**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

# PROSTAT KANSERİNİN ERKEN TESPİT BELİRTECİ OLARAK AMH'NIN PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN VE PROSTATİK ASİT FOSFOTAZ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**HAYDER JAMEEL ALHARI**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI**

**2021**

**Her hakkı saklıdır**

## TEZ ONAYI

Hydar Jameel Alharı tarafından hazırlanan “Prostat kanserinin erken tespit belirteci olarak AMH'nin prostat spesifik antijen ve prostatik asit fosfataz ile değerlendirilmesi” adlı tez çalışması …/…/2021 tarihinde jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ

Jüri Üyeleri :

**Başkan**: Dr. Öğr. Üyesi. …….

**Üye**: Dr. Öğr. Üyesi ……

**Üye**: Dr. Öğr. Üyesi ……

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

Enstitü Müdürü

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "Prostat Kanserinin Erkeinnin Tespit Belirteci Olarak AMH'nin Prostat Spesifik Antijen ve Prostatik Asit Fosfataz İle Değerlendirilmesi" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. (……/……/20…..).

HYDAR JAMEEL ALHARI

# ÖZET

**Yüksek Lisans Tezi**

## PROSTAT KANSERİNİN ERKEN TESPİT BELİRTECİ OLARAK AMH'NIN PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN VE PROSTATİK ASİT FOSFOTAZ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**HYDAR JAMEEL ALHARI**

**Çankırı Karatekin Üniversitesi**
**Fen Bilimleri Enstitüsü**
**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ**
**Dr. Wısam Mahmood MOHAMMED (Eş Danışman)**

Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Prostatik Asit Fosfataz (PAP) Prostat bezinden salgılanan bileşikler arasında en çok bilinenleridir. Prostat Spesifik Antijen (PSA) 33000 daltonluk bir glikoproteindir. Bu protein sadece prostatikduktal elementlerin epitel hücrelerinde tespit edilmektedir. 1979 yılında bulunmuş olmasına karşın prostat hastalıklarının ve prostat kanserinin tespiti ve takibi için klinik olarak en önemli göstergedir. Prostat kanseri konusunda artan farkındalık ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) testi ile erken teşhise dayalı yaygın taramalar düşük artmasını etkilemekle birlikte erken teşhis kolaylığını da birlikte getirerek, hastalığın mortalite oranını düşürmektedir AMH, erkeklerde testisler içindeki sertoli hücreleri tarafından üretilmektedir. Ayrıca belirtmek gerekir ki, AMH, TGF-β büyüme faktörü ailesi içinde, normal dokularda hücre poliferasyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu kontrol eden bir peptit hormonudur. Her ne kadar PSA testinin prostat kanserinin erken teşhisinde işlevsel olduğu bilinse de AMH üzerine farklı görüşler mevcuttur. Sonuç serum tPSA, kreatin, üre ve ürik asidin prostatlı hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu, RBS'nin anlamlı olmadığını gösterdi ($P < 0.05$).
Bu çalışmada prostat kanserinin erken teşhisine yönelik olarak PSA, PAP ve AMH düzeylerinin karşılaştırılması ele alınmaktadır.

**2021, 65 Sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** PSA, PAP, AMH, Prostat Kanseri, Erken Teşhis

## ABSTRACT

**Master Thesis**

**EVALUATİON OF AMH WİTH PROSTATE-SPECİFİC ANTİGEN AND PROSTATİC ACİD PHOSPHATASE AS EARLY DETECTİON MARKER OF PROSTATİTİS CANCER**

**HYDAR JAMEEL ALHARI**

**Çankırı Karatekin Üniversity**
**Graduate School of Natural and Applied Sciences**
**Department of Chemistry**

**Supervisor: Assist. Prof. Dr. Melike BİLGİ KAMAÇ**
**Secondary Supervisor: Dr. Wısam Mahmood Mohammed**

Prostate-specific antigen **(**PSA) and Prostatic acid phosphatase (PAP) are the most known among the secreted compounds from the prostate gland. PSA is a 33000 daltonglyco protein. This protein is detected only in epithelial cells of prostatic ductal elements. Although it was found in 1979, it is the most clinically important indicator for the detection and monitoring of prostate diseases and prostate cancer. Increased awareness of prostate cancer and PSA test and wide spread screening based on early diagnosis affect the increase in incidence, but alsobrings the convenience of early diagnosis and decreases the mortality rate of the disease. AMH is produced in men by sertoli cells inside the testicles. It should also be noted that AMH is a peptide hormone within the TGF-β growth factor family that controls cell poliferation, cell differentiation and a poptosis in normal tissues. Although the PSA test is knownto be functional in the early diagnosis of prostate cancer, there are different opinions on AMH. The result showed that serum tPSA, creatinine, urea, and uric acid were significantly higher while RBS was no significantly in patients with prostatitis compared with controls ($P < 0.05$).

This study deals with comparing PSA, PAP and AMH levels for early diagnosis of prostate cancer.



**2021, 65 Pages**

**Keywords:** PSA, PAP, AMH, Prostate Cancer, Early Diagnosis

## TEŞEKKÜR

"**Prostat kanserinin erken tespit belirteci olarak AMH'nin prostat spesifik antijen ve prostatik asit fosfataz ile değerlendirilmesi**" adlı bu Yüksek Lisans çalışmamın her safhasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, her türlü yardımını esirgemeyen, her zaman destekleyen ve inanılmaz bir anlayış gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melike Bilgi KAMAÇ'a ve çalışmanın yönlendirilmesinde ve yürütülmesinde yol gösteren, kıymetli fikirlerini esirgemeden sunan, değerli eş danışman hocam sayın Prof. Dr. Wısam Mahmood MOHAMMED ye sonsuz teşekkür ederim.

