urology* 2001; 58:843-848.
66. Page DL.Genitourinary sistem prostate.Greene FL, Page DL, Flaming FD, Firtz AG (editors). *AJCC cancer staging manuel*. Sixth edition, Chicago. Springer 2002:309-316.
67. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrama P, Coast J, Matos-Ferreira A, et al. Using the to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-BPH study. *International Continence Society - Benign Prostatic Hyperplasia. Br J Urol* 1997; 80:712-721.
68. Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E, et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the International Prostate Symptom Score. *Int Urol* 1997; 4:40-46.
69. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; 15:33-50.
70. Voller MC, Schalken JA. Molecular genetics of benign prostatic hyperplasia. Kirby R, McConnel J, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P (editors). Second edition. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford Isis Medical Media 1996; 109-113.
71. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;;56:106-30.
72. Chodak GW, Keler P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989; 141:1136-1138.
73. Schröder FH, van der Cruijssen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. 2000; 163:806-812.
74. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151:1283-1290.
75. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324:1156-1161.
76. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992; 147:841-845.

77. Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999; 38:296-302.
78. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997; 277:1445-1451.
79. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol* 2002;167:103-111.
80. Tanwar MK, Gilbert MR, Holland hC. Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. *Cancer Res* 2002; 62:4364-4368
81. Johansen JS, Brasso K, Iversen P, Teisner B, Garnero P, Price PA, Christensen IJ. Changes of biochemical markers of bone turnover and YKL-40 following hormonal treatment for metastatic prostate cancer are related to survival. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3244-3249.
82. Johansen JS, Jensen SV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:194-202.
83. Bergmann OJ, Johansen JS, Klausen TW, Mylin AK, Kristensen JS, Kjeldsen E, Johnsen HE. High serum concentration of YKL-40 is associated with short survival in patients with acute myeloid leukemia. *Clin cancer Res* 2005; 11:8644-8652.
84. Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sorensen S, Nielsen HJ. High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival. *Cancer* 2002; 95:267-274.
85. Schmidt H, Johansen JS, Sjoegren P, Christensen IJ, Sorensen BS, Fode K, et al. Serum YKL-40 predicts relapse-free and overall survival in patients with American joint committee on cancer stage I and II melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:798-804.
86. Hormiga A, Gu B, Karimi S, Riedel E, Panageas KS, Edgar MA, et al. YKL-40 and matrix metalloproteinase-9 as potential serum biomarkers for patients with high-grade gliomas. *Clin cancer Res* 2006; 12:5698-5704.

87. K Brasso, IJ Christensen, J Johansen, B Teisner, P Garnero, PA. Price, P Iversen. Prognostic Value of PINP, Bone alkaline Phosphatase, CTXI, and YKL-40 in Patients With Metastatic Prostate Carcinoma. *The prostate* 2006; 66:503-513.
88. Johansen JS, Christensen IJ, Riishro R, Greenall M, Han C, Price PA, et al. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80:15-21.
89. Jensen BV, Johansen JS, Price PA. High levels of serum HFR-2/ neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:501 -512.
90. Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Serensen S, Nielsen HJ. Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:1494-1499.
91. Hogdall EVS, Johansen JS, Kjaer SK, Price PA, Christensen L, Blaakaer J, et al. High plasma YKL-40 level in patients with ovarian cancer stage III is related to shorter survival. *Oncol Rep* 2003; 10:1535-1538.
92. Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, Fleischer M, Kauff N, Hensley ML, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J Clin Oncol* 2004; 22:3330-3339.
93. Johansen JS, Drivsholm L, Price PA, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death Lung. *Cancer* 2004; 46:333-340.
94. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992; 7:501-512.
95. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006; 55:221-227.
96. De Ceuninck F, Gauffillier S, Bonnaud A, Sabatini M, Lesur C, Pastoureau P. YKL-40 (cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285:926-931.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1974 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlköğretimimi Diyarbakır Beş Nisan İlkokulu, Orta Öğretimimi Tatvan Atatürk Lisesi, Lise öğretimimi Malatya Sümer Lisesinde tamamladım. Yüksek öğretimimi 2000 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamlayarak Tıp Doktoru ünvanı aldım. 03 Ağustos 2005'de Fırat Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim.