



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

**PROSTAT KANSERİ ŞÜPHESİ İLE TRANS REKTAL
PROSTAT BİYOPSİSİ UYGULANAN HASTALARDA
PLAZMA SİYALİK ASİT SEVİYESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. KADİR YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR–2013



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

**PROSTAT KANSERİ ŞÜPHESİ İLE TRANS REKTAL
PROSTAT BİYOPSİSİ UYGULANAN HASTALARDA
PLAZMA SİYALİK ASİT SEVİYESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. KADİR YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. YAŞAR BOZKURT**

DİYARBAKIR-2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Prostat Anatomisi	3
2.2 Prostatın vasküler dolaşımı	4
2.2.1 Arterleri	4
2.2.2 Venöz drenajı	4
2.2.3 Lenfatik drenajı	4
2.3 Sinirleri	4
2.4 Prostatın zonal anatomisi	5
2.4.1. Santral zon	6
2.4.2. Transizyonel Zon	6
2.4.3. Periferik Zon	6
2.4.4. Anterior Fibromüsküler Stroma	6
2.4.5 Preprostatik Sfinkter	6
2.5. Prostat Histolojisi	7
2.6. Prostat Embriyolojisi	8
2.7. Prostat kanseri	9
2.7.1 Tanı	9
2.7.1.1 Dijital Rektal Muayene (DRM)	9
2.7.1.2 Prostat spesifik antijen (PSA)	10
2.7.1.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS)	11
2.7.2. Prostat kanserinde biyopsi	12
2.7.2.1. Biyopsi tekniği	13
2.7.2.2. Prostat biyopsi komplikasyonları	14
2.7.3. Prostat biyopsi patolojisi	15

2.7.3.1. Prostat adenokarsinomu.....	16
2.8.3.2. Atipik küçük asiner proliferasyon.....	18
2.8.3.3. Prekanseroz Lezyonlar.....	19
2.8.4. Prostatit.....	20
2.8. Siyalik asit.....	21
2.9. Lektinler.....	23
2.9.1 Siyalik asite bağlanan lektinlerden bazıları.....	24
3. Gereç ve Yöntem	25
3.1 Etik kurul onayı.....	25
3.2 Aydınlatılmış onam.....	25
3.3 Hasta grupları ve hasta seçimi.....	27
3.3.1 Çalışmaya alınma kriterleri.....	27
3.3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	27
3.4 Biyopsi işlemi.....	28
3.5 Patolojik değerlendirme.....	28
3.6 Siyalik asit için lektin tabanlı ELISA yöntemi.....	29
3.7 İstatistiksel değerlendirme.....	29
4. Bulgular	30
5. Tartışma.....	42
6. Sonuçlar	49
7. Kaynaklar	51

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca benden bilgi birikimlerini esirgemeyen ve eğitimime büyük katkıda bulunan tez hocam ve Anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr.Yaşar BOZKURT'a, ve kliniğimiz öğretim üyeleri sayın hocalarım değerli ağabeylerim, Doç.Dr. Abdullah GEDİK'e, Doç.Dr. Ahmet Ali SANCAKTUTAR'a, Doç.Dr. Necmettin PENBEGÜL'e, Doç.Dr. Haluk SÖYLEMEZ'e, Doç.Dr. Murat ATAR'a, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Nuri BODAKCI'ya, Yrd.Doç.Dr. Namık Kemal HATİPOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr. Mansur DAĞGÜLLİ'ne sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini bilgi ve tecrübesini esirgemeyen tezin immunolojik aşamalarında büyük bir özveri ve titizlikle çalışan Üniversitemiz immunoloji anabilim dalı başkanı sayın Yrd.Doç.Dr. Savaş KAYA'ya

Tezimin patolojik değerlendirme aşamasında tüm değerlendirmeleri 2 defa yaparak tezin özgünlüğüne büyük katkı sağlayan patoloji anabilim dalı öğretim üyesi sayın Doç.Dr. Uğur FIRAT'a

Tezimin hazırlamasında yardımını esirgemeyen değerli ağabeyim Yrd.Doç.Dr.Can Ayhan KAYA'ya

Değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Onur YILDIRIM'a Dr. Bayram KOLCU'ya, Dr.Nurettin ÇELİK'e, Dr. Süleyman ÇAKMAKÇI'ya, Dr. Cem ALAN'a, Dr. Salih KÖSE'ye

Tezin veri işlenmesi aşamasında desteğini hiç esirgemeyen taş kırma sekreterimiz sayın Ruken GÜNDÜZ'e , tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayır duasını eksik etmeyen sevgili anne ve babama,

Desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr.Dt.Tuba TALO YILDIRIM'a,

Ve neşe kaynağım, biricik oğlum sevgili Hamza'ya..

minnettar olduğumu söyler teşekkür ederim..

Dr. Kadir YILDIRIM

ÖZET

Prostat kanseri şüphesi ile trans rektal prostat biyopsisi uygulanan hastalarda plazma siyalik asit seviyesinin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı prostat kanseri şüphesi ile trans rektal prostat biyopsisi uygulanan hastalarda plazma siyalik asit seviyesini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvurup; prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve/veya anormal rektal muayene bulgusu tespit edilen 143 erkek hasta dahil edildi. Hastalardan prostat biyopsisi öncesi PSA ve siyalik asit ölçümü için tam kan alındı. Siyalik asit ölçüm yöntemi olarak lektin tabanlı **enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)** yöntemi kullanıldı. Hastalar patoloji sonuçlarına göre adenokanser, penign prostat hiperplazisi (BPH) ve diğer patolojiler olmak üzere (prostatik intraepitelial neoplazi (PIN), atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP)) 3 gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 65,3 yıl idi ve ortalama total PSA değeri 18,4 ng/ml idi. Yapılan parmakla rektal muayenede; 35 hastada şüpheli rektal muayene bulgusu tespit edildi. Patolojisi adenokanser gelen hastaların ortalama plazma siyalik asit düzeyi $112,7 \pm 81,4$ iken, patolojisi BPH gelen hastaların ortalama plazma siyalik asit düzeyi ise $60,5 \pm 24$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p= 0,009$). Patolojik sonucu adenokanser gelenler ile ASAP ve PIN gelenler arasında plazma siyalik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,6$). Siyalik asit, tPSA, vucut kitle indeksi (BMI), anormal rektal muayene bulgusu, yaş ve Gleason skoru arasında korelasyon yoktu.

Sonuç: Plazma siyalik asit seviyesi, prostat adenokarsinomu ve ilişkili premalign patolojileri öngörmede muhtemel bir parametre olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda daha geniş hasta serilerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler; Prostat, kanser, siyalik asit, prostat spesifik antijen, biyopsi

Summary

The Evaluation Of Plasma Sialic Acid Levels Of The Patients Whose Trans Rectal Prostate Biopsies Were Performed With The Suspect Of Prostate Cancer

Aim:The aim of this study is to evaluate the plasma sialic acid levels of the patients whose transrectal prostate biopsies were performed with the suspect of prostate cancer.

Materials and method: A number of 143 patients were included to the study who applied to Dicle University Medicine Faculty Urology Policlinics, with high prostate specific antigen(PSA) levels or normal/anormal rectal examination results between January 2012-February 2013. Before the biopsy application, total bloods were collected from the patients to determine the levels of PSA and sialic acid. Lectin base enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to determine the sialic acid levels. The patients were divided into 3 groups; adenocancer, benign prostatic hyperplasia (BPH), and other pathologies (prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), atypical small acinar proliferation (ASAP)).

Results:The mean age of the patients was determined as 65,3 years and the mean PSA level was 18,4 ng/ml. By the rectal examination; suspicious results were found in 35 patients. The mean sialic acid levels were 112,7 among pathologically adenocancer diagnosed patients, and 60,5 among BPH patients. There were statistically significant differences among these groups ($p=0,09$). There were no statistically significant differences between adenocancer, ASAP and PIN groups in the case of sialic acid ($p=0,6$). There was no correlation detected between sialic acid, tPSA, body mass index (BMI), anormal rectal examination results, age and Gleason score.

Conclusion:Plasma sialic acid levels is likely to be used to predict prostate carcinoma and premalign pathologies. But we need more studies with wide patient series to support this conclusion.

Key words; prostate, cancer, sialic acid, prostate specific antigen, biopsy

KISALTMALAR

ARK.	=	ARKADAŞLARI
ASAP	=	ATİPİK KÜÇÜK ASİNER PROLİFERASYON
BMI	=	VUCUT KİTLE İNEKSİ
BPH	=	BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ
BSA	=	BOVINE SERUM ALBUMIN
DHT	=	DİHİDROTESTOSTERON
DRM	=	DİJİTAL REKTAL MUAYENE
ELISA	=	ENZYME-LİNKED IMMUNOSORBENT ASSAY
F-6-P	=	FRUKTOZ-6-FOSFAT
HK-3	=	İNSAN KALLİKREİN AİLESİ
HPIN	=	HİGH GRADE PİN
LFA	=	LİMAX FLAVUS AGGLUTİNİN
LFA-HRP	=	LİMAX FLAVUS AGGLUTİNİN- HORSE RADISH PEROXIDASE
HPIN	=	HİGH GRADE PİN
MAA	=	MAACKİA AMURENSİS AGLUTİNİN
NANA	=	N-ASETİL NÖRAMİNİK ASİT
NEU	=	NÖRAMİNİK ASİT
NG/ML	=	NANOGRAM / MİLİLİTRE
SNA	=	SAMBUCUS NİGRA AGLUTİNİN
PAF	=	PROSTATİK ASİT FOSFATAZ
PBS	=	PHOSPHATE BUFFERED SALINE
Pca	=	PROSTAT KANSERİ
PCPTP	=	PROSTATE CANCER PREVENTİON TRİAL
PIN	=	PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ
PSA	=	PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN
tPSA	=	TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN,
fPSA	=	FRE PROSTAT SPESİFİK
TRUS	=	TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ
WHO	=	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde görülen en önemli sağlık problemlerindendir. İnsidans ve mortalite oranları ırk, yaşam tarzı, diyet alışkanlığı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi gibi nedenlerden dolayı farklı etnik popülasyonlarda farklılık göstermektedir. Avrupa'da 1000 erkeğin 214'ünde görülme insidansı ile akciğer ve kolorektal neoplazmları geride bırakarak en sık gözlenen solid neoplazm olmuştur.(1) Ayrıca prostat kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır.(2) Prostat kanseri genç nüfustan ziyade yaşlı nüfusu etkiler. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfus oranının büyüklüğü nedeni ile gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha büyük bir sağlık problemidir.(3) Ülkemizde prostat kanseri insidansı ile ilgili yapılmış geniş bir epidemiyolojik çalışma olmasa da 2006 yılı İzmir ilinde görülen maligniteler arasında 100.000 de 41,6'lık oranla en sık görülen 2. malignite olmuştur.(4)

Tanıda kullanılan ana yöntemler dijital rektal muayene (DRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) dur. Hastalığın kesin tanısı ve adenokarsinomun verifikasyonu biyopsi materyalinin patolojik incelemesi ile konulur.(5)

PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile PCa teşhisinde çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA'nın prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi, sonuçta klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıkların aşırı tedavi almasına yol açmıştır. PSA'nın klinik kullanıma girmesinden önce %20'lerde olan tanı anında organa sınırlı olan hastalık yüzdesi PSA'dan sonra %70-80'lere çıkmıştır.(6) Bununla birlikte prostat kanserinin PSA'nın her değerinde görülebileceği unutulmamalıdır.

Prostat kanseri açısından güvenilir bir eşik PSA değerinin olmadığına anlaşılması ile PSA'nın duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak için çeşitli yöntemler tariflenmiştir.

Siyalik asitler, hücre membranı ve plazmada, diğer hücre bölgelerinde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin önemli bileşenlerinden olan, aynı zamanda ketozlar sınıfında yer alan dokuz karbonlu nöraminik asitin asetillenmiş ve glikozillenmiş türevleridir. Akciğer, mide, baş boyun, prostat kanseri gibi malignitelerde siyalik asit seviyesinin anlamlı ölçüde yükseldiği ile ilgili literatürde çokça veri vardır. (7-10)

Prostat kanseri ve siyalik asit ile ilgili çalışmalarda siyalik asit seviyesinin kanserli olgularda yüksek olduğunun bilinmesi ile beraber PSA sonrası dönemde bu çalışmalar giderek azalmıştır. Günümüzde PSA'nın çok düşük değerlerinde dahi PCa olabileceğinin anlaşılması ile araştırmacılar yeniden farklı parametreler üzerine yoğunlaşmaya başladılar.

Bu çalışmada amacımız, plazma siyalik asit seviyesinin prostat adenokarsinomu ve ilişkili premalign patolojileri öngörmede muhtemel bir parametre olup olmadığını değerlendirmektir.

Bu çalışma, literatürü taradığımızda, siyalik asit seviyesinin prostat biyopsisi sonuçlarına göre tüm patolojik alt gruplar arasında çalışıldığı ve ELISA yöntemi kullanılarak siyalik asit seviyesinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi

Prostat bezi; pelvis minorda, mesanenin hemen alt tarafında, diafragma ürogenitalenin üstünde ve ampulla rektinin önünde bulunan fibromusküler doku içerisine yerleşmiş glandüler yapılardan oluşan, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde yaklaşık 20 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş koni olarak tarif edilir.(11) Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın facies anterior, facies posterior ve facies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Anterior yüzey apeksten tabana kadar uzanır. Bu yüzey ile simfizis pubis arasında yaklaşık 2 cm'lik mesafe vardır ve bu aralıkta zengin ven pleksusu ile gevşek bağ dokusu bulunur. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Posterior yüzü transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Posterior yüz önünde uzandığı rektum ampullasından kendi kapsül ve denonvillier fasyası ile ayrılmıştır. Bu yüzeyin üst sınırını ise vezikoprostatik bileşke oluşturur. Prostatın inferolateral yüzleri inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları ile komşuluk gösterir. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı niteliğindeki ince fibröz bir kapsül ve periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Prostat kollagen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül ayrı bir anatomik yapı olmayıp 2–3 mm kalınlığında ve parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünse de mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır. Bu yapı pseudokapsül ya da cerrahi kapsül olarak da adlandırılır. Dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için, belirgin bir sınıra sahip değildir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeyinde bu yapı endopelvik fasya ile karışır.