HAYDER JAMEEL ALHARI

Çankırı, Ocak 2021

# İÇİNDEKİLER

**TEZ ONAYI** ..... **i**
**ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ** ..... **ii**
**ÖZET** ..... **iii**
**ABSTRACT** ..... **iv**
**TEŞEKKÜR** ..... **v**
**İÇİNDEKİLER** ..... **vi**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **viii**
**ÇİZELGELER DİZİNİ** ..... **ix**
**KISALTMA** ..... **x**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. Prostat Bezi ve Prostat Hastalığı ile İlgili Genel Bilgiler** ..... **3**
**2.1 Prostat Bezinin Embriyolojisi** ..... **3**
**2.2 Prostat Bezinin Anatomisi** ..... **4**
**2.3 Prostat Bezinin Fizyolojisi** ..... **6**
**2.3.1 Prostatın Androjen Mekanizması** ..... **6**
**2.3.2 Prostat Bezinden Salgilanan Bileşikler Ve Maddeler** ..... **7**
**2.4. Prostat Kanseri** ..... **8**
**2.4.1 Epidemiyoloji** ..... **8**
**2.4.2.2 Harici Risk Faktörleri** ..... **10**
**2.4.2.2.1 Beslenme ve Diyet** ..... **14**
**2.4.2.2.2 Sosyoekonomik Faktörler ve Meslek** ..... **15**
**2.4.2.2.3 Kadmiyum Maruziyeti** ..... **16**
**2.4.2.2.4 Enfeksiyon Etkenleri** ..... **17**
**2.4.2.2.5 Cinsel Davranış** ..... **17**
**2.4.2.2.6 Sigara Kullanımı** ..... **18**
**2.4.2.2.7 Vasektomi** ..... **18**
**2.5 Temel ve Ayırt Edici Belirtiler** ..... **19**
**2.5.1 Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri** ..... **20**
**2.5.2 Transrektal Ultrason Biyopsisi** ..... **20**
**2.5.3 Dijital Rektal Muayene** ..... **21**
**2.5.4 PSA** ..... **21**
**2.5.4.1 PSA İzoformları, PSA Yoğunluğu ve Hızı** ..... **22**
**2.5.4.2 PSA – Yaş İlişkisi** ..... **22**
**2.5.4.3 Serbest PSA (fPSA)** ..... **23**
**2.5.4.4 PSA Yoğunluğu (PSAd)** ..... **23**
**2.5.4.5 PSA Hızı (PSAV) ve PSA ikiye katlama süresi (PSADT)** ..... **24**
**2.5.5 Diğer Kan Testleri** ..... **24**
**2.5.5.1 Prostat Sağlık İndeksi (PHİ)** ..... **24**
**2.5.5.2 4K Skoru** ..... **25**
**2.5.5.3 İdrar Testleri** ..... **26**
**2.5.5.4 Nomogramlar** ..... **26**
**2.5.6 Prostat Kanserinin Erken Teşhisi ve AMH, PSA, PAF Uygulamaları** ..... **26**
**2.5.6.1 Erken Teşhis** ..... **27**
**2.5.6.2 Prostat Kanserinde Erken Teşhis** ..... **29**
**2.5.6.3 Prostat Kanserinin Erken Teşhisinde PSA Uygulamaları** ..... **31**

**2.5.6.4 Prostat Kanserinin Erken Teşhisinde AMH Uygulamaları ..... 34**
**2.5.6.5 Prostat Kanserinin Erken Teşhisin PAP Uygulamaları ..... 35**
**3. MATERYAL ve METOT ..... 36**
**3.1 Materyal ..... 36**
**2.3 Metot ..... 37**
**3.2.1 Spektrofotometre ..... 38**
**3.2.2 Mini Vidas Cihazinin Çalışma Prensibi ..... 39**
**4. BULGULAR ..... 41**
**4.1 S. Ürik asit, Üre, S. Kreatin ve Şeker Değerlerinin Tespiti ..... 41**
**4.2 PSA ve PAP Değerlerinin Tespiti ..... 41**
**4.3 AMH Değerlerinin Tespiti ..... 44**
**5. TARTIŞMA ve SONUÇ ..... 48**
**KAYNAKLAR ..... 51**
**EKLER ..... 64**
**ÖZGEÇMİŞ ..... 65**

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1** Prostat Bezinin Kısımları.....6
**Şekil 3.1** Mini Vidas Cihaz…….39
**Şekil 3.2** Mini vidas sitrp.....39
**Şekil 4.1** Erken Teşhis Hasta ve Kontrol Grubu, Nükseden Hastalar.....44

## ÇİZELGELER DİZİNİ

**Çizelge 2.1** PSA – yaş ilişkisi……...……..22
**Çizelge 4.1** Serum B. üre, R.B. Şeker, S. kreatinin ve ürik asidin prostatlı hastalardaki sonuçları.....41
**Çizelge 4.2** Kontrol ve deney grubu hastalarının PSA ve PAP değerlerinin karşılaştırılması.....42
**Çizelge 4. 3** Deneyler arası PSA-RIA ve PAP-RIA hassasiyeti……....43
**Çizelge 4.4** AMH dörtlüleri – vaka ilişkileri (Kontrol ve deney grupları)……...…..…46

## KISALTMA

| | |
|---|---|
| % | Yüzde |
| / | Taksim |
| + | Artı |
| ° | Derece |
| µg | mikro gram |
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| AMH | Anti Müller Hormonu |
| AP | Asit Fosfataz |
| BPH | İyi Huylu Prostat Hiperlazisi |
| CZ | Santral Bölge |
| DHT | Dihidrotestesteron |
| DRM | Dijital Rektal Muayene |
| ERSPC | Avrupa Prostat Kanseri Tarama Çalışması |
| fPSA | Serbest Prostat kanseri |
| g | Gram |
| kg | Kilogram |
| lt | Litre |
| m² | Metrekare |
| mm | Milimetre |
| ng | Nano Gram |
| ºC | Santigrat Derece |
| OH | Hidroksil |
| PAP | Prostatik Asit Fosfataz |
| PCA | Prostat Kanseri |
| PCPT | Prostat Kanseri Önleme Çalışmaları |
| PHİ | Prostat Sağlık İndeksi |
| PSA | Prostatik Spesifik Antijen |
| PSAd | Prostatik Spesifik Antijen Yoğunluğu |
| PSADT | Prostatik Spesifik Antijen Ikiye Katlama Süresi |
| PSAV | Prostatik Spesifik Antijen Hızı |
| PZ | Periferal Bölge |
| TGF-β | Büyüme Faktörü-Beta |
| tPSA | Toplam Prostat Spesifik Antijen |
| TRUS | Transrektal Ultrason |
| TURP | Transüretral Prostat Rezeksiyonu |
| TZ | Transizyonel Bölge |
| UGS | Ürogenit |

# 1.GİRİŞ

Prostat, mesanenin altında, rektumun önünde yer alan küçük boyutlu bir salgı bezidir. Prostatın tam merkezinden üretraya kadar uzanan idrarı boşaltma kanalı yer alır. Prostat bezi ikincil seks organıdır ve en önemli görevi meniyi sulandırmaktır. Meninin %95'i prostat bezinden salgılanan bu sıvıdan oluşur. Prostatın büyümesi neticesinde üretra sıkışır ve idrar akışı zorlaşır ve hatta neredeyse tamamen durma noktasına gelir. Bu nedenle prostat hastalığının en belirgin nedenlerinden biri idrar yapma esnasında ortaya çıkan zorluktur (Beauval 2017). Prostat hastalığının, erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Başlangıçta oldukça az belirtiler sergileyen ancak ilerleyen dönemde ani gelen idrar ihtiyacı, geceleri sık bir şekilde idrar hissi ile uyanma ve idrar kaçırma ve idrar yaparken zorlanma gibi belirtileri de beraberinde getiren bir hastalıktır. Elli yaş ve üzeri erkeklerin % 20'den fazlasında prostat büyümesi görülür. Ergenlik dönemine kadar aktif olmayan prostatın fonksiyonları 25 yaşına kadar artar ve daha sonra azalma eğilimine girer. Prostat büyümesi, prostat kanserine giden yoldaki ilk adım olarak değerlendirilebilir. Erkeklerin yakalandığı kanser türleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alan prostat kanseri, prostat dokusunda malign hücrelerinin oluşturduğu bir hastalıktır. Prostat hastalığının ve prostat kanserinin belirtileri neredeyse aynıdır. Bu belirtilerin başlıcaları şunlardır: Azalmış ya da kesik kesik idrar akımı, bilhassa geceleri olmak üzere sık sık idrar yapma hissi, idrar yapmakta zorlanma, idrar sırasında ağrı ve yanma, idrar ya da meniden kan gelmesi ve ağrılı cinsel birleşme. (Braun 2017). Prostat hastalığının ve prostat kanserinin tespiti için bu belirtiler dikkate alınmalıdır. Ayrıca herhangi bir belirti ya da hafif şiddetli belirtiler olsa bile 50 yaş ve üzeri erkeklerin yılda bir kez rektal muayene olması ve PSA testi yaptırması önerilmektedir. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkekler yüksek risk grubu olarak değerlendirilir. Yüksek risk grubunda yer alan erkeklerin 40 yaşından itibaren tarama muayenelerine başlaması önerilmektedir (rektal muayene, PSA testi, transrektal ultrason, transrektal biyopsi, fleksibl ultrason). Prostat tedavisinde erken aşamada ilaç tedavisi tercih edilse de, ilerleyen evrede ve kanser sürecinde cerrahi müdahalede bulunulmaktadır. Prostat kanseri dört evreden oluşmaktadır. İlk evrede tanı genellikle tesadüfen olmaktadır, belirtiler hayli azdır. İkinci evrede tümörler rektal muayenede hissedilmektedir. Bu evrede tanı genellikle PSA düzeyi ölçümünü takip

eden biyopsi neticesinde konulmaktadır. Üçüncü evrede kanser prostattan komşu doku ve organlara yayılma gösterir. Dördüncü ve son evrede ise kanser lenf bezlerine ve diğer organlara yayılmaktadır. Bu bağlamda prostatın erken tespiti hastalığın henüz başında önlenmesi ve kansere evrilmesinin önüne geçmek adına büyük önem taşımaktadır. Tedavi sürecinde dört farklı tür yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki ihtiyatlı bekleme dönemidir, bu süreçte başka tıbbi problemleri olan yaşlı erkekler eğer prostat hastalığının erken döneminde ise bu yaklaşım tercih edilmektedir. İkinci yaklaşım cerrahi seçenektir. Bu yaklaşım genellikle 75 yaşından daha genç hastalarda ve ameliyatın beraberinde herhangi bir komplikasyon geliştirmeyeceği kişilerde tercih edilir.

Normal (açık) cerrahi yöntemi ve kapalı cerrahi yöntemi olmak üzere iki seçenek mevcuttur. Üçüncü seçenek kanser hastalarında tercih edilen radyoterapi yöntemi ve dördüncü yaklaşım ise hormon tedavisidir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda yeni tedavi yaklaşımları da test edilmektedir.