2.2 Prostatın Vasküler dolaşımı

2.2.1 Arterleri

Prostatın arteriyel dolaşımı sıklıkla inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olup beze yaklaştıkça üretral dallarını verdikten sonra saat 5 ve 7 hizasında prostata girerler. Santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerleyerek üretral duvar ve peri üretral bezleri beslerken periferik dal prostatın geri kalan kısmının beslenmesinde rol alır. Ayrıca arteria pudentalis interna ve rektalis media da prostatın beslenmesine katılan diğer arterlerdir. (12)

2.2.2 Venöz drenajı

Prostatın venöz drenajı kapsülün hemen üzerinde birleşen venlerin yaptığı zengin venöz pleksuslar tarafından sağlanır. Bu venöz pleksusun Presakral, prevertebral ve inferior hipogastrik pleksus ile serbest bağlantıları vardır. Derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur.

2.2.3 Lenfatik drenajı

Lenfatik drenaj temel olarak obturator ve internal iliak nodlarıdır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olabilir.

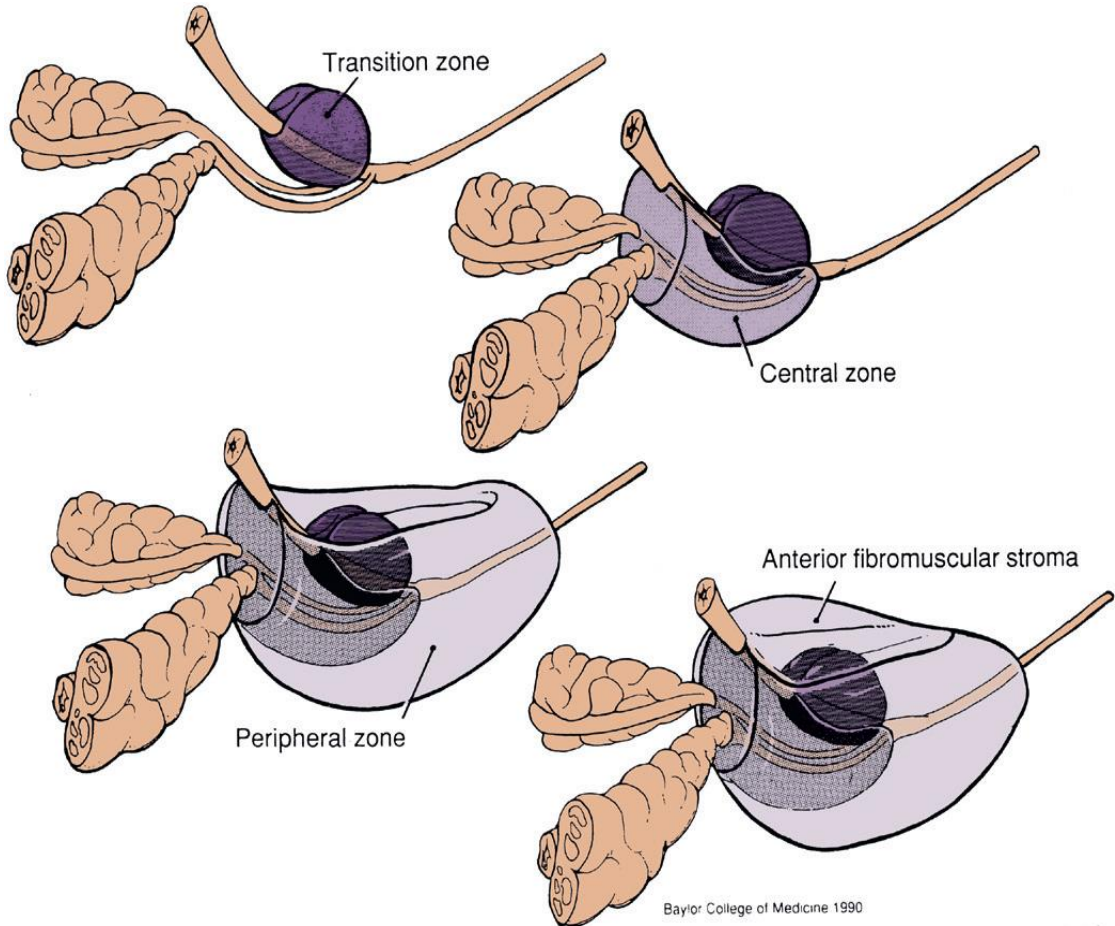
2.3 Sinirleri

Prostatın sinirleri inferior pelvik pleksustan gelmekte olup hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminden zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatik sinirler tümüyle sekretuar olup parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılıp mesane kasları ile devamlılık gösterirler.

2.4 Prostatın zonal anatomisi

Yetişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra McNeal 1968’de geniş kabul gören zonal anatomi kavramını geliştirmiştir.(13) McNeal’e göre prostat; anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferel zondan oluşmaktadır. Glandüler elemanlar Mc Neal'e göre; transizyonel, santral ve periferel zonda yer almaktadır. Nonglandüler elemanlar ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın % 70’ini stroma ise geri kalanını oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70–80’i periferel zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferel zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95’ini içerirler. Geriye kalan %5–10’luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanumda yer almaktadır.(14)

Şekil 1: Prostatın McNeal tarafından tariflenen zonal anatomisi



Şekil 1; Campbell Walsh üroloji 10. Edisyon sayfa 80 den alınmıştır.

2.4.1. Santral zon

Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır. Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşmiştir. Yakın komşulukları nedeni ile santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur.

2.4.2. Transizyonel Zon

Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, periüretral olarak yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan meydana gelir. Glandüler yapının %5'inden azını oluştursa da fonksiyonel önemi çok fazladır. Bununla birlikte yaş ilerledikçe gelişen benign prostat hiperplazisi'ne (BPH) bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. BPH'nın köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

2.4.3. Periferik Zon

Prostatın en fazla glandüler eleman içeren bölümüdür. Prostat kanseri'nin (PCa) sıklıkla bu zondan geliştiği bilinmektedir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur.(15)

2.4.4. Anterior Fibromüsküler Stroma

Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrusör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromüsküler dokunun bir uzanımıdır.

2.4.5 Preprostatik Sfinkter

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemeden sorumludur.

2.5. Prostat Histolojisi

Prostat dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollajen dokudan ibaret ince fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller çıkıntılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Erişkinde normal prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıda ekskretuar kanal aracılığı ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni 40 mikron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir.

Prostatın epitelyal glandüler yapısında 4 temel hücre grubu vardır.

a) Sekretuar hücreler

Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Sadece prostat asinuslarında aynı zamanda prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.

b) Bazal hücreler

Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler.

c) Transizyonel epitel

Üretrada ve ekstretuar kanallarda bulunur.

d) Nöroendokrin hücreler

Normalde prostat bezlerinde az sayıda bulunurlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin gibi çok sayıda peptidin üretilmesinden sorumludur.(16, 17)

2.6. Prostat Embriyolojisi

Prostat endodermal ürogenital sinüsten gelişmektedir. Kloakanın ürorektal septumla gelişiminin ayrılması 28. günde başlamaktadır.(18) Rektum ve primitif ürogenital sinüsün ayrılması embriyo gelişiminin 44. gününde tamamlanmaktadır. Primitif ürogenital sinüsün mezonefrik kanala yakın olan kısmı, vezikoüretal kanal halini alırken mezonefrik kanaldan uzak olan kısmı gerçek ürogenital sinüse gelişir. Mesaneye komşu olan ürogenital sinüs daralır, prostatik ve membranöz üretranın aşağı kısmını oluşturur. Prostatın gelişimi ve büyümesi fetal testislerden 8. haftada salgılanmaya başlanan dihidrotestesteron (DHT) aracılığı ile olmaktadır.(19) Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinüsün farklılaşması, 5α redüktaz ile testosterondan üretilen DHT bağımlıdır. DHT, ürogenital sinüsün pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında testesteron üretiminde artması ile prostat iyice farklılaşır.(14, 20) Embriyolojik olarak pelvik üretranın kranial yarısı, endodermal ürogenital sinüsten çıkar. Arka kısımda, mesaneden kaynağını alan mezonefrik mezodermin bir kısmı, pelvik üretrayı içine alır. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, mezenkim düz kaslara dönüşür, bu düz kaslar da mesane ile devamlılık gösterir. Pelvik üretranın kaudal yarısı tamamen ürogenital sinüsten kaynaklanır.(20)

Onuncu haftanın sonunda mesanenin hemen altında endodermaÜrogenital sistem'den ürogenital mezenkime solid epitelial büyümeler görülür ve bu yapılar ilerleyen dönemde prostattaki duktal yapıları oluşturur, prostat kanalları hızla uzar ve dallanır.(21) Verumontanumun her iki yanında ürogenital sinüsün posterior tarafında birleşmiş bir şekilde 5 tane epitelyal tomurcuk oluşur. Bu yapılar daha sonra prostatı oluşturmak üzere mezenkime invaze olurlar. Tomurcuklar tepede birleşerek prostatın mezoderm orijinli iç zonunu oluşturur. Aşağı tomurcuklar ise prostatın dış zonunu oluşturur ve endoderm orijinlidir. Bu durum klinik olarak önemlidir, çünkü kanser primer olarak dış zondan kaynak alırken, benign prostat hiperpazisinin orijini iç zondur. Prostatın her iki zonu üretranın etrafında konsantrik bir daire olarak gelişir. Dış yandaki uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat dokusunun dıştaki kalın tabakasını oluşturur. Merkez kısmı mukozal ve submukozal glandları, ejakulator kanalları ve prostatik utrikulu içerir.

2.7. Prostat kanseri

Prostat kanseri erkeklerde görülen en önemli sağlık problemlerindendir. İnsidans ve mortalite oranları ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi gibi nedenlerden dolayı farklı etnik popülasyonlarda ve ülkelerde farklılık gösterir. Avrupada 1000 erkeğin 214'ünde görülme insidansı ile akciğer ve kolorekal neoplazmları geride bırakarak en sık gözlenen solid neoplazm olmuştur.(1) Ayrıca prostat kanseri kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır.(2) Prostat kanseri genç nüfustan ziyade yaşlı nüfusu etkiler. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfus oranının büyüklüğü nedeni ile gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha büyük bir sağlık problemidir.(3) Ülkemizde prostat kanseri insidansı ile ilgili yapılmış geniş bir epidemiyolojik çalışma olmasa da 2006 yılı İzmir ilinde görülen maligniteler arasında 100.000 de 41.6'lık oranla en sık görülen 2. malignite olmuştur.(4)

2.7.1. Tanı

Genellikle biyolojik seyri çok agresif olmayan ve yavaş ilerleyen bir hastalık olması nedeni ile prostat kanseri geç semptom verir. Büyük bir oranda periferik zondan kaynaklanması multifokal ve küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Obstruktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra veya mesane boynuna, trigona lokal invazyonunu sonucu olabileceği gibi genellikle eşlik eden BPH ya bağlı görülmektedir.

Tanıda kullanılan ana yöntemler DRM, serum PSA seviyesi ve TRUS dur. Hastalığın kesin tanısı ve adenokarsinomun verifikasyonu biyopsi spesmeninin patolojik incelemesi ile konulur.(5)

2.7.1.1. Dijital Rektal Muayene

Prostat kanserlerinin bir çoğu periferik zon yerleşimlidir. Tümör dokusu 0.2 ml veya daha fazla olduğunda sadece rektal muayene ile tespit edilebilir. Rektal muayenede prostatın sınırlarının düzensiz veya sert olması Pca düşündürür. PSA seviyesinden bağımsız olarak tüm hastaların % 18 inde Pca sadece şüpheli tuşe bulgusu ile tespit edilmektedir. (1) PSA seviyesi ne olursa olsun şüpheli DRM bulgusu durumunda biyopsi endikasyonu vardır.

2.7.1.2 Prostat spesifik antijen

PSA glikoprotein yapılı 33 kD ağırlığında bir serin proteazdır. Semen likefaksiyonunu sağlar.(22, 23) PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. Gen yerleşimi, aminosit bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesini bir üyesi (hk-3) olarak tanımlanmaktadır. (24, 25) İlk kez Gutman tarafından 1938 yılında tariflenmiştir. 1979'da Wang ve ark. prostat dokusunda, 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir.(26, 27) Takiben PSA prostat kanseri tanı ve takibinde çok önemli bir marker olarak kullanılmaya başlanmıştır. PSA serum seviyesi benign prostat hiperplazisinde prostatit ve diğer malign olmayan durumlarda da yükselebileceğinden klinik olarak prostat kanserine değil prostata spesifik kabul edilir.(5) Bununla birlikte serum asit fosfatazi kemik, karaciğer, böbrek ve eritrositlerden de kaynaklanmakta ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselebilmektedir. PSA ayrıca, kadın ve erkeklerin periüretral bezlerinde, anal bezlerde, apokrin ter bezlerinde, apokrin meme kanserlerinde, kolon, akciğer, böbrek, karaciğer ve adrenal gland kanserlerinde, tükürük bezi neoplazmlarında ve insan sütünde tespit edilmiştir. (28-32)

PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile PCa teşhisinde çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Bununla birlikte PSA'nın prostat kanseri taramasında, klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıklarında bir anlamda aşırı tedavi almasına yol açmıştır. PSA'nın klinik kullanıma girmesinden önce tanı anında organa sınırlı hastalık yaklaşık %20 oranında iken PSA'dan sonra bu oran %70-80'lere çıkmıştır.(6) PSA için standart referans aralığı 0,0-4,0 ng/ml'dir.(33) Bununla birlikte prostat kanserinin PSA'nın her değerinde görülebileceği unutulmamalıdır. Thompson ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışması PSA'nın sadece prostat kanseri için sınırlarının zayıflığını göstermekle kalmamış güvenilirliğini de temelden sarsmıştır.(34) Bu çalışmaya dahil edilen 2950 hastanın özelliği izlem süresi boyunca uygulanan DRM' de anormal bulgu saptanmamış olması ve yine yıllık bakılan serum PSA seviyelerinin hiç bir zaman 4,0 ng/ml' nin üzerine çıkmamış olmasıdır. Bu hastaların 449'unda (%15,2) prostat kanserine rastlanmış ve bu kanserlerinin 67'sinde (%14,9) Gleason skoru 7 ve üzeri

bulunmuştur. Hatta serum PSA seviyesi 0,5 ng/ml' nin altında olan erkeklerin %6,6' sında, 0,6-1,0 ng/ml olanların %10,1'inde prostat kanseri görüldüğü ortaya çıkmıştır. Üstelik çalışmada uygulanan prostat biyopsilerinin %84,5'i artık günümüzde tercih edilmeyen ve prostat kanseri tanısında yeterli görülmeyen 6 bölgeden örnekleme yapılan sekstant biyopsi tekniği kullanılmıştır. Bu çalışma PSA'nın özgüllüğü ile ilgili endişeleri haklı çıkarmış ve bazı otörlerin kabul ettiği PSA için üst sınır olan 2,6 ng/ml'nin bile zannedildiği kadar güvenli olmadığını ortaya koymuştur. Böylece serum PSA seviyesi 4 ng/ml'nin altında olan bir hastanın prostat kanserine yakalanma riskinin düşük olduğu düşüncesi yıkılmış, bu hastalarda hem düşük hem de yüksek dereceli prostat kanserinin görülebileceği fikri kabul görmüştür. (34) Prostat kanseri açısından güvenilir bir eşik PSA değerinin olmadığının anlaşılması ile PSA'nın duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak için çeşitli yöntemler tariflenmiştir. PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla türetilen parametreler: PSA dansitesi, yaşa göre PSA, PSA transizyonel zon dansitesi, PSA hızı, serbest PSA nın total PSA ya oranı gibi modifikasyonlara gidilmiştir. Bununla birlikte PSA'nın spesifitesi artırılırken kanser kaçırma riski, sensitivitesi atılırken de gereksiz biyopsi sayısının artabileceği akılda tutulmalıdır.