Bunlar, kemoterapi, kryo cerrahi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason gibi yöntemlerdir (Braun 2017).

Bu bağlamda, prostat tanısı için düzenli doktor muayenesinin yanında PSA ve diğer belirti testlerin gerçekleştirilmesi hayati öneme sahiptir. Bu doğrultuda, çalışmamızda prostat hastalığının erken döneminde, bu hastalığın tespitini kolaylaştırmakta hayli etkin olan anti müller hormonunun prostat spesifik antijen ve prostatik asit fosfotaz ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmakla birlikte bunun yanı sıra ilgili alanda literatüre özgün bir katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

Her ne kadar erken dönemde herhangi bir şikayete neden olmasa da prostat hastalığı ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar ve en nihayetinde prostat kanseri erkeklerde büyük oranlar görülen rahatsızlıklardır. Yaşla birlikte artış gösteren bu rahatsızlıklara bakıldığında, prostat kanserinin dünyada görülme sıklığının yüzbinde 28 olduğunu söylemek mümkündür. Her 5-6 erkekten birinin hayatı boyunca prostat kanseri ile karşı karşıya kalma riski söz konusudur. Bu çalışma, 50 yaş ve üzeri erkek hastalarda sıklıkla

görülen prostat hastalığı ve bu hastalığa bağlı komplikasyonları erken dönemde tespit etmek üzere, anti müller hormonunun PSA ve PAP ile birlikte değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır. Böylece bu alanda bilimsel literatüre özgün ve kapsamlı bir eser katma amacı önem taşımaktadır. Çalışma, doğrudan klinik verilerin değerlendirilmesini esas almakta ve bu vaka bazlı yapısıyla ayırt edici bir yaklaşım ortaya koymaktadır.

## 2. Prostat Bezi ve Prostat Hastalığı ile İlgili Genel Bilgiler

### 2.1 Prostat Bezinin Embriyolojisi

Bir memeli embriyosunun erken döneminde erkek ya da dişi fenotipine doğru gelişme potansiyeli genetik olarak normal bireylerde, embriyonik aşamada dört kritik yapının etkileşimi ile gerçekleşir. Bunlar, Woffian kanalı, müller kanalı, ürogenital sinüs (UGS) ve fetalgonaddır. İnsan embriyosunda, gebeliğin 25 ila 30 günlerinde embriyo 2 – 3 mm ebatındayken wolffian kanalları gelişmeye başlar. Bu kanallar başlangıçta, embriyoda böbrek fonksiyonunu yerine getiren mezonefros için boşaltım kanalı işlevini görür. Wolffian kanalları, boşaltım fonksiyonu tam olarak böbrek tarafından kontrol edilmeye başlamadığı sürece genital sisteme dahil olmaz. Üreterler, gelişim aşamasında, genital sistem yapılarından ayrılan wolffian kanallarından türetilmiş yapılan bir divertiküldür. İnsanda embriyonun ebatı 4 – 5 mm'ye eriştiğinde kanallar hindgut, mezonefros ve gonal ile bağlanmak için uzamış ve lumen boşlukları da oluşmuştur. Müller kanalı, wolffian kanalından daha sonra gelişir ki bu süre gebeliğin altıncı haftasına karşılık gelmektedir. Ürogenita sırtın gonadal ve mezonefrik kısımları arasında epitelyal hücrelerle kaplı bir yarık oluşturur. Bu, daha sonra wolffian kanalına paralel olarak çevresindeki mezenkim boyunca uzanan bir tüp oluşturmak için kapanır. Gebeliğin sekizinci haftasında, bu sürece kadar wolffian kanallar arasında bulunan müller kanalları, müllertüberkülü oluşturan UGS'ye kadar uzanır. UGS, 7 - 9 mm embriyoda, kloakaları rektuma ve UGS'ye bölen ürorektalseptum oluşumu ile üretilir. UGS'nin üst kısmı üretrayı, mülleriantüberkülün altındaki kısmı ise kadında vajinanın bir kısmını ve erkeğin penilüretrasını oluşturur (LaTayia *et al.* 2016).

Erkek cinsel farklılaşma süreci, fetal testis tarafından üretilen androjenlerin etkisi altında belirlenir. Bu hormonların veya uygun reseptörlerin yokluğunda, eksik bir testis, testiküler fonksiyon eksikliği veya androjen reseptör geninde bir mutasyon nedeniyle, fetüs bir dişi fenotipi geliştirir. Erkekte cinsel farklılaşma, testis sertoli hücrelerinde eksprese edilen anti müller hormonunun etkisi altında müller kanal sisteminin gerilemesinden ve wolffian kanallarının androjenlerle stabilizasyonundan oluşan asimetrik bir süreçtir. Erkek cinsel farklılaşmasının ikinci kısmı, fetal testisin leydig hücreleri tarafından üretilen testesteronun etkisi altında gerçekleşir. Bu, vasa efferentia, kıvrık epididimal kanal oluşumu ve vasa deferens oluşturmak için testisleri mezonephros ile bağlayan tübüllerde yapılan değişiklikleri içerir. Androjenik uyaran ayrıca UGS ve dış genital organları erkeksi hale getirir. Bu süreç prostat ve prostatik utrikül oluşumunu, labioskrotal lobların kapanmasını ve penis oluşumunu içerir (LaTayia *et al.* 2016).