2.7.1.3. Transrektal ultrasonografi

Prostat kanserinin tipik görünümü olan hipoeoik alan periferel zonda her zaman görüntülenemeyebilir. Gri skala TRUS prostat kanserli odakları yeterli güvenilirlikle gösteremediği için sistematik biopsi yerine şüpheli alanlardan biopsi alınması önerilmemektedir.(35) En sık izlenen bulgu olarak belirtilen hipoeoik nodüllerin bile ancak %35'inde kanser odağı tespit edilmiştir.(36, 37) Bununla birlikte sistematik biyopsinin yanında şüpheli alanlardan ek biyopsiler alınması uygun olabilir.(5)

2.7.2. Prostat kanserinde biyopsi

Geleneksel olarak prostat biyopsileri, parmakla muayene sırasında transperineal veya transrektal olarak iğnenin prostata yönlendirilmesi ile yapılmıyordu. TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak kılavuzluğunda alınan biyopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980'leri bulmuştur. Günümüzde TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsileri standart hale gelmiştir. Ultrasonografi eşliğinde perineal prostat biyopsisi rektal ampütasyon gibi spesifik durumlar için iyi bir alternatiftir. İlk PSA yüksekliğinde hemen biyopsiye gidilmemeli birkaç hafta sonra standart koşullar altında PSA tekrarlanmalıdır.(5)

Prostat Biyopsisi Endikasyonları

- 1- PSA yüksekliği
- 2- Anormal DRM bulguları

Tekrarlayan biyopsisi endikasyonları

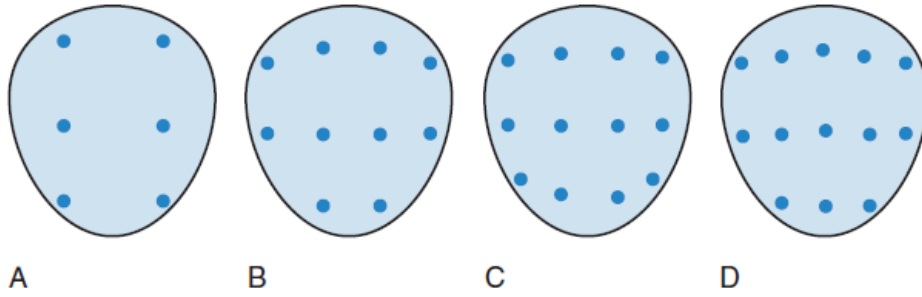
- 1- Artan veya yüksek devam eden PSA seviyesi
- 2- Şüpheli muayene bulgusu (38)
- 3- İlk patolojinin ASAP gelmesi
- 4- Birden fazla korda PIN rapor edilmesi (5, 39)

2.7.2.1. Biyopsi tekniği

TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsisi PCa tanısında kullanılan en önemli metottur. İlk olarak Hodge tarafından 1989 yılında tanımlanan sistematik sekstant biyopsi ile prostat biyopsisinde yeni bir devir açılmıştır. Bu teknik uzun yıllar standart biyopsi protokolü olarak uygulanmıştır. (40) Hala bazı merkezler tarafından uygulanmaktadır. Bu teknik parasagital olarak her iki prostat lobunun apeks, orta ve taban bölümlerinden ve varsa hipoekoik alanlardan biyopsi alınması olarak tariflenmiştir. Prostat biyopsisi sırasında alınması gereken parça sayısı ve bu parçaların hangi korlardan alınması gerekliliği kliniklere göre farklılık göstermektedir. Chang ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında sekstant biyopsi kadrantlarına ek olarak lateral periferik zon biyopsileri almanın %82'lik kanser yakalama oranını %96'ya çıkardığını bildirmişlerdir. (41)

Kor sayısının artırılmasının kanser yakalama oranlarına etkisini incelen Presti ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada periferik zondan daha fazla örnek alabilmek için klasik sekstant biyopsi protokolüne 4 yeni odak eklemiştir (bilateral taban ve orta kesimden birer adet lateral lokalizasyonlu, toplam 10 kor). Radikal prostat spesimenleriyle karşılaştırıldığında, bu yöntemle kanserlerin %96'sının saptandığını bildirilmiştir.(42) Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır.(43)

Sistematik biyopsi alınma şekilleri



Şekil 2; Campbell walsh üroloji 10. edisyon sayfa 2728 den alınmıştır.

- Hodge ve arkadaşlarının önerdiği sekstant biyopsi şeması (1989) (40)
- Presti ve arkadaşlarının önerdiği 10 kor biyopsi şeması (2000)(42)
- 12 kor veya double sekstant kor biyopsi şeması
- Eskew ve arkadaşlarının önerdiği 13 kor- 5 bölge biyopsi şeması (1997) (44)

2.7.2.2. Prostat biyopsi komplikasyonları

Prostat biyopsisinin en sık komplikasyonu hematospermi (%37,4) ve hematüridir (%14,5). Bununla birlikte rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), 38.5 den yüksek ateş (%1), epididimit, üriner retansiyon görülebilecek diğer komplikasyonlardır. (5)

2.7.3. Prostat biyopsi patolojisi

PCa ların %70 i prostatın periferik zonundan, %15-20 si santral, %10-15 ide transizyonel zon kaynaklıdır.(45) Prostat kanseri patolojilerinin %98'i asiner hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomdur. Diğer histolojik tipler, %2 den az oranda görülür. PCa ların Dünya sağlık örgütü'ne (WHO) göre sınıflaması aşağıdaki gibidir.(46)

I-) Epitelyal Tümörler

A. Benign

B. Malign

1. Adenokarsinom
2. Transizyonel hücreli karsinom
3. Squamöz hücreli karsinom
4. İndifferansiye karsinom

II-) Non-epitelyal Tümörler

A. Benign

B. Malign

1. Rhabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom

III. Sekonder Tümörler

IV. Sınıflandırılmayan Tümörler

2.7.3.1. Prostat adenokarsinomu

PCa'ların en sık görülen formudur ve genellikle prostatta posterior lob yerleşimlidir. Makroskopik olarak tümörü görmek zor olabilir. Tümör gri sarımsı renktedir ve sınırları net olarak seçilemez. Mikroskopik olarak prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayrımı kolayca yapılamayan iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen yelpazede olabilir.(47)

Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur. Nükleer anaplazi; nükleuslarda belirginleşme, boyut ve şekil farklılığı, büyük belirgin nükleolus ve mitoz şeklinde izlenir. İnvazyon; düzensiz bezler, bezlerden dışarıya tek tek düzensiz ilerlemeler yanı sıra perinöral invazyon şeklinde görülebilir. Yapısal bozukluk; uniform, kıvrıntılı bezler yerine küçük sırt sırta vermiş bezler, birleşmiş bezler, kribriform yapılar, bez içinde bez, solid adalar ve kordonlar şeklinde olabilir.(48)

Gleason Derecelendirmesi

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen 2005 yılında son halini alan Gleason Derecelendirmesi ve skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gleason sistemi esas olarak tümörün glandüler konfigürasyonu üzerine kuruludur. Skor glandüler yapı kaybının derecesine göre değişir. Klasik Gleason sistemi 5 temel basamak içerir. Grade 1 en iyi, Grade 5 ise en kötü grade' i ifade eder. Bu sistemde atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferansiyasyon değerlendirilir.(49, 50)

Gleason Paterni

Patern 1: Tümör, tek sıralı prizmatik epitel hücreleriyle döşeli basit glandüler yapıların monoton şekilde birbirine yakın olarak yerleşmesinden oluşur. Bu glandlar nispeten düzgün ve çevre stromayı iter görünümde sınırlara sahip yuvarlak adalar yaparlar. Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklindedir.

Patern 2: Grade1 tümörden farkı; glandlar birbirinden stroma ile belirgin olarak ayrılırlar, sekil ve boyut bakımından değişkenlik gösterirler. İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde görünümüne sahiptir.

Patern 3: Grade 1 ve 2 ye oranla glandlarda daha ciddi sekil ve boyut farkı vardır. Ayrıca glandlar birbirinden bir gland boyundan fazla olacak şekilde ayrı, tek tek yerleşirler. Glandların bazıları köseli olabileceği gibi bazıları da uzamış, kıvrılmış görünümde olabilmektedir. Tümör, düzgün olmayan, tırtıklı kenarlara sahiptir. Nadiren glandlar sıkışık olarak yerleşebilirler, ancak bu durumda da glandlar oldukça irregüler şekilli ve çevre stromaya belirgin infiltrasyon gösterir özelliğindedir. İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler vardır.

Patern 4: Tümör mikroasiner, kribriform veya papiller yapıda olabilir ancak, Grade 3 den farklı olarak kribriform gelişmeler düzensiz, tırtıklı kenarlara sahiptir. Glandlar Grade 1, 2, 3 deki basit tübüler görünümlerini kaybetmişlerdir. Grade 4 tümörün uniform glandüler yapıya sahip formları Grade 2 ve 3 ten glandların füzyonu ile ayırt edilir. İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar içerir.

Patern 5: Grade 5 düzensiz infiltratif, anaplastik tümördür. Adenokarsinom izlenimi veren dağınık lümen veya vakuollerden oluşur. Diğer organların küçük hücreli anaplastik kanserlerine benzemektedir. Glandüler diferansiasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriform yapılar içerir.

Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor 3+2=5 gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skor 4+4=8 gibi).

İğne biyopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %70'i patern 4, %20'si patern 3 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason skor $4+5=9$ olarak belirtilmelidir. Bu durum radikal prostatlarda , Gleason skor $4+3=7$ olarak verilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi "5" yazılarak, yüzdesi verilmelidir.(51)

2.8.3.2. Atipik küçük asiner proliferasyon

Prostat iğne biopsilerinde, kesin özellikler bulunduğunda, tanı kanser olarak belirtilir, ancak tanı için yeterli özellikler yoksa “atipik, kanser için şüpheli” şeklinde yazılabilir.(52) Prostat iğne biopsilerinin yaklaşık %4-6'sında benign ve malign ayırımı güvenilir bir şekilde yapılamaz.(53) İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir Bu gibi durumlarda ASAP, fokal glandüler atipi, malignite için kuşkulu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır.(54) ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir. (55, 56) Bazı çalışmalarda böyle olgularda tekrar biyopsilerinde %60'ından fazlasında karsinom görülmüştür.(57, 58) Tekrar biyopsisinin negatif olması karsinom varlığını ekarte ettirmez. Çünkü prostat biyopsilerinin yaklaşık %25 gibi oldukça büyük kısmında yanlış negatiflik izlenir. Kullanılan immunohistokimya işaretleyicileri (34BE12 veya p63) ile çok sayıda atipik gland negatif ise karsinom tanısı konulabilir. Benign prostat glandleri bu antikorlarla boyanmada heterojenite gösterdiğinden, yalnız birkaç glandin bu işaretleyicilerle boyanmaması onların malign olduğunu göstermez. Nadir olarak prostat adenokarsinomunda tümör hücreleri 34BE12 ile immunreaktivite gösterebilir. H&E boyalı kesitlerde şüpheye yer bırakmayacak şekilde kanser tanısı alan olgularda nadir olarak fokal bazal hücre boyanması izlenebilir.(59) ASAP, prostatın santral ve transizyonel zonunun değil, PIN ile birlikte periferik zonunun bir lezyonudur.(60) Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) konusunda kesin olan tek nokta; böyle bir tanı alan hastaya ikinci biopsinin yapılmasının gerekliliğidir. (61, 62)

2.8.3.3. Prekanseröz Lezyonlar

Prostat kanserinde prekanseröz lezyonların, periferik zon tümörleri için PIN, transisyonel zon tümörleri için ise atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) olduğu belirtilmektedir.(63) PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görsede, adenozis bu açıdan tartışmalıdır.(64) Adenozis bugün için malign potansiyeli olmayan proliferatif bir lezyon olarak kabul edilir.