50 mm ebatına ulaşmış embriyoda, müller tüberkül bölgesindeki UGS duvarlarından yanal olarak büyüyen epitel tomurcukları şeklinde prostat görünmeye başlar. Lokal mezenkimal kontrol altında bu tomurcuklar doğumda tübül ve alveol ağı oluşturan bir lümen geliştirmeye başlayan katı dallanma kordonları oluştururlar. Lümen oluştukça, apikal hücrelerin bazıları yapısal olarak polarize olur ve salgılama aktivitesinin bir miktar başladığı görülür. Organ büyük ölçüde düz kas içeren bir stroma geliştirirken, kanallar ve asinüsler düz bir bazal epitel tabakası ve uzun sütun yapılı sekretuar epitelyum lümen tabakası ile kaplıdır (Shaprio *et al.* 1992). Bazal ve luminal epitel hücreleri sadece morfoloji temelinde değil, aynı zamanda fonksiyonel olarak ve farklı sitokeratin sınıflarının (bazal hücrelerde keratin 5 ve 14, lüminalde 8 ve 18) ekspresyonlarıyla da ayırt edilebilir (Josso 1981). Prostat bezi, doğum anında küçük olup, puberte ile birlikte büyümeye başlar (Balbay 2008).

### 2.2 Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi, pelvik diyafram ile periton boşluğu arasındaki periton altı bölmede bulunur. Simfisiz kasığın arka tarafında, rektumun önünde ve idrar kesesinin aşağısında bulunur. Prostat bezi klasik olarak cevize benzetilmektedir, koni biçimindedir ve

mesaneden çıkarken proksimal üretrayı çevreler. Prostat bezi taban, tepe ön, arka ve alt yüzeylerden oluşur. Tabanı mesanenin boynuna bağlanır ve prostatik üretra ortasına dar ve dışbükey olan ön yüzeye yakın bir şekilde girer. Apeksürogenital diyaframın üst yüzeyine dayanır ve levator kaslarının medial yüzeyine temas eder. Arka yüzeyi üçgen ve düz olmakla birlikte rektumun ön duvarına dayanmaktadır. Ön yatay yüzey, ön yüzey ile birlikte ürogenital diyaframın üzerindeki levator fasyaya dayanmaktadır (Lee *et al.* 2011).

Prostat bezi, bir psödokapsül içinde içiçe geçmiş glandüler ve stromal elementlerden oluşur. Prostat kapsülünün iç tabakası, kollajenin dış tabakası ile düz kastan oluşur. Prostat kapsülünde biri anterior ve anterolateral olmak üzere apeksta ve biri de ejakülatör kanalların giriş yerinde olmak üzere iki sorunlu yapı vardır. Bu durum, prostatın adenokarsinomunun patolojik evresinin belirlenmesinde de kimi zaman sorun yaratmaktadır (McNeal *et al.* 1986).

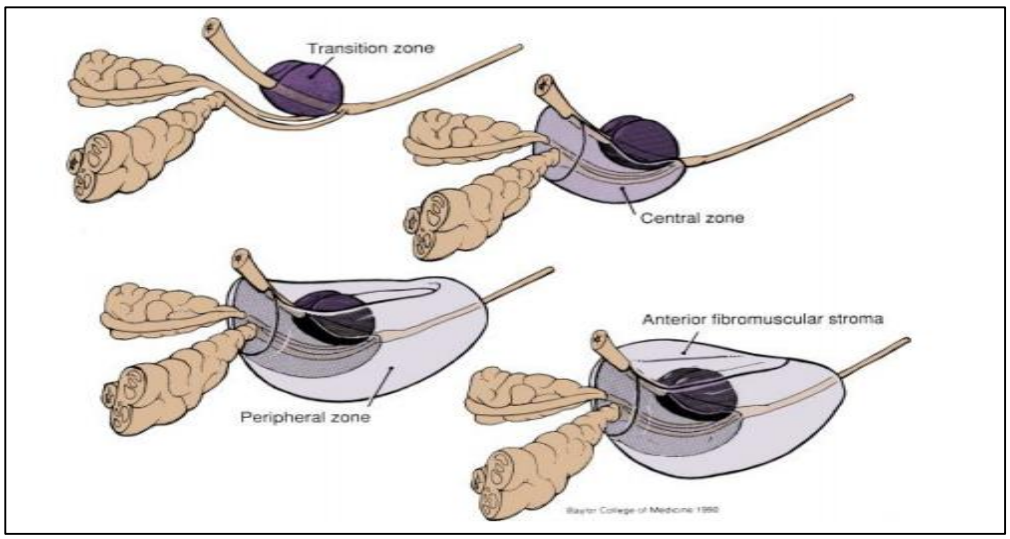
Prostatın sinir sistemine entegrasyonu iç iliyak arterin dalları tarafından prostat pleksus ve arteriyel besleme ile gerçekleştirilirken, prostattan gelen lenfatikler iç iliak düğümlere boşaltılırlar. Prostatik üretra sfinkterik kaslarla çevrilidir. Prosimal üretra düz kas içe çevrilidir ve ejekülasyon sırasında proksimal üretranın kapanmasını sağlar. Böylece retrogradejekülasyon önlenir. Ancak, transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) sırasında preprostatiksfinkterin hasar görmesi veya BPH için a-blokerlerle tedavinin gerçekleştirilmesi retrogradejekülasyona neden olabilir (McNeal 1972).

At nalı şeklindeki distalüretralsfinkter, çizgili kas liflerinden oluşur ve prostat apeksinin distalinde bulunur. Bu sfinkter, demetlerinin periferik. Bölgenin ön yüzeyinde tutturulduğu posteriorda eksik yapıdadır. TURP sırasında veya sıklıkla prostatektomi sırasında bu sfinkterin hasar görmesi halinde üriner inkontinans söz konusu olabilir (Lee *et al*. 2011).

Prostat bezi üç bölüme ayrılmaktadır. Bu bölgelere zonal anatomik bölgeler adı da verilmektedir. Bölümler şunlardır:

- Santral Bölge (CZ) - %25
- Transizyonel Bölge (TZ) - %5
- Periferal Bölge (PZ) - %70

Bu bölgeler farklı embriyolojik kökenlere sahiptir ve histolojileri, anatomik noktaları, biyolojik fonksiyonları ve patolojik bozukluklara yatkınlıkları ile ayırt edilebilir. Tüm prostat kanserlerinin %70'i, esas olarak ürogenital sinüsten türetilen PZ'den kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, Wolffian kanalından türetilen CZ, başka bir Wolffian türevi yapı olan seminal veziküllere benzer şekilde çok düşük bir prostat kanseri insidansına sahiptir. CZ ve PZ'nin eşsiz embriyolojik kökenleri göz önüne alındığında, karsinogeneze duyarlılıkları açısından büyük ölçüde farklılık göstermeleri şaşırtıcı olmayabilir (Lee *et al.* 2011).




**Şekil 2.1** Prostat bezinin kısımları (Baylor College of Medicine 1990)

## 2.3 Prostat Bezinin Fizyolojisi

### 2.3.1 Prostatın Androjen Mekanizması

Plazmadan alınan testesteron, prostat hücrelerinde difüzyon yoluyla girdikten sonra bir dizi enzim yardımı ile diğer steroidlere metabolize olur (Lasnitzki and Franklin 1968).

Testesteronun % 95'ten fazlası en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) dönüşür. Bu dönüşüm işlemi, 5-α-redüktaz enziminin etkisi ile gerçekleşir. Bunun ardından DHT, aktifleştirilmiş androjen reseptörüne bağlanır (Trachtenberg *et al.* 1981). Hormon reseptör kompleksi transformasyona uğrar ve çekirdeğin içine doğru translokasyon gerçekleşir. Çekirdekte RNA-polimeraz aktive edilir ve mRNA sentezi gerçekleştirilir. Bu işlemi mRNA'nın sitoplazmik taşınımı takip eder ve salgı protenlerine translasyon gerçekleşir. Bu proteinler, ejekülasyon sırasında nörolojik uyarı ile lümene salgılanır.

### 2.3.2 Prostat Bezinden Salgılanan Bileşikler ve Maddeler

Prostat bezinden salgılanan bileşikler ve maddeler şu şekilde sıralanabilir: Çinko, sitrik asit, spermin, prostagladinler, kolesterol, seminin, asit fosfataz (AP), prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostatik spesifik antijen (PSA).

Prostat bezindeki çinko içeriği hayli yüksektir bu miktar 50 – 100 mg aralığındadır. Çinko, çok sayıda proteinin bağlanmasında etkilidir. Ayrıca çinko, prostatik antibakteriyel faktör özelliğine sahiptir (Eliasson 1977, Heathcote and Washington 1973).

Prostat bezi, seminal plazmada gerekli olan sitrat için temel üretim kaynağı olma özelliğine sahiptir. Seminal plazmadaki sitrik asit içeriğinin yoğunluğu 3,76 mg/mL'dir. Sitrat, metal iyonları için güçlü bir bağlayıcıdır. Seminal plazmadaki sitrik asit derişimi doğrudan plazma testesteron düzeyine eşit değildir (Huggins 1947, Huggins and Neal 1942).

Prostat bezi, spermin proteinin ana kaynağıdır. Seminal plazmadaki spermin yoğunluğu 0,5 mg/mL – 3,5 mg/mL aralığında değişmektedir. Spermin metabolizması büyüme ile etkileşim içindedir. Spermin, genitoüriner yolu enfektif ajanlardan koruma özelliğine sahiptir (Fair and Wehner 1976).

Prostat bezi, seminal plazmadaki kolesterolün kaynağıdır. Seminal plazmanın kolesterol yoğunluğu 1 mg/mL ve kolesterolün fosfolipidlere oransal yoğunluğu da 0,85 mg/mL'dir. Kolesterol / fosfolipid oranının spermatozoayı sıcaklık ve çevresel şoka karşı stabilize etmektedir (Wang *et al.* 1979).

Prostat bezinde üretilen seminin bir proteolitik enzimdir ve splitejakülasyonun ilk fraksiyonunda görülür. Seminin, seminal plazmanın pıhtılaşmasını ve sıvılaşmasını etkiler. PAP 102000 daltonluk bir glikoproteindir. AP ve PAP prostattan salgılanmaktadır. AP'in seminal plazma içeriği yaklaşık 800-1500 U/mL'dir. Her iki enzim de prostat hastalıklarının ve prostat kanserinin seyrini izlemek için uzun bir süredir kullanılmaktadır (Eryılmaz 2016).

PSA 33000 daltonluk bir glikoproteindir. Bu protein sadece prostatik duktal elementlerin epitel hücrelerinde tespit edilir. 1979 yılında bulunmuş olmasına karşın prostat hastalıklarının ve prostat kanserinin tespiti ve takibi için klinik olarak en önemli göstergedir (Ertürk 2016).

## 2.4 Prostat Kanseri

### 2.4.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri genellikle ileri yaşlarda görülmektedir. 50 yaşın altındaki erkeklerde teşhis oranı tüm hastalar için % 0,1'den daha azdır. Prostat kanseri tanısının konulduğu yaş ortalaması 72 – 74'tür ve hastaların yaklaşık % 85'ine prostat kanseri tanısı 65 yaşından sonra konulmaktadır. 85 yaşında prostat kanseri riski dünya genelinde % 0,5 ile % 20 arasında değişmektedir (Parkin *et al.* 1997). Yapılan çalışmalar neticesinde 85 yaşından büyük erkeklerin çoğunluğunda histolojik seviyede prostat kanseri olduğu düşünülmektedir (Sakr *et al.* 1993).