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIN ilk defa 1960 yılında tanımlanmış, 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur. İnvaziv kanserin öncüsü olduğuna dair bulguların en fazla yoğunlaştığı lezyondur. Asiner hücre proliferasyonu ve displazisi ile karakterize bu lezyonun en belirgin özelliği hücrelerin anaplastik nükleus içermeleridir. Hücre yoğunluğunda artış, pseudostratifikasyon ve sitoplazmik boyanma farklılıkları görülen diğer sitolojik değişikliklerdir. Sıklıkla çevredeki normal bezlerden belirgin olarak ayırt edilebilen proliferatif ve koyu boyanan epitel içeren fokal alanlar şeklinde izlenir. Kanserle birlikte olduğu durumlarda PIN multifokaldır. Başlangıçta PIN1, PIN2 ve PIN3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanan PIN'in, farklı biyolojik davranış gösterdiğinin düşünülmesi nedeniyle 1989 yılında Uluslar arası Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Uzlasma Toplantısı'nda düşük dereceli PIN ve yüksek dereceli PIN olarak sınıflandırılması kararlaştırılmıştır. PIN1; düşük dereceli PIN, PIN2 ve PIN3: yüksek dereceli (H-PIN) olarak gruplandırılmıştır (128).(65) H-PIN'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 (Alper tez 133,134), TUR-P materyalindeki oran %2, Radikal prostat materyalindeki görülme oranı ise %85-100 dür.(66) TUR-P materyalinde daha az görülmesinin nedeni H-PIN'in periferik zon lokalizasyonlu olmasıdır. H-PIN'in yaşla birlikte görülme sıklığı artar. H-PIN saptanmış olgularda fizik muayene ve labaratuardan bağımsız olarak rebiyopsi endikasyonu vardır. H-PIN olan hastalarda ikinci biyopside karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır ve bu oran PIN multifokal olduğunda daha da artmaktadır.(67, 68) H-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında tekrar biyopsilerde kanser tespit edilme oranı %53'lere varmaktadır.(69)

2.8.4. Prostatit

Prostat parankiminde inflamatuvar hücre sayısındaki artıştır. Prostatik inflamasyon; prostatit, BPH veya prostat kanseri tanısı olanlarda da görülebilir. Otopsi serilerinde bilinen bir prostat hastalığı olmayan olguların prostat dokusu örneklerinin %44'ünde, inflamasyon bulunmuştur. En sık görülen inflamasyon şekli, stromada, prostat asinilerinin hemen yakınındaki lenfositik infiltrasyondur. (70, 71)

İnflamasyonun yoğunluğu farklı olabilir. Stromal lenfositik infiltrasyon, sıklıkla periglandüler inflamasyonla birlikte görülür. BPH ve prostatitli hastalarda sıklıkla glandüler epitel ile lümen arasında, sınırlı inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülürken, asemptomatik hastalarda bu durum nadirdir.

İntraepitelyal inflamatuvar hücreler lenfosit, nötrofil veya makrofajlar veya hepsinin bir arada olması şeklinde görülebilir. Nötrofil ve makrofajlar tipik olarak lümende bulunurlar. Prostat taşları santral prostat kanalını tıkayıp drenajı engelleyerek, bakterilerin yerleşmesi için oluşturabilirler. Böylece savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerden bakterileri koruyarak prostatik inflamasyona katkıda bulunurlar. (70)

2.8. Siyalik asit

Siyalik asit ismi tükürük anlamına gelen yunanca “sialos” kelimesinden türetilmiştir. Siyalik asit için ana molekül nöraminik asittir (Neu). Siyalik asit molekülü ilk kez 1930’ların sonunda dokuz karbonlu N-asetil nöraminik asitin (NANA) keşfiyle ortaya konulmuştur. (72, 73) Siyalik asitin isimlendirmesi ilk olarak 1957 yılında Blix ve ark tarafından yapılmıştır. Nöraminik asitin N ve O açıl türevlerini içeren yapıları doğal biyolojik materyalden izole edilmiştir.(73, 74)

Molekülün bağlı, serbest formlarının yapısı ve sterokimyasal özellikleri 1960’ların sonunda açıklanabilmiş ve bugüne kadar keşfedilen siyalik asit türevleri sürekli artış göstermiştir.(72) Siyalik asitler, hücre membranı ve plazmada, diğer hücre bölgelerinde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin önemli bileşenlerinden olan, aynı zamanda ketozlar sınıfında yer alan dokuz karbonlu nöraminik asitin asetillenmiş ve glikozillenmiş türevleridir. Nöraminik asitin molekül ağırlığı 309 dalton’dur.(75, 76)

Siyalik asit insanların vücut sıvılarında (plazma, süt, safra sıvısı, sinoviyal sıvı, ter, mide suyu ve idrar), hücrelerinde (eritrosit, lökosit, trombosit), bazı bezleri ile dokularında (tükürük bezi, kıkırdak vs) bulunur. Ayrıca siyalik asitler kan plazmasında, fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, transferrin ve α -1-antitripsin gibi proteinlerin yapısında yer almaktadırlar. İnsan serumundaki siyalik asitlerin yaklaşık olarak %80’i NANA olarak bulunur. (77) İnsan serumu ve vücut sıvılarında siyalik asitler %85-90 oranında proteinlere, %10-15 oranında lipit moleküllerine bağlı halde bulunurlar. Protein ve lipide bağlı siyalik asit fraksiyonları total siyalik asiti oluşturmaktadır.(78) Eritrosit membranı nöraminik asitten zengin üç adet glikoprotein (glikoprotein A, B ve C) içermektedir.(76) Oligosakkaritlerin, polisakkaritlerin, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin terminal şeker kısımlarını oluşturan siyalik asitler, glikozidik bağ ile bağlıdırlar. Glikoproteinler ve glikolipidler enzimlerin, hormonların ve hücre membranlarının yapısında bulunan ve ekstraselüler sahada yer alan kompleks ve önemli fonksiyonlara sahip biyomoleküllerdir.(73) Siyalik asitler, biyolojik materyallere (oligosakkarit, polisakkarit, glikokonjugat ve glikoproteinlere) α -glikozidik bağlarla bağlı olduklarından çok düşük konsantrasyonlarda serbest halde bulunurlar. Siyalik asidin hücre membranlarının ve glikoproteinlerinin yapılarının korunması, hücre hücre etkileşimleri, membran transportu, membran reseptörlerinde bağlayıcı molekül

görevi, kan glikoproteinlerinin görev ve yapılarındaki etkisi, glomerüllerin bazal membranlarında geçirgenliğin düzenlenmesi, konakçı-patojen etkileşmelerinde tanınmayı belirleyici etkisi gibi daha pek çok görevi mevcuttur. Sialik asitler hücre-hücre ve interselüler alanda; sinyal iletimi, tanıma, tutunma gibi çok sayıda görev alır. Embriyo gelişiminde, hücre farklılaşmasında, virüs, bakteri ve protozoa enfeksiyonunda, pozitif yüklü iyonların taşınmasında, ve moleküler tanıma ve tanımayı maskeleyen olaylarında iş görürler.(79-81) Sialik asitlerin şimdiye kadar 40 dan fazla türevi belirlenmiştir.(82, 83) Dokularda metabolize olabilen sialik asitler, insan tükürüğünde 25 µmol, idrarı ile serumunda 1-3 µmol ve sığır submandibular bezinde 50 µmol konsantrasyonlarda bulunmaktadır.(73)

Malignitelerde hücre yüzeyi ve hücresel değişikliklere bağlı olarak serum glikoprotein ve glikolipid fraksiyonlarında kalitatif ve kantitatif değişikliklerin varlığını gösterilmiştir. Bu değişikliklerin çoğalma kontrolünün kaybolduğu malign hücrelerde alışılmamış glikozilasyon süreçlerine bağlı olarak membran glikoprotein ve glikolipidlerin içeriğinde yer alan karbonhidratların biyosentezindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle tümör belirleyicilere yönelik çalışmalar hücre membran komponentlerine ve çoğunlukla membran glikolipid ve glikoproteinleri üzerine yoğunlaşmıştır. (84, 85)

Sialik asitlerin sentezi sitoplazmada temel olarak glikozdan başlar.(73) N-asetilglikozamin, N-asetil-galaktozamin ile amino şekerler grubunda yer alan sialik asitin öncül maddesi olan fruktoz-6-fosfat (F-6-P)'ı meydana getirirler. Amino grubu vericisi olarak glutaminin kullanılmasıyla F-6-P'tan glikozamin-6-fosfat oluşur. Bu reaksiyonu F-6-P aminotransferaz enzimi katalize etmektedir.(86) Asetil grubu vericisi AsCoA'dır. Glikozamin-6-P üç basamaklı bir enzimatik reaksiyon sonucu UDP-Nasetil glikozamine çevrilir. Daha sonra UDP-N-asetilglikozaminin epimerizasyonu gerçekleşir. N-asetilmannozamin, N-asetilmannozamin kinaz ile N-asetilmannozamin-6-fosfat meydana getirir. N-asetilmannozamin-6-fosfat, aldol kondanzasyonu ile fosfoenol piruvat ile reaksiyona girerek N-asetilnöraminik asit-9-fosfatı meydana getirir. Oluşan N-asetilnöraminik asit-9-fosfat'tan fosfat grubunun uzaklaştırılmasıyla N-asetilnöraminik asit meydana gelir.(72, 73, 87) N-asetil nöraminik asit molekülü tüm sialik asitlerin öncül maddesini teşkil eder .(73)

Siyalik asitler α 2,3 veya α 2,6 bağı ile Galaktoza (Gal), α 2-6 bağı ile N-asetilglukozamine (GlcNAc) ve Nasetilgalaktozamine (GalNAc) ve α 2-8 bağı ile de bir diğ er siyalik aside bağlanırlar.(88-90)

2.9. Lektinler

Lektin kelimesi latince kökenlidir ve seçmek anlamına gelir.(91) Lektinler, genellikle şekerlere spesifik olarak bağlanabilen protein ya da glikoprotein yapısındaki biyomoleküllerdir.(91-94) Lektinlerin virus, bakteri, mantar, bitki, hayvan ve insanlarda bulunduğu bildirilmiştir.(91, 95) İlk lektinin 1888’de Stillmark tarafından yüksek bir toksik etkiye sahip olan Ricin bitkisinden elde edildiğı ve bu lektinin eritrositleri çöktürdüğü bildirilmiştir.(96)

Son yıllarda lektinler yaygın olarak hücrelerin yüzeyindeki şeker bileşiklerinin tespitinde kullanılmaktadır.(97) Lektin bağlanması, hastalıkların teşhisinde ve patolojik ve normal dokuların arasındaki değışikliğ in tespitinde, türlerin teşhisinde ve bireylerin değışik yaş evrelerinin incelenmesinde kullanılmaktadırlar. Lektinler immünoloji, hücre biyolojisi ve biyokimya gibi bilim alanlarında preparatif ve analitik amaçlar için yaygın olarak kullanılır.(98) Lektinler dolaylı veya doğrudan histokimyasal boyamada kullanılırlar. Doğrudan metotda lektinler floresan veya enzimlerle işaretlenir ve boyama aşamasında enzimin substratı eklenerek floresan veya ışık mikroskopunda gözlem yapılır. Dolaylı metotda ise lektinler dokularda spesifik bir bölgeye bağlanırlar ve boyamada antilektin Avidin-biyotin-peroksidaz enzim kompleksi eklenerek, izlenebilir.(99) Lektinlerin glikoprotein ve glikolipidlerin ucundaki karbohidratlara bağlanması ve hücrelere yerleşmesi, histokimyasal metotla yapılan birçok araştırma için çok kullanışlıdır. (100)

Dokuların şekillenmesinde, hücreler arası ilişki kurulmasında ve iletişimde lektinlerin rolü oldukça önemlidir. Hücrelerin hemen hepsi membran yüzeylerindeki siyalik asitin yarattığı negatif yükten dolayı birbirleriyle doğrudan iletişim kuramazlar.(101) Hücreler, zarlarındaki birçok aracı molekül (lektinler, karbonhidratlar, laminin ve integrin) üzerinden iletişimlerini sağlarlar. Hücrelerin birbirlerine karşı belli bir yatkınlık gösterdikleri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle 1950’li yılların ortalarından bu yana yapılan yoğun çalışmalar, hücreler

arası iletişimin hücre yüzeylerinde lokalize olan moleküllerle yapıldığını ortaya çıkarmıştır. (102) Lektinlerle hücre zarlarındaki karbonhidrat üniteleri arasında anahtar kilit prensibine dayanan karbonhidrat-protein etkileşimleri söz konusudur. Lektinler, hücreler arası haberleşmede, sinyal transferinde, hücre içi protein taşınmasında, dölleme, hücre farklılaşmasında, hücre adhezyonunda, büyümenin kontrolünde, interferon ve sitokin gibi moleküllerin salgılanmasının yapıldığı immunolojik olaylarda, makrofajların fagositoz için uyarılmasında, patolojik olaylarda hücrelerin transformasyonunda, metastazda, embriyogeneizde, ekzositoz ve endositozda rol oynarlar.(103) Bitkisel ve hayvansal lektinler, hücre zarlarındaki glikoprotein veya glikolipit reseptörlerinin terminal bölgelerinde bulunan karbohidrat birimlerine spesifik olarak bağlanırlar.(104) Bilindiği gibi lektinler zarlardaki spesifik karbohidratlara bağlanırlar. Ortamda bu karbohidratlar bulunduğu takdirde lektinlerin bağlanacağı reseptörlere bu karbohidratlar bağlanarak, lektinlerin bağlanmasını inhibe ederler.(105, 106)

2.9.1 Siyalik asite bağlanan lektinlerden bazıları

Tüm siyalik asitlere (Neu5Ac) bağlanabilen *Limax flavus* agglutinin (LFA), α -2,3 bağlı siyalik aside (Neu5Ac α 2,3Gal β 1,4GlcNAc) özgün olarak bağlanan *Maackia amurensis* agglutinin (MAA), α -2,6 bağlı siyalik aside (Neu5Ac α 2,6Gal/GalNAc) özgün olarak bağlanan *Sambucus nigra* agglutinin (SNA) örnek olarak verilebilir.(107)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul onayı

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (25.10.2011 tarih, 245 sayılı onay belgesi) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

3.2. Aydınlatılmış onam

Tüm hastalara çalışma öncesi çalışma hakkında bilgi verildi biyopsi işlemine ait komplikasyonlar anlatıldı ve aşağıda görülen aydınlatılmış onam formu hastalara sunuldu. İşleme hasta onayı alındıktan sonra başlandı.