Prostat kanseri insidansıetnisiteye ve ülkeye göre farklılık göstermektedir. Farklı toplumlar arasındaki insidans farkları 90 kata kadar değişmektedir. En düşük oranın

Asya kıtasında ve bilhassa yılda her yüz bin kişide 1,9 kişi oranı ile Çin'de olduğu bilinmekteyken, en yüksek oranlar Kuzey Amerika, İskandinavya ve bilhassa yılda her yüzbin kişide 137 oranı ile ABD'de yaşayan Afro-Amerikanlarda görülmektedir (Parkin *et al.* 1997). Bu farklılıklar, genetik yatkınlık, bilinmeyen dış risk faktörlerine maruz kalma veya altta yatan kanser farkları ve sağlık hizmetlerindeki farklılıklar gibi yapay nedenlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. 15 yıl içinde prostat kanserinin erkeklerde en sık görülen kanser türü olacağı tahmin edilmektedir (Parkin *et al.* 2001).

Prostat kanserinin farklı ülkelerde birbirinden çok farklı insidanslara sahip olmasının nedeni birçok faktörle açıklanabilir. Sağlık hizmetlerine erişim, sağlık hizmetlerinin kalitesi, kanser istatistiklerinin doğru kaydedilmesi gibi birincil etkenler prostat kanseri oranlarının raporlanmasına doğrudan etki etmektedir. Örneğin, Afrika ülkelerinden güvenilir verilerin elde edilmesi diğer bölgelere göre daha zor olmuştur ve daha uzun sürmüştür. Afrika'dan veriler sağlanmadan önce Afrika'daki prostat kanseri vakalarının Asya ile aynı olduğu düşünülmekteyken günümüzde Afrika ülkelerinde prostat kanserinin sık görüldüğü ve hatta Nijerya'da erkeklerde en sık görülen kanser türünün prostat kanseri olduğu bilinmektedir (Wabinga *et al.* 2000, Ogunbiyi and Shittu 1999, Osegbe 1997). Prostat kanseri insidansınaetnisite bağlamında etki eden unsurlardan biri de göçtür. Örneğin, düşük insidansa sahip Japonya'dan yüksek insidansa sahip olan ABD'ye göç eden kimselerde prostat kanseri insidansının arttığı kaydedilmiştir (Ries *et al.* 2002).

Prostat kanseri insidansı hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda giderek artmaktadır (Parkin *et al.* 2001) Ancak prostat kanseri konusunda artan farkındalık ve PSA testi ile erken teşhise dayalı yaygın taramalar insidansın artmasını etkilemekle birlikte erken teşhis kolaylığını da birlikte getirerek, hastalığın mortalite oranını düşürmektedir (Potosky *et al.* 1995).

### 2.4.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Etiyoloji, spesifik olarak bir hastalığın ya da anormal bir durumun nedeni olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte etiyoloji, hastalıkların nedenleri ve kökenleri ile ilgilenen, tıp biliminin bir dalıdır (Merriam-Webster 2020).

Prostat kanserinin ortaya çıkmasına neden olan çeşitli faktörler, etiyoloji kapsamında incelenmekte ve değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, prostat kanserine etki eden faktörler çeşitli alt başlıklarla ele alınmaktadır.

#### 2.4.2.1 Dahili Risk Faktörleri

Prostat kanserinin görülmesinde etkili olan dahili risk faktörleri temel olarak şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Ailede prostat kanseri öyküsü ve kalıtımsal yatkınlık,
- Hormonlar,
- Irk,
- Yaşlanma ve oksidatif stress,
- İyi huylu prostat hiperplazisi.

**Ailede Prostat Kanseri Öyküsü ve Kalıtımsal Yatkınlık:**

Başta prostat kanseri olmak üzere, ailesinde çeşitli kanser hastalıkları öyküsü bulunan kimselerde prostat kanseri görülme sıklığının diğer bireylere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalar, prostat kanseri olan erkek hastaların erkek akrabalarında prostat kanseri görülme sıklığının arttığını ortaya koymaktadır (Thiessen 1974, Krain 1974). Prostat kanserinin yanı sıra, ailesinde meme kanseri görülen erkek hastaların prostat kanserine yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu değerlendiren çalışmalar da mevcuttur (Thiessen 1974). Birinci dereceden akrabalarında prostat kanseri görülen erkeklerin prostat kanserine yakalanma riskinde artış olduğu yapılan

çalışmalarla desteklenmektedir (Spitz *et al.* 1991). Babası veya erkek kardeşlerinden birine prostat kanseri tanısı konan erkeklerin prostat kanseri geliştirme riskinin iki kat artığı ve bununla birlikte ailesinde prostat kanseri tanısı konan erkeklerin prostat kanserine yakalanma olasılığının prostat kanseri tanısı konulan akraba sayısı ile doğru orantılı bir şekilde arttığı da yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Steinberg *et al.* 1990, Carter *et al.* 1990, Carter *et al.* 1992).