Prostat biyopsisi alınan hastaların plazma siyalik asit düzeylerinin değerlendirilmesi

Bu araştırmada size sadece biyokimyasal parametreler çalışılacaktır. Bu araştırmada size kesinlikle herhangi bir tedavi ve invaziv girişim uygulanmayacaktır. Bu araştırmada sizin için normal şartlar altında herhangi bir risk ve rahatsızlık beklenmemektedir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0412 248 80 01 (4788) no'lu telefondan Doç. Dr. Yaşar Bozkurt'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır;

Çalışmadan ekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (gerekli görülürse gönüllüye, kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir). Gönüllü istediğinde çalışmadan vazgeçebilir ve bilgilerini geri çekebilir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

3.3. Hasta grupları ve hasta seçimi

Çalışmaya, Ocak 2012- Şubat 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne alt üriner sistem şikayeti ve/veya diğer ürolojik şikayetlerle başvuran, PSA yüksekliği ve/veya anormal rektal muayene bulgusu tespit edilen 45-75 yaş arası 143 erkek hasta dahil edildi. Hastalara TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi uygulandı. Patoloji sonuçlarına göre hastalar gruplara ayrıldı. ELISA yöntemi ile siyalik asit çalışıldı.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

- 45-75 yaş arası erkek hastalar
- PSA değeri $\geq 4\text{ng/ml}$ ve/veya anormal rektal muayene bulgusu olan hastalar
- Bilinen malign hastalığı olmayan
- Sistemik veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan
- İlk kez prostat biyopsisi alınan hastalar

3.3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Diyabet, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olan hastalar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, romatizmal hastalıklar, gibi kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Daha önce kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar
- Daha önce prostat biyopsisi uygulanmış hastalar
- Bilinen malign hastalığı olan hastalar
- Takip sırasında ek malignite gelişen hastalar
- Patolojik değerlendirme sonrasında grupların homojenizasyonu açısından tüm hastalar ikinci kez değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonrasında patolojik tanısı her iki değerlendirmede aynı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Biyopsi işlemi

Prostat biyopsisi alınmadan önce hastalara işlem hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alındıktan sonra siyalik asit ve PSA için hastalardan tam kan alındı. PSA için alınan örnekler Dicle Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarında Cobas® 6000 (Roche) makinesiyle, sabah saatlerinde aç karnına, cinsel ilişkiden en az 72 saat sonra ve DRM'den önce alınan kandaki serumdan çalışıldı.

Tüm fizik muayeneler ve biyopsi işlemi tek hekim tarafından gerçekleştirildi. Hastaların tümüne biyopsi öncesi gece ve biyopsi sabahı olmak üzere 500 mg siprofloksasin ve 500 mg metroinidazol verildi ve 12 saatte bir tekrarlanarak 3 gün devam edildi. Tüm hastalara 10 kor biyopsi protokolü uygulandı. Hastaların TRUS eşliğinde prostat hacimleri hesaplandı. Prostat biyopsileri, hastaya sol lateral dekübit pozisyonu verilerek 4-8 MHz rektal prob (shimadzu sdu 2200, Malaysia) kılavuzluğunda 18 Gauge, 18 cm biyopsi iğnesi ve otomatik biyopsi tabancası kullanılarak yapıldı ve alınan tüm korlar ayrı ayrı tüplerde patolojiye gönderildi.

3.5. Patolojik değerlendirme

Alınan prostat iğne biyopsilerinin değerlendirilmesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafınca tek patolog tarafından yapıldı. Çalışma sonlandıktan sonra patoloji preparatları aynı patolog tarafından tekrar değerlendirildi. İlk patoloji sonuçları ile aynı sonuç bildirilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Adenokanser, Prostatit, PIN, BPH ve ASAP olmak üzere 5 farklı patoloji sonucu bildirildi.

Hastalar patolojik tanılarına göre önce 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Adenokarsinom gelenler.

Grup 2: Diğer patolojiler (ASAP, PIN, Prostatit).

Grup 3: BPH gelenler.

Gruplar arası istatistiksel değerlendirme yapıldı. Takiben tüm patolojik alt tipler ayrı ayrı istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.6. Siyalik asit için lektin tabanlı ELISA yöntemi

Biyopsi işlemi öncesinde hastalardan siyalik asit için tam kan örneği alındı. Siyalik asit için alınan tam kan örnekleri 5000 devir 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma mikro pipetle uygun kaplarda -30 °C saklandı. Tüm hastaların biyopsi işlemi bittikten sonra Dicle üniversitesi İmmünoloji laboratuvarında hasta plazmaları her kuyucuğa 100 µl olmak üzere 10 mM Bikarbonat tamponu pH 9,6 içerisinde 100 defa seyreltilerek 96 kuyucuklu ELISA plakalarının (Nunc-Immuno™ MicroWell™ 96 well solid plates, M9410 Sigma) içerisine koyuldu ve plakaların plazma ile kaplanması +4 °C derecede 16 saatte yapıldı. Her kuyucuk 2 defa 450 µl Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkandıktan sonra, her kuyucuk 200 µl %3 Bovine Serum Albumin (BSA), PBS ile bloklandı (37 derecede 1 saat). Her kuyucuk 2 defa 450 µl PBS ile yıkandıktan sonra, 100 µl %1 BSA, PBS içerisinde 1 µg/ml konsantrasyonunda LFA-HRP (Horse Radish Peroxidase) konjugatı (H-5101-1, EY Laboratories, Inc.) kuyucuklara eklendi ve 37 °C’de 1 saat bekletildi. Her kuyucuk 5 defa 450 µl PBS ile yıkandıktan sonra 100 µl renk geliştirme tamponu (1 mg/ml o-Phenylenediamine, 1 µl/ml 30% H₂O₂ 50 mM citrate-phosphate tamponu pH 5 içerisinde) ile renk geliştirildikten sonra 6N H₂SO₄ ile reaksiyon durduruldu ve 492 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapıldı (Zenith, BioChrom Antos 200rt). Her örnek duplike olarak plakalara uygulandı. Konsantrasyonu bilinen LFA-HRP’nin oluşturduğu absorbansın eşdeğeri esas alınarak konsantrasyonlar belirlenmiştir. Örneğin sayısal olarak verilen 10 değeri 10 ng/ml LFA-HRP’nin absorbansının eş değeri olduğunu gösterir. Konsantrasyon hesaplanırken Blank absorbans değeri bütün diğer absorbans değerlerinden çıkartılmıştır.

3.7. İstatistiksel değerlendirme

Çalışma verileri SPSS (SPSS 18,0 Windows) programı ile istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel testlerden Mann-Whitney U Testi, Chi-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Patoloji sonuçları ve hasta takipleri sonrasında plazma siyalik asit seviyesi çalışılan 143 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 65.3 ± 7.6 yıl, vücut kitle indeksi ise 25.7 ± 4.15 kg/cm² idi. Hastaların ortalama total PSA değeri 18.4 ± 26.3 ng/ml iken, serbest PSA değeri 4.7 ± 10.5 ng/ml idi. Biyopsi alınan hastaların TRUS ile ölçülen ortalama prostat boyutu 58.8 ± 29.5 cm³ olarak belirlendi. Yapılan dijital rektal muayenede; 35(%24,5) hastada şüpheli rektal muayene bulgusu tespit edildi. Hasta gruplarının demografik verileri ve muayene bulguları tablo 1' de özetlenmiştir.

Patolojisi adenokanser gelen hastaların ortalama plazma siyalik asit düzeyi 112.7 ± 81.4 iken patolojisi BPH gelen hastaların ortalama plazma siyalik asit düzeyi ise 60.5 ± 24 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.009$). Patolojik sonucu adenokanser gelenler ile grup 2 (ASAP, PIN, Prostatit) arasında plazma siyalik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.6$). Patolojik sonucu BPH gelenlerle grup 2 (ASAP, PIN, Prostatit) arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise siyalik asit açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.012$).

Gruplar arası tPSA değeri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$, $p=0.00$). Grup 2 ile grup 3 arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.3$). Gruplar arası fPSA değeri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$, $p=0.00$). Grup 2 ile grup 3 arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.7$). Hasta gruplarının siyalik asit, tPSA, fPSA değerleri ve istatistiksel analizi tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tüm hastaların verilerinin ortalama değerleri $\pm$ standart sapma

	(n=143)
Yaş (yıl)	63,1 $\pm$ 8,3
BMI (kg/cm ²)	25,4 $\pm$ 5,3
tPSA (ng/ml)	18,4 $\pm$ 26,3
fPSA (ng/ml)	4,7 $\pm$ 10,5
Prostat boyutu (cm ³)	58,8 $\pm$ 29,5
Siyalik asit (ng/ml)	101,6 $\pm$ 74,3
Rektal muayenede anormallik (+)	35 (%24,5)
Ortalama Gleason grade (PCa n=37)	6,4 $\pm$ 1,5

BMI: vücut kitle indeksi, tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: free prostat spesifik antijen.

Tablo 2 Hasta gruplarının ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

GRUPLAR	1 Adenokanser (n=37)	2 Diğer patolojiler (ASAP, PIN, Prostatit) (n=89)	3 BPH (n=19)	Gruplar arası p değerleri		
				I-II	I-III	II-III
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 $\pm$ 81,4	105,9 $\pm$ 76,3	60,5 $\pm$ 24	0.6	0.009	0.012
tPSA (ng/ml)	45,1 $\pm$ 40,2	9,1 $\pm$ 5,7	8,7 $\pm$ 6,6	0.000	0.00	0.3
fPSA (ng/ml)	13,2 $\pm$ 18	1,7 $\pm$ 1,4	1,4 $\pm$ 0,6	0.000	0.00	0.7

PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi, ASAP: atipik küçük asiner proliferasyon, BPH: benign prostat hiperplazisi, tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: free prostat spesifik antijen.

143 hastanın patoloji sonuçları analiz edildiğinde; 37 hastada patolojik tanı prostat adenokarsinomu, 22 hastada prostatit, 46 hastada high grade veya low grade PIN, 19 hastada BPH, 19 hastada ise ASAP olduğu görüldü. Hastalar patolojik alt gruplarına göre ayrı ayrı incelendiğinde 5 patolojik alt grubun demografik verileri ve muayene bulguları tPSA, fPSA ve siyalik asit değerleri tablo 3' te özetlenmiştir.

Patolojik alt gruplar arasında tPSA seviyeleri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede Adenokanser grubunda tPSA seviyesi (45.1 $\pm$ 40.2), Prostatit (11.6

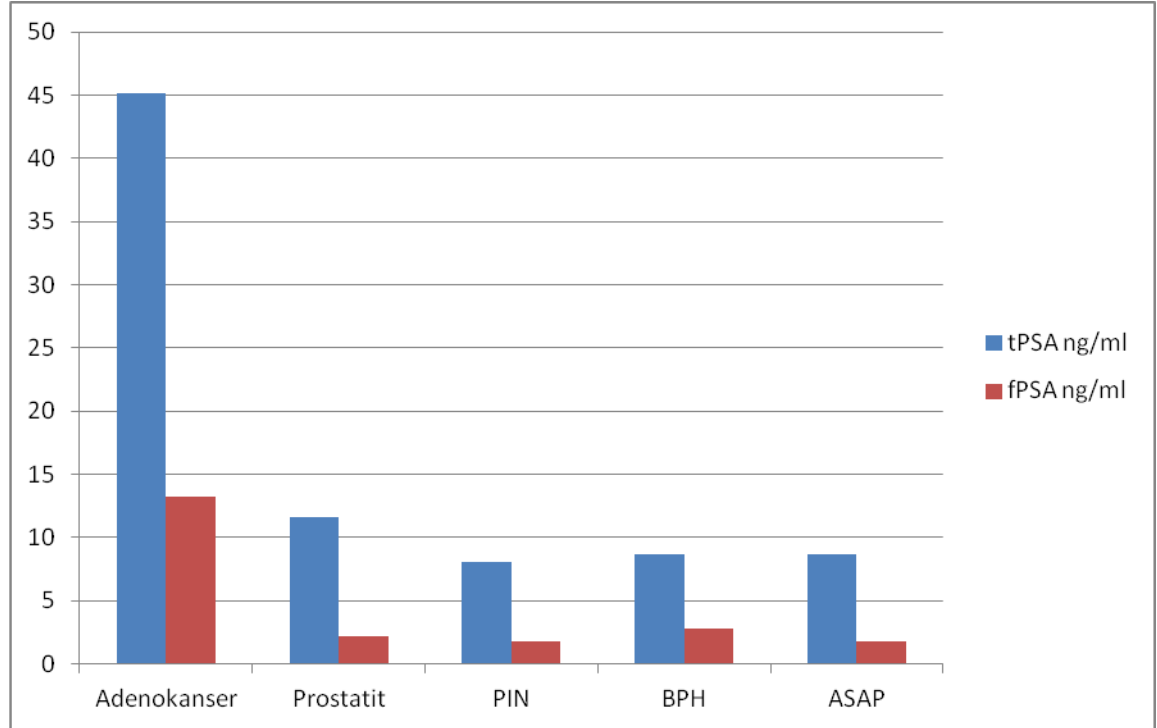
± 5.5), PIN (8.1 ± 5.6), BPH (8.7 ± 6.6), ve ASAP (8.7 ± 5.5) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (sırası ile $p=0.03$, $p=0.00$, $p=0.00$, $p=0.00$). Prostatit grubunda Adenokanser grubundan sonra en yüksek tPSA değerleri izlendi. Bu yükseklik PIN ve BPH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ASAP grubu ile istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (sırası ile $p=0.02$, $p=0.02$, $p=0.06$). Gruplar arasında fPSA açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede fPSA seviyesinin Adenokanser grubunda en yüksek olduğu (13.2 ± 18) PIN ve BPH grubunda ise en düşük fPSA değerleri olduğu görüldü (1.4 ± 1 , 1.4 ± 0.6). Adenokanser grubunda fPSA değerlerinin diğer patolojik alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Diğer patolojik gruplar arasında ise fPSA açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arasındaki tPSA ve fPSA dağılımı grafik 1 de görülmektedir. Gruplar arasında, tPSA ve fPSA açısından yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 4-13 de görülmektedir.

Tablo 3: Alt grupların demografik verilerinin ortalama değerleri $\pm$ standart sapma

GRUPLAR	Adenokanser (n=37)	Prostatit (n=37)	PIN (n=46)	BPH (n=19)	ASAP (n=19)
Yaş (yıl)	65,3 $\pm$ 7,6	61,8 $\pm$ 10,2	60,9 $\pm$ 7,8	65 $\pm$ 9,1	63,9 $\pm$ 6,5
BMI (kg/cm ²)	25,4 $\pm$ 5,3	25,6 $\pm$ 4,1	25,3 $\pm$ 3,2	25,9 $\pm$ 4,2	26,6 $\pm$ 3,5
tPSA (ng/ml)	45,1 $\pm$ 40,2	11,6 $\pm$ 5,5	8,1 $\pm$ 5,6	8,7 $\pm$ 6,6	8,7 $\pm$ 5,5
fPSA (ng/ml)	13,2 $\pm$ 18	2,2 $\pm$ 2	1,4 $\pm$ 1	1,4 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 1,1
Prostat boyutu (cm ³)	52,7 $\pm$ 18,8	69,5 $\pm$ 52,4	55,2 $\pm$ 18,8	67,3 $\pm$ 37,5	58,7 $\pm$ 18,5
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 $\pm$ 81,4	81,0 $\pm$ 52,8	112,3 $\pm$ 75,8	60,5 $\pm$ 24	119,4 $\pm$ 94,4
Anormal tuşe (%)	19	6	4	4	2
Ortalama Gleason grade	6,4 $\pm$ 1,5	-	-	-	-

PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi, BPH: benign prostat hiperplazisi, ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon, BMI: vucut kitle indeksi, tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: free prostat spesifik antijen.

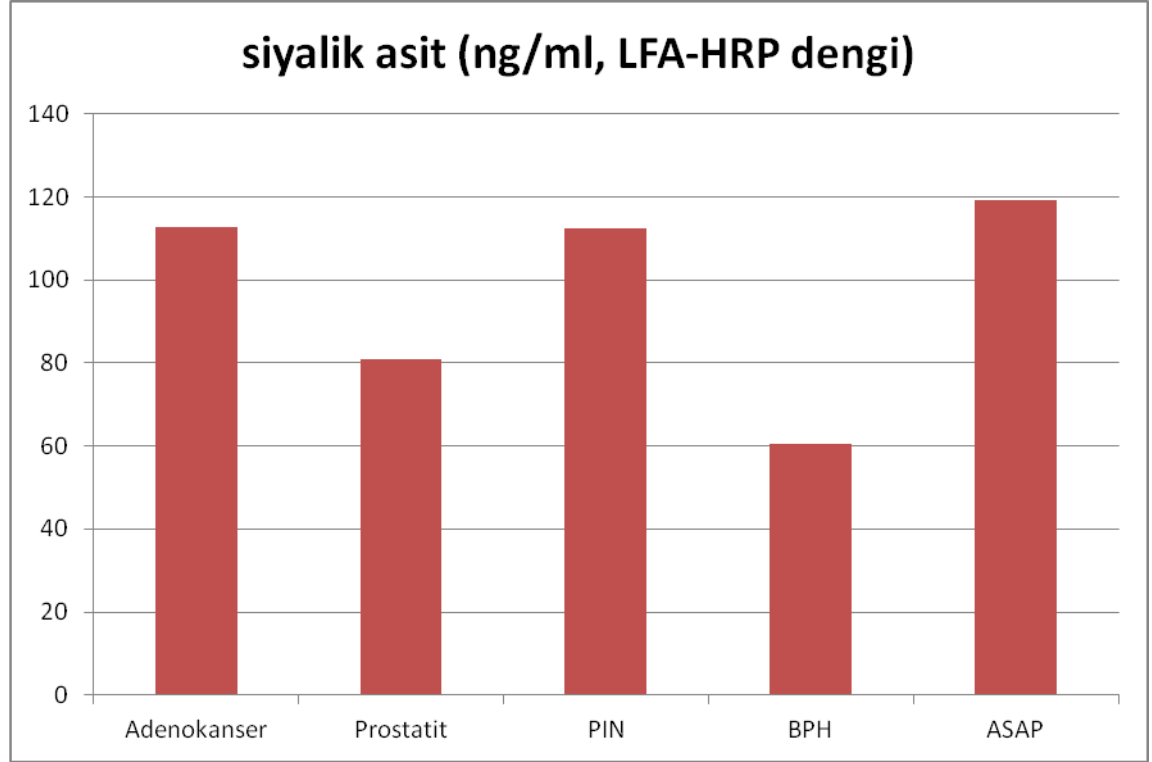
Grafik 1: Gruplar arası tPSA ve fPSA dağılımını gösteren grafik



PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi, BPH: benign prostat hiperplazisi, ASAP: atipik küçük asiner proliferasyon, tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: free prostat spesifik antijen.

Siyalik asit seviyesi en düşük BPH grubunda tespit edilirken ($60,5 \pm 24,5$) ASAP, Adenokanser ve PIN grubunda, BPH grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile; $119,4 \pm 94,4$, $112,7 \pm 81,4$, $112,3 \pm 75,8$, $p=0,03$, $p=0,09$, $p=0,013$). Prostatit grubunda da BPH grubuna göre daha yüksek siyalik asit düzeyi tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($81,0 \pm 52,8$, $p=0,12$). Gruplar arası siyalik asit dağılımı grafik 2 de görülmektedir. Gruplar arasında, siyalik asit açısından yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 4-13 de özetlenmiştir.

Grafik 2: Gruplar arası siyalik asit dağılımını gösteren grafik



PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi, BPH: benign prostat hiperplazisi, ASAP: atipik küçük asiner proliferasyon.

Tablo 4: Adenokanser grubu ile prostatit grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Adenokanser (n=37)	Prostatit (n=37)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 ± 81,4	81,0 ± 52,8	0.1
tPSA (ng/ml)	45,1 ± 40,2	11,6 ± 5,5	0.03
fPSA (ng/ml)	13,2 ± 18	2,2 ± 2	0.03

tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: fre prostat spesifik antijen

Tablo 5: Adenokanser grubu ile PIN grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Adenokanser (n=37)	PIN (n=46)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 ± 81,4	112,3 ± 75,8	0.9
tPSA (ng/ml)	45,1 ± 40,2	8,1 ± 5,6	0.00
fPSA (ng/ml)	13,2 ± 18	1,4 ± 1	0.00

tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: fre prostat spesifik antijen,
PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

Tablo 6: Adenokanser grubu ile BPH grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Adenokanser (n=37)	BPH (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 ± 81,4	60,5 ± 24	0.009*
tPSA (ng/ml)	45,1 ± 40,2	8,7 ± 6,6	0.00*
fPSA (ng/ml)	13,2 ± 18	1,4 ± 0,6	0.00*

tPSA: total prostat spesifik antijen, fPSA: fre prostat spesifik antijen, BPH: benign prostat hiperplazisi

Tablo 7: Adenokanser grubu ile ASAP grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Adenokanser (n=37)	ASAP (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,7 ± 81,4	119,4 ± 94,4	0.9
tPSA (ng/ml)	45,1 ± 40,2	8,7 ± 5,5	0.00*
fPSA (ng/ml)	13,2 ± 18	1,8 ± 1,1	0.001*

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen, ASAP: atipik küçük asiner proliferasyon

Tablo 8: Prostatit grubu ile PIN grubunun ortalama serum siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Prostatit (n=37)	PIN (n=46)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	81,0 ± 52,8	112,3 ± 75,8	0.1
tPSA (ng/ml)	11,6 ± 5,5	8,1 ± 5,6	0.002*
fPSA (ng/ml)	2,2 ± 2	1,4 ± 1	0.08

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen,
PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

Tablo 9: Prostatit grubu ile BPH grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Prostatit (n=37)	BPH (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	81,0 ± 52,8	60,5 ± 24	0,1
tPSA (ng/ml)	11,6 ± 5,5	8,7 ± 6,6	0,02
fPSA (ng/ml)	2,2 ± 2	1,4 ± 0,6	0,1

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen, BPH: benign prostat hiperplazisi

Tablo 10: Prostatit grubu ile ASAP grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	Prostatit (n=37)	ASAP (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	81,0 ± 52,8	119,4 ± 94,4	0,2
tPSA (ng/ml)	11,6 ± 5,5	8,7 ± 5,5	0,06
fPSA (ng/ml)	2,2 ± 2	1,8 ± 1,1	0,6

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen,
ASAP: atipik küçük asiner proliferasyon

Tablo 11: PIN grubu ile BPH grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	PIN (n=46)	BPH (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,3 ± 75,8	60,5 ± 24	0,01
tPSA (ng/ml)	8,1 ± 5,6	8,7 ± 6,6	0,8
fPSA (ng/ml)	1,4 ± 1	1,4 ± 0,6	0,6

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi BPH: benign prostat hperplazisi

Tablo 12: PIN grubu ile ASAP grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	PIN (n=46)	ASAP (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	112,3 ± 75,8	119,4 ± 94,4	1
tPSA (ng/ml)	8,1 ± 5,6	8,7 ± 5,5	0,6
fPSA (ng/ml)	1,4 ± 1	1,8 ± 1,1	0,2

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi, ASAP: atipik k asiner proliferasyon

Tablo 13: BPH grubu ile ASAP grubunun ortalama plazma siyalik asit, tPSA ve fPSA değerleri

	BPH (n=19)	ASAP (n=19)	p değeri
Siyalik asit (ng/ml)	60,5 ± 24	119,4 ± 94,4	0,03
tPSA (ng/ml)	8,7 ± 6,6	8,7 ± 5,5	0,8
fPSA (ng/ml)	1,4 ± 0,6	1,8 ± 1,1	0,4

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, fPSA: fre Prostat spesifik antijen, BPH: benign prostat hperplazisi, ASAP: atipik k asiner proliferasyon

Gruplar arasında, yaş, BMI, fre/total PSA, prostat boyutu açısından yapılan değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Siyalik asit, tPSA, BMI, anormal muayene bulgusu, yaş ve Gleason skoru arasında bakılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Siyalik asit, PSA, BMI, tuşe bulgusu, yaş arasındaki korelasyon'a ait veriler tablo 14 de özetlenmiştir.

Tablo 14: Siyalik asit, PSA, BMI, tuşe bulgusu, yaş arasındaki korelasyon tablosu					
	tPSA	BMI	Anormal rektal muayene bulgusu	Yaş	Gleason skoru
Siyalik asit n=143	r=0.05 p=0.55	r=0.06 p=0.44	r= - 0.10 p= 0.87	r= -0.09 p=0.28	r=0.10 p=0.55

tPSA: Total Prostat spesifik antijen, BMI: vucut kitle indeksi

Çalışmaya dahil edilen 143 hastanın 3'ünde hospitalizasyon gerektiren yüksek ateş nedeni ile kliniğimize yatırışı yapıldı. 9 hastada yüksek ateş izlendi. 21 hastada transfüzyon gerektirmeyen minör kanama izlendi. Bu hastaların 19 unda hematüri, 2 sinde rektal kanama izlendi. 2 hastada işlem sonrası bulantı, kusma, hipotansiyon gelişti. 37 hasta poliklinik kontrollerinde hematospermi şikâyeti tariflediler (tablo 15).

Tablo 15: Tüm hastalarda prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar ve yüzdeleri.

Komplikasyon	n	%
yüksek ateş/septisemi	3	2
Yüksek ateş	9	6.2
Hematospermi	37	25.8
Hematüri	19	13
Diğer	4	2.7

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en önemli sağlık problemlerindendir. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak sıklığı giderek artmaktadır Guidline 2013. Ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. İzmir ilinde kanser izlem ve denetleme merkezince 2006 yılında yapılan bir çalışmada prostat kanseri 100 binde 41,6 lık oranla 2. en sık görülen solid neoplazm olarak tespit edilmiştir .(4) Prostat kanseri teşhisinde tanı aracı olarak günümüzde DRM'ye ek olarak PSA ve TRUS ve eşliğinde alınan prostat biyopsisi kullanılmaktadır.(5)

DRM prostat kanseri ön tanısında ilk başvuru ve en temel tanı yöntemidir. Birçok çalışmada DRM'de şüpheli nodüllerin %39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğu belirlenmiştir. (108, 109) PSA seviyesi 0-4 ng/mL arasında ve şüpheli rektal muayene bulgusu olan erkeklerin %10-17'sinde biyopside prostat kanseri tespit edilmiştir. PSA değeri 4-10 ng/mL olduğu zaman prevalans %41-67, PSA değeri 10 ng/ml üzerinde olduğunda prevalans %67-77 oranına yükselmiştir. (110, 111)

Schroder ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, PSA değeri 0-2,9 ng/mL olan erkeklerde DRM'nin pozitif prediktif değerinin %4-11 arasında, PSA değeri 3-9,9 ng/mL olan erkeklerde ise bu değer %33-83 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Yaklaşık 4900 hastayı içeren 15 serinin meta-analizi sonucu DRM'nin pozitif prediktif değeri %39 olarak bulunmuştur.(109)

Prostat kanseri riski nedeniyle, PSA değerine bakılmaksızın şüpheli rektal muayenesi olan her hastaya biyopsi önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri olan erkeklerin %20-25'inde PSA değeri 4 ng/mL'nin altındadır.(111)

Çalışmamıza dahil edilen 143 hastanın 35 tanesinde nodül, sertlik, düzensizlik gibi şüpheli prostat muayene bulgusu tespit edildi. Bu hastaların 19 tanesinde Adenokanser tespit edildi. Tuşe bulgusu pozitif olan hastaların 6'sında Prostatit 4'ünde PIN, 4'ünde BPH, 2 hastada ise ASAP olduğu tespit edildi. Bulgularımız literatür ile karşılaştırıldığında şüpheli DRM bulgusu olan hastaların %54.2 sinde prostat Adenokarsinomu tespit edilmiştir. Bu sonuç literatür ile kıyaslandığında hafif yüksek bulunmuştur. Bu durumun hasta grubumuzun PSA seviyesinin yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Serum PSA analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımı ile prostat kanseri tanısında büyük artış meydana gelmiştir. PSA ile hastalar daha erken evrede tanı almaya başlamış ve organa sınırlı hastalık tespit edilme oranı artmıştır. PSA'nın klinik kullanıma girmesinden önce organa sınırlı olan hastalık yüzdesi %20'lerde iken, PSA'nın kullanıma girmesinden sonra bu oran %70-80'lere yükselmiştir.(6) Günümüzde PSA'nın üst sınırı 4 ng/ml kabul edilmekte ise de bu değerin çok da güvenilir olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir, Thompson ve arkadaşlarının 2950 hastanın verilerini değerlendirdiği çalışmalarında PSA seviyesi 0.5 in altında olan hastaların % 6'sında, PSA seviyesi 0.6-1.0 ng/ ml arası hastalarda ise %10 oranında prostat kanseri tespit edilmiştir.(34) Bu durum prostat kanserinin olmadığı bir PSA değeri olmadığını göstermektedir. PSA'nın en önemli limitasyonu organa spesifik olup hastalığa spesifik olmamasıdır. Bu nedenle PSA'nın duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla türetilen parametreler: yaşa özgü PSA üst sınırları, PSA hızı (PSA velocity-PSAV), PSA dansitesi (PSAD), PSA transizyonel zon dansitesi, serbest PSA'nın total PSA ya oranı (s/tPSA) gibi modifikasyonlar getirilmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta PSA'nın spesifitesi artırılırken kanser kaçırma riski, sensitivitesi artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 143 hastanın prostat biyopsisi patoloji sonuçlarına bakıldığında 37 hastada Adenokanser 22 hastada Prostatit 46 hastada PIN, 19 hastada BPH ve 19 hastada ASAP olduğu görülmektedir. Biyopsi alınan hastaların % 25.8 inde Prostat Adenokarsinomu tespit edilmiş olup, Gilbert ve arkadaşları 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında PSA değeri 2,5–4,0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27.48, PSA değeri 4,0–10,0 ng/ ml olan grupta ise %30,08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir.(112) Eskiçorapçı ve arkadaşları 303 hastada yaptıkları çalışmada prostat biyopsisi alınan hastalarının % 31 inde prostat kanser tespit etmişlerdir.(43) Özorak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 kor biyopsi alınan hastaların % 23,7 sinde prostat kanseri

tespit etmişlerdir. Bodakci ve arkadaşları tPSA seviyesi 4'ün altında olan hastalardaki prostat biyopsi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında % 19 oranında prostat kanseri tespit etmişlerdir.(113) Literatür ile kıyaslandığında prostat kanseri sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda grupların homojenizasyonu açısından BPH grubuna eşlik eden Patolojiler; PIN Prostatit ASAP gibi diğer alt gruplarda ele alındığından BPH grubunda hasta sayımız az görünmektedir.