**Hormonlar**

Prostat kanserinde hormonların etkisi, harici risk faktörleri kapsamında incelenen beslenme alışkanlıkları ile birlikte çift yönlü bir etki göstererek ortaya çıkabilmektedir. Steroid hormonlarının prostat kanseri gelişimi ile etkileşimi tam olarak anlaşılmamış olsa da düşük yağlı ve yüksek lifli bir diyetin dolaşımdaki testesteronu azaltarak erkek cinsiyet hormonu metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (Adlercreutz 1990, Hamalainen *et al.* 1983, Hamalainen *et al.*1984). Testesteron, normal prostat epitelinin büyümesinde etkili olduğu ve böylece erken prostat kanserinin endokrin bağımlı olduğu uzun zamandır bilinen bir durumdur (Coffey 1979). Günümüzden yaklaşık 60 yıl önce, sıçanlar üzerinde yapılan bir bilimsel araştırmada, uzun süreli gösterilmiştir (Noble 1959). Değişen hormon metabolizmasının, prostat kanserinin histolojikten ziyade klinik olarak anlamlı formlara evrilmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Yapılan klinik çalışmalar hadım edilmiş erkeklerde prostat kanseri insidansının çok düşük olduğunu ortaya koymaktadır (Hill *et al.* 1979, Wynder *et al.* 1984, Hovenian and Deming 1948). Ancak, belirtmek gerekir ki, prostat kanseri tanısı konan her hastada, kan dolaşımındaki testesteron seviyelerinin sürekli olarak yüksek değerlerde ölçüldüğü de gözlenmemiştir (Ghanadian *et al.* 1979, Jackson *et al.* 1981, Hammond *et al.* 1978).

Testesteron hormonu haricinde, diğer hormonlar bilhassa prolaktin ve östrojen de prostat metobolizmasında rol oynamaktadır (Rannikko *et al.* 1983, Barsch *et al.* 1977, Harper *et al.* 1976). Yapılan çalışmalarda, karaciğer sirozu olan hastalarda düşük plazma testesteron düzeyleri tespit edilmesine karşın, hiperöstrojenizm görülmüştür (Henderson *et al.* 1982, Glantz 1964). Bununla birlikte, metastatik prostat kanseri için

östrojen kullanımı ile başarılı bir hormonal tedavinin gerçekleştirildiğini de belirtmek mümkündür (Coffey 1979).

Sonuç olarak prostat kanseri gelişiminde hormonların etkisinin hem dahili hem de harici faktörlerden etkilenebileceğini ifade etmek mümkündür.

**Irk**

Uzun süredir yapılan çalışmalar, farklı etnik gruplar arasında bildirilen klinik prostat kanseri insidansında büyük farklılıklar olduğunu ortaya ortaya koymaktadır. Hem insidans hem de mortalite verilerine bakıldığında, klinik prostat kanseri insidansının Asyalı erkeklerde daha düşük olduğu ancak buna karşın İskandinav ülkelerindeki erkeklerde daha yüksek olduğu açıkça görülmektedir (Boring *et al.* 1992). Bu farklılık oranları oldukça yüksek bir ayrımı da ortaya koymaktadır, öyle ki, Çinli erkekler ile Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Afro-Amerikan erkekler arasında yaklaşık 120 kata varan bir farklılık görülmektedir (Waterhouse *et al.* 1982, Boring *et al.* 1992).

Irklar arasındaki farklılıkların çevresel ve harici faktörler ile ilgili olup olmadığı konusundaki çalışmalar devam etmektedir ancak göç ve sağlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda, yüksek prostat kanseri insidansının görüldüğü ülkelerden düşük insidansın görüldüğü ülkelere göç eden erkeklerin, göç ettikleri ülkedeki prostat kanseri görülme insidansını yükselttikleri düşüncesi desteklenmektedir (Vogelstein *et al.* 1988, Dunn 1975, Yu *et al.* 1991, Meikle and Smith 1990). Prostat kanserinin ırka dayalı insidansının değerlendirilmesinde, yaşam beklentisi, diyet, sosyoekonomik durum gibi harici risk faktörlerinin de dikkate alınması gerektiğine özen göstermek yerinde olacaktır.

## Yaşlanma ve Oksidatif Stres

Teorik olarak, prostat kanserinin de diğer kanser türleri gibi oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu bağlamda destekleyici kanıtların sınırlı olduğunu belirtmek mümkündür. Klinik çalışmalar, selenyum, α-tokoferol (E vitamini) ve likopen gibi antioksidanların alımının, prostat kanserine karşı koruma sağladığını ortaya koymaktadır. İnsan prostatının yaşlanma ve prooksidasyon–antioksidasyon homeostazı arasındaki ilişkiye dayalı gelişimi konusunda mevcut çalışmalar henüz yetersiz olsa da bu yöndeki çalışmaların sayısı artmaya devam etmektedir (Bostwick *et al.* 2004). Prostat kanserinin, ilerleyen yaşla birlikte görülmesinin nedeni bu etki ile açıklanabilmektedir.

## İyi Huylu Prostat Hiperplazisi

İyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin kanser etkisi haricinde, iyi huylu bir şekilde büyümesidir. BPH de tıpkı prostat kanseri gibi ilerleyen yaşla birlikte görülür ve BPH görülme sıklığı oldukça fazladır. Bu nedenle, BPH'nin prostat kanseri için bir risk faktörü olup olmadığının tespiti kimi durumlarda bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Her iki durumdaki büyüme de androjene bağlı gibi görünse de BPH sıklıkla prostatın merkezi veya geçiş bölgesinde ortaya çıkmaktayken, kanser durumunda büyüme genellikle prostat bezinin periferik bölgesinde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, BPH ile prostat kanseri riskinin 13,5 oranında olduğu ortaya konulmuştur (Mishina *et al.* 1985). Bir başka çalışmada ise, daha önceden BPH tanısı konmuş hastalarda göreceli olarak 5,1 oranında bir riskin söz konusu tespit edilmiş ancak bu