Gruplar tPSA seviyeleri açısından kıyaslandığında en yüksek PSA değeri prostat kanserli grupta tespit edilirken $45,1 \pm 40,2$ PIN grubunda $8,1 \pm 5,6$, BPH grubunda $8,7 \pm 6,6$, ASAP grubunda ise $8,7 \pm 5,5$ tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede prostat kanserli grubun diğer tüm gruplara göre tPSA seviyesi anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). ASAP ve PIN grubunda da BPH grubuna göre tPSA seviyesi yüksek olmakla beraber bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Prostat biyopsi komplikasyonu olarak literatürde en sık kanama ve ilişkili semptomlar tariflenmiştir. Rietbergen ve arkadaşlarının 1637 hastalık serisinde % 31 oranında hematospermi ve % 23 oranında hematüri % 1.7 oranında ise rektal kanama geliştiğini bildirmişleridir. (114) Raaijmakers ve arkadaşlarının 5802 vakalık biyopsi serisinde % 22.6 oranında hematüri, % 50.4 oranında hematospermi, % 1.3 oranında rektal kanama, hastaların % 3.5 inde yüksek ateş, %0.5 hastada hospitalizasyon gereksinimi doğmuştur. (115)

Bizim çalışmamızda hastaların % 25.8 inde hematospermi şikayeti oldu. Hastaların %6,2 sinde yüksek ateş görüldü. Hastaların % 13 ünde hematüri gözlemlendi. 3 hastada yüksek ateş nedeni ile hospitalizasyon gereksinimi doğdu. 2 (%1.3) hastada işlem sonrası hipotansiyon gelişirken 2 (%1.3) hastada rektal kanama meydana geldi. Hastalara kanama nedeni ile transfüzyon yapılmadı. Bulgularımız literatür ile kıyaslandığında hasta sayımız az olmakla beraber, komplikasyon oranlarımızın literatür ile uyumlu olduğunu gözlemledik.

PSA'nın organa spesifik olup hastalığa spesifik olmaması araştırmacıları prostat kanseri teşhisinde kullanılabilecek farklı parametreler aramaya yöneltmiştir. Bu çalışmada bizim amacımız prostat kanseri tespit edilen olgularla PIN, ASAP, Prostatit, BPH gibi diğer patolojik grupları siyalik asit açısından karşılaştırmaktır.

Akciğer, mide, baş boyun, prostat kanseri gibi malignitelerde siyalik asit seviyesinin anlamlı ölçüde yükseldiği ile ilgili literatürde çokca veri vardır.(7-10)

Prostat kanseri ve siyalik asit ile ilgili çalışmalarda siyalik asit seviyesinin kanserli olgularda yüksek olduğunun bilinmesi ile beraber PSA sonrası dönemde, bu çalışmalar giderek azalmıştır. Günümüzde PSA'nın çok düşük değerlerinde dahi Pca olabileceğinin anlaşılması ile araştırmacılar yeniden farklı parametreler üzerine yoğunlaşmaya başladılar. Bilgilerimize göre bu çalışma prostat biyopsisi sonuçlarına göre tüm patolojik alt gruplar arasında siyalik asit seviyesinin karşılaştırıldığı ve siyalik asit belirleme metodu olarak lektin tabanlı ELISA yönteminin kullanıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Siyalik asit ölçümü günümüzde farklı teknikler kullanılarak uygulanmaktadır. Monoklonal antikorlar, lektinler, ve periodate oksidasyon ile sabunlaştırma kombinasyonu kullanılarak dokudan histokimyasal olarak siyalik asit elde edilebilmektedir. Yine kütle spektrometrik ve nükleer manyetik rezonans gibi çeşitli metotlar tariflenmiştir. (116) Biz bu çalışmada ilk defa lektin tabanlı ELISA yöntemi uygulayarak plazma siyalik asit tayini yaptık. ELISA yöntemi 1960'lı yıllarda radioimmunoassay yöntemlerine alternatif olarak bulunmuş olup o tarihten bu yana kullanımı dünyanın her tarafında giderek artmaktadır. ELISA yönteminin en önemli avantajlarından biri de tanı laboratuvarlarında az zamanda çok sayıda örnekle çalışma imkanı sağlamasıdır. Bu testlerin kullanımının artmasıyla üretimleri artıp maliyet de düşme olmuştur. Birçok merkezde ulaşılabilir bir test haline gelen ELISA yöntemi güvenilir ve ekonomik sonuçlar verdiği için sık olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda Siyalik asit seviyesi en düşük BPH grubunda tespit edilirken ASAP, Adenokanser ve PIN grubunda, BPH grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Prostatit grubunda da BPH grubuna göre daha yüksek siyalik asit düzeyi tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar

arasında, siyalik asit açısından yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarını literatür ile kıyaslayacak olursak, literatürde yapılan bir çok çalışmada prostat kanserli dokular ile benign prostat dokuları arasında siyalik asit açısından fark olduğu görülmektedir. (8, 117-120)

Melegy ve arkadaşları 100 BPH, 75 prostat kanserli olgu ve 50 hastada kontrol grubu olmak üzere siyalik asit düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında prostat kanserli grupta ($15,1 \pm 4,8$ mg/dl) , kontrol grubu ($6,25 \pm 3,4$ mg/dl) ve BPH grubuna ($7,24 \pm 4,5$ mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir ($p= 0,001$). (117) Ayrıca Melegy ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada PSA ile siyalik asit arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. (117)

Goswami ve arkadaşların yapmış oldukları çalışmada 10 prostat kanserli hasta, 10 BPH, ve 10 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere siyalik asit açısından grupların karşılaştırıldığı çalışmalarında, hasta sayıları az olmakla beraber, prostat kanserli grubun (14.04 ± 2.35 ug/mg) BPH (10.71 ± 1.42 ug/mg) ve kontrol grubuna (7.32 ± 1.39 ug/mg) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde siyalik asit seviyesinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir($p= 0,001$). Ayrıca BPH grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir($p= 0,001$). (119)

Süer ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 10 kontrol grubu ve 16 Pca hastası olmak üzere dokuda baktıkları siyalik asit seviyeleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Pca grubunun ($19,02 \pm 6,30$ ug/mg) kontrol grubuna ($13,01 \pm 4,53$ ug/mg) kıyasla anlamlı ölçüde siyalik asit seviyesinin yüksek tespit edildiği gözlenmiştir($p<0.05$). (118)

Michalakakis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prostat kanserli olgularda siyalik asit seviyesini 75 ± 10.4 mg/dl ve BPH grubunda 57.0 ± 8.7 mg/dl olarak tespit etmişler ($p<0.001$). (8)

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BPH grubu ve prostat kanserli olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bilgilerimize göre BPH dışındaki diğer prostat patolojileri ile BPH, yada kontrol grubunu siyalik asit açısından kıyaslayan çalışma olmadığını gözlemledik. Bizim sonuçlarımıza göre prostat kanseri grubunda olduğu gibi, ASAP ve PIN gibi yüksek malignite şüphesi olan olgularda da plazma siyalik asit seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek

tespit edildi. Yine prostatit grubunda da BPH grubuna kıyasla siyalik asit seviyesinde yükselme olduğu fakat bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Prostat iğne biyopsilerinde, kesin özellikler bulunduğunda, tanı malignite olarak belirtilir, ancak tanı için yeterli özellikler yoksa “atipik, kanser için şüpheli” şeklinde yazılabilir. (52, 59) TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsilerinin yaklaşık %4-6’sında benign ve malign ayırımı güvenilir bir şekilde yapılamadığı bildirilmektedir.(53) İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda glandın yapısal veya sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşkulu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır.(54) ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içermektedir.(55, 56) Literatürde tekrar biyopsisi sonrası olguların 38-%60’ında prostat adenokarsinomu tespit edildiği görülmüştür.(57, 58)

Koca ve arkadaşları ilk patolojisi ASAP olarak bildirilen 97 olgunun tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ikinci biyopsi sonrası 32 hastada ve 3. biyopsi sonrası 6 hastada olmak üzere olguların %38.2 sinde prostat adenokarsinom tespit edildiğini bildirmişlerdir. (121)

Lefkowitz ve arkadaşlarının ilk patolojisi HPIN gelen 31 hastayı 3 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında olguların % 25,8 inde prostat adenokarsinomu geliştiğini bildirmişlerdir. (122)

HPIN olan hastaların tekrar biyopsilerinde karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır ve bu oran PIN multifokal olduğunda daha da artmaktadır.(67, 68) HPIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında tekrar biyopsilerde kanser tespit edilme oranı %53’lere varmaktadır.(123)

Davidson ve arkadaşları ilk patolojisi HPIN gelen hastaların tekrar biyopsilerini değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların % 35 inde tekrar biyopside adenokarsinom tespit edildiğini belirtmektedirler.(67)

Literatürde siyalik asit açısından ASAP ve PIN patolojilerini kontrol grubu yada adenokarsinom ile karşılaştıran çalışma olmamakla beraber bulgularımız bu

olgularda siyalik asit seviyesinin adenokarsinom grubu ile benzer olduğu yönündedir. Bu durumun ASAP ve özellikle HPIN gibi yüksek oranda malignitenin eşlik ettiği ya da takip sürecinde malignite gelişme ihtimalinin yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. PIN ve ASAP gibi yüksek malignite ihtimali olan olguların takiplerinin çok iyi yapılması gerektiği ve bu hastaların muhtemel Pca görülme olasılığının çok fazla olduğu bilinmektedir. Siyalik asit değeri açısından bakılacak olursa bu çalışmada Adenokarsinom, PIN ve ASAP grubunun BPH grubuna göre siyalik asit seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmesinin bu durumu doğrulamakta olduğunu düşünmekteyiz.

Bu bağlamda plazma siyalik asit seviyesinin PSA ya ek olarak kullanılabilecek prostat adenokarsinomu ve ilişkili premalign patolojileri öngörmede muhtemel bir parametre olarak kullanılabileceğini, ELISA yöntemi ile siyalik asit seviyesinin kolay bir şekilde ölçülebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- Hastaların ortalama yaşı 65.3 ± 7.6 yıl, vücut kitle indeksi ise 25.7 ± 4.15 kg/cm² idi.
- Hastaların ortalama total PSA değeri $18,4 \pm 26,3$ ng/ml iken, serbest PSA değeri $4,7 \pm 10,5$ ng/ml idi.
- Biyopsi alınan hastaların TRUS ile ölçülen ortalama prostat boyutu 58.8 ± 29.5 cm³ olarak belirlendi.
- Yapılan dijital rektal muayenede; 35(%24,5) hastada şüpheli rektal muayene bulgusu tespit edildi.
- 143 hastanın patoloji sonuçları analiz edildiğinde; 37 hastada patolojik tanı prostat adenokarsinomu, 22 hastada prostatit, 46 hastada high grade veya low grade PIN, 19 hastada BPH, 19 hastada ise ASAP olduğu görüldü.
- Patolojisi adenokanser gelen hastaların ortalama serum siyalik asit düzeyi $112,7 \pm 81,4$ iken patolojisi BPH gelen hastaların ortalama serum siyalik asit düzeyi ise $60,5 \pm 24$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,009$).
- Patolojik sonucu adenokanser gelenler ile grup 2 (ASAP, PIN, Prostatit) arasında serum siyalik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,6$).
- Patolojik sonucu BPH gelenlerle grup 2 (ASAP, PIN, Prostatit) arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise siyalik asit açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.012$).
- Gruplar arası tPSA değeri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$, $p= 0,00$).
- Grup 2 ile grup 3 arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,3$).
- Gruplar arası fPSA değeri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$, $p= 0,00$).

- Grup 2 ile grup 3 arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,7$).
- Gruplar arasında, yaşı, BMI, fre/total PSA, prostat boyutu açısından yapılan değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).
- Siyalik asit, tPSA, BMI, anormal muayene bulgusu, yaşı ve Gleason skoru arasında bakılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).
- Çalışmaya dahil edilen 143 hastanın 3'ünde hospitalizasyon gerektiren yüksek ateş nedeni ile kliniğimize yatırıldı. 9 hastada yüksek ateş izlendi. 21 hastada transfüzyon gerektirmeyen minör kanama izlendi. Bu hastaların 19 unda hematüri, 2 sinde rektal kanama izlendi. 2 hastada işlem sonrası bulantı, kusma, hipotansiyon gelişti. 37 hasta poliklinik kontrollerinde hematospermi şikâyeti tariflediler.
- Plazma siyalik asit seviyesinin prostat adenokarsinomu ve ilişkili premalign patolojileri öngörmeye muhtemel bir parametre olarak kullanılabileceğini, ELISA yöntemi ile siyalik asit seviyesinin kolay bir şekilde ölçülebileceğini düşünmekteyiz.
- Bu çalışma, literatürü taradığımızda, siyalik asit seviyesinin prostat biyopsisi sonuçlarına göre tüm patolojik alt gruplar arasında çalışıldığı ve ELISA yöntemi kullanılarak siyalik asit seviyesinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

7. KAYNAKLAR

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-488.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051.
4. Kanser izlem ve denetleme merkezi (KIDEM) <http://www.ism.gov.tr/kidem>.
5. A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt, EAU guidelines on prostate cancer. p; 16, 2013
6. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993;270(8):948-954.
7. Krolkowski FJ, Reuter K, Waalkes TP, Sieber SM, Adamson RH. Serum sialic acid levels in lung cancer patients. *Pharmacology* 1976;14(1):47-51.
8. Michalakis K, Ilias I, Triantafyllou A, Polymeris A, Kastriotis I, Chairakaki AD, et al. Detection of prostate cancer by sialic acid level in patients with non-diagnostic levels of prostate-specific antigen. *Maturitas* 2012;73(4):325-330.
9. Sawhney H, Kumar CA. Correlation of serum biomarkers (TSA & LSA) and epithelial dysplasia in early diagnosis of oral precancer and oral cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* 2011;10(1):43-49.
10. Wang FL, Cui SX, Sun LP, Qu XJ, Xie YY, Zhou L, et al. High expression of alpha 2, 3-linked sialic acid residues is associated with the metastatic potential of human gastric cancer. *Cancer detection and prevention* 2009;32(5-6):437-443.
11. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; vol 1, pp 40-69.
12. Anafarta K. Beduk Y. Aarikan N., Temel Üroloji, güneş tıp kitapevi, sayfa; 15, 2011.
13. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology* 1968;49(3):347-357.

14. PERÍCHERY NARAYAN: Benign Prostatic Hyperplasia. Churchill Livingstone 2001
15. PROSTATE CANCER: Roger S Kirby, Timoty J Cristmas, Michael K Braver. Mosby Second Edition 2001,
16. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9 th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411
17. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Pathology, research and practice 1989;185(3):373-380.
18. Stephens FD. Congenital Malformations of the Urinary Tract. New York: Praeger, 1993.
19. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1974;38(1):113-125.
20. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. The Urologic clinics of North America 1990;17(3):487-493.
21. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat 1912; 13:299-346.
22. Narayan, P. : Neoplasms of the Prostate Gland. Smith's Urology, (eds) Tanagho, EA., McAninch, JW., 14. Edition, Connecticut-San Mateo, California Appleton & Lange. 1995: 392-433
23. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. The Journal of urology 1999;162(2):293-306.
24. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard I. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. British journal of urology 1988;62(6):584-589.

25. Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH. Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *The Journal of urology* 1996;155(3):1099-1103.
26. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology* 1979;17(2):159-163.
27. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer research* 1980;40(7):2428-2432.
28. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994;78(6):1536-1539.
29. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clinical chemistry* 1995;41(1):54-58.
30. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clinical biochemistry* 1994;27(2):75-79.
31. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *Journal of clinical laboratory analysis* 1995;9(2):123-128.
32. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *The Journal of urology* 1995;153(3 Pt 2):1004-1008.
33. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *The Journal of urology* 1989;142(4):1011-1017.
34. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $< \text{ or } = 4.0$ ng per milliliter. *The New England journal of medicine* 2004;350(22):2239-2246.
35. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):609-615.
36. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography

in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. *Urology* 2001;58(6):994-998.

37. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *The Urologic clinics of North America* 1989;16(4):763-772.

38. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of urology* 2006;175(3 Pt 1):820-834.

39. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology* 2009;182(2):485-490; discussion 490.

40. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *The Journal of urology* 1989;142(1):66-70.

41. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC, Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *The Journal of urology* 1998;160(6 Pt 1):2111-2114.

42. Presti JC, Jr., 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. *The Journal of urology* 2000;163(1):163-166; discussion 166-167.

43. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European urology* 2004;45(4):444-448; discussion 448-449.

44. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *The Journal of urology* 1997;157(1):199-202; discussion 202-193.

45. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr. Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999. Sayfa; 410-433

46. Mostofi F.K., Sobin L.H., Sesterhenn I.: international Histological classification of tumours, N:22, Histological typing of prostate tumours. World Health Organization, Geneva, 1980
47. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male reproductive system; Prostate and Seminal vesicles. 9.th, Mosby, St. Louis, sayfa; 1361-1411. 2004
48. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 1993;71(3 Suppl):906-932.
49. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology 2005;29(9):1228-1242.
50. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Human pathology 1992;23(3):273-279.
51. Kunz GM, Jr., Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? Human pathology 2003;34(9):911-914.
52. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology 1998;52(5):803-807.
53. Rosai J., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier Inc, 2004: 1361-1411
54. HUMPEREY P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ ve ark: Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology. 4 ed.: Churchill Livingstone; 1791- 830, 2006
55. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". Human pathology 1999;30(12):1401-1402.
56. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. Human pathology 2001;32(4):389-395.
57. Helpap B, Kollermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. The Journal of pathology 2001;193(3):350-353.

58. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *American journal of clinical pathology* 1997;108(6):633-640.
59. Epstein J.I.: The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, in Sternberg's *Diagnostic Pathology*, 4th ed, Vol:III, Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia, 2004: 2083-2132
60. Helpap B, Kollermann J. Atypical acinar proliferations of the prostate. *Pathology, research and practice* 1999;195(12):795-799.
61. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *The Journal of urology* 1995;153(5):1496-1498.
62. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749-757; discussion 757-748.
63. YOUNG RH, SRIGLEY JR, AMIN MB VE ARK: *Atlas of tumor pathology: Carcinoma of the prostate gland*. 3 ed. Washington DC: Armed Forces Institute of pathology, 2000:69-94
64. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *The American journal of surgical pathology* 1995;19(7):737-747.
65. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *The American journal of surgical pathology* 1995;19(8):873-886.
66. Cheng L, Paterson RF, Beck SD, Parks J. Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clinical prostate cancer* 2004;3(1):26-30.
67. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *The Journal of urology* 1995;154(4):1295-1299.
68. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63(6):1105-1110.

69. EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI :Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press ;2004.
70. Campbell's Urology, 2002 Eight edition, Vol.I, WB Saunders, pp: 603-630.
71. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. BJU international 1999;84(9):976-981.
72. Schauer, R., Kamerling, J.P.: Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids. Elsevier. Sci. 243-402, 1997
73. Schauer R. Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry 1982;40:131-234.
74. Carter A, Martin NH. Serum sialic acid levels in health and disease. Journal of clinical pathology 1962;15:69-72.
75. Knuiman MW, Watts GF, Divitini ML. Is sialic acid an independent risk factor for cardiovascular disease? A 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. Annals of epidemiology 2004;14(9):627-632.
76. Mazzanti L, Rabini RA, Salvolini E, Tesei M, Martarelli D, Venerando B, et al. Sialic acid, diabetes, and aging: a study on the erythrocyte membrane. Metabolism: clinical and experimental 1997;46(1):59-61.
77. Nigam PK, Narain VS, Kumar A. Sialic acid in cardiovascular diseases. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB 2006;21(1):54-61.
78. Alataş, Ö., Koça, Ş., Çolak, Ö., Adalı, U., Soydan, M., Yalçın, A.: Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz öncesi ve sonrası serum total siyalik asit düzeyleri. Türk Nefr. Trans. Derg. 4:207-211,1998
79. Reuter G, Kelm S, Schauer R. Chemistry and biology of cell surface glycoconjugates. Acta histochemica. Supplementband 1988;36:51-79.
80. Kelm S, Schauer R. Sialic acids in molecular and cellular interactions. International review of cytology 1997;175:137-240.
81. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. Cellular and molecular life sciences : CMLS 1998;54(12):1330-1349.
82. Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research. Glycoconjugate journal 2000;17(7-9):485-499.

83. Schauer R. Victor Ginsburg's influence on my research of the role of sialic acids in biological recognition. Archives of biochemistry and biophysics 2004;426(2):132-141.
84. Patel PS, Baxi BR, Balar DB. Significance of serum sialoglycoproteins in patients with lung cancer. Neoplasma 1989;36(1):53-59.
85. Baxi BR, Patel PS, Adhvaryu SG, Dayal PK. Usefulness of serum glycoconjugates in precancerous and cancerous diseases of the oral cavity. Cancer 1991;67(1):135-140.
86. Menteş G, Ersöz, B.: Harper'ın Biyokimyası. Murray, R.K Mayes, P.A. ,Granner DK, Rodwell, V.W (Eds). 22 Baskı, İstanbul, 1993.
87. Schwarzkopf M, Knobloch KP, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, et al. Sialylation is essential for early development in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2002;99(8):5267-5270.
88. Fukuda, M. and Hindsgaul, O., 1994, Molecular Glycobiology.,Oxford: IRL. Press, sayfa 261
89. Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, G., and Marth, J., Essentials of Glycobiology., Cold Spring Harbor Laboratory Pres., sayfa 653 ,1999,
90. Taylor, M.E. and Drickamer, K., Introduction to Glicobiology.,Oxford University Pres. sayfa 207,2003
91. Franz H. Mistletoe lectins and their A and B chains. Oncology 1986;43 Suppl 1:23-34.
92. Nishikawa T, Kajii S, Sato C, Yasukawa Z, Kitajima K, Isobe M. Alpha-C-mannosyltryptophan is not recognized by conventional mannose-binding lectins. Bioorganic & medicinal chemistry 2004;12(9):2343-2348.
93. Dumestre-perard C, Ponard D, Colomb MG. Analysis of low molecular weight intracellular associations of a human mannan binding lectin (MBL). Molecular immunology 2004;40(11):795-801.
94. Peetermans WE, Van de Vyver N, Van Laethem Y, Van Damme P, Thiry N, Trefois P, et al. Recommendations for the use of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in adults: a Belgian consensus report. Acta clinica Belgica 2005;60(6):329-337.

95. Bulgakov AA, Park KI, Choi KS, Lim HK, Cho M. Purification and characterisation of a lectin isolated from the Manila clam *Ruditapes philippinarum* in Korea. *Fish & shellfish immunology* 2004;16(4):487-499.
96. Kilpatrick DC. Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochimica et biophysica acta* 2002;1572(2-3):187-197.
97. Faraldi C, Falugi C, Fasulo S. Glycoconjugate expression changes during *Rana dalmatina* early development. *European journal of histochemistry : EJH* 1996;40(1):67-74.
98. Scillitani G, Zizza S, Liquori GE, Ferri D. Lectin histochemistry of gastrointestinal glycoconjugates in the greater horseshoe bat, *Rhinolophus ferrumequinum* (Schreber, 1774). *Acta histochemica* 2007;109(5):347-357.
99. Brooks SA, Wilkinson D. Validation of a simple avidin-biotin detection method for *Helix pomatia* lectin (HPA) binding as a prognostic marker in cancer. *Acta histochemica* 2003;105(3):205-212.
100. Murnane RD, Ahern-Rindell AJ, Prieur DJ. Lectin histochemistry of an ovine lysosomal storage disease with deficiencies of beta-galactosidase and alpha-neuraminidase. *The American journal of pathology* 1989;135(4):623-630.
101. Alonso E, Saez FJ, Madrid JF, Hernandez F. Lectin histochemistry shows fucosylated glycoconjugates in the primordial germ cells of *Xenopus* embryos. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 2003;51(2):239-243.
102. Wakitani S, Hondo E, Shimokawa T, Kusakabe K, Okada T, Nakamuta N, et al. Effects of leukemia inhibitory factor on lectin-binding patterns in the uterine stromal vessels of mice. *Immunobiology* 2008;213(2):143-150.
103. Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology* 2004;14(11):53R-62R.
104. George S, Oh Y, Lindblom S, Vilain S, Rosa AJ, Francis DH, et al. Lectin binding profile of the small intestine of five-week-old pigs in response to the use of chlortetracycline as a growth promotant and under gnotobiotic conditions. *Journal of animal science* 2007;85(7):1640-1650.
105. Sharon N. Lectins. *Scientific American* 1977;236(6):108-116, 118-109.

106. McKenzie AN, Preston TM. Biological characteristics of the *Calliphora vomitoria* agglutinin. *Developmental and comparative immunology* 1992;16(2-3):85-93.
107. Varki A. Selectins and other mammalian sialic acid-binding lectins. *Current opinion in cell biology* 1992;4(2):257-266.
108. Grayhack JT, Bockrath JM. Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology* 1981;17(Suppl 3):54-60.
109. Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):899-905.
110. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., 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. *The Journal of urology* 1990;143(6):1146-1152; discussion 1152-1144.
111. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *The Urologic clinics of North America* 1997;24(2):299-306.
112. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-553.
113. Bodakçi M.N, Bozkurt Y, Atar M, Düşük prostat spesifik antijen değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları. 238 M. N. Bodakçi ve ark. Prostat biyopsi sonuçları Dicle Tıp Derg. 2012; 39 (2): 238-241
114. Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schroder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology* 1997;49(6):875-880.
115. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60(5):826-830.
116. Varki A., Schauer R., Sialic Acids, *Essentials of Glycobiology*, NCBI Bookshelf, p; 1-13, 2009

117. El Melegy NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, Mohamed NA. Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *British journal of biomedical science* 2010;67(3):109-112.
118. Suer S, Sonmez H, Karaaslan I, Baloglu H, Kokoglu E. Tissue sialic acid and fibronectin levels in human prostatic cancer. *Cancer letters* 1996;99(2):135-137.
119. Goswami K, Nandeesh H, Koner BC, Nandakumar DN. A comparative study of serum protein-bound sialic acid in benign and malignant prostatic growth: possible role of oxidative stress in sialic acid homeostasis. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2007;10(4):356-359.
120. Romppanen J, Haapalainen T, Punnonen K, Penttila I. Serum sialic acid and prostate-specific antigen in differential diagnosis of benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Anticancer research* 2002;22(1A):415-420.
121. Koca O, Caliskan S, Ozturk MI, Gunes M, Karaman MI. Significance of atypical small acinar proliferation and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostate biopsy. *Korean journal of urology* 2011;52(11):736-740.
122. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *The Journal of urology* 2002;168(4 Pt 1):1415-1418.
123. EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI :Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press ;2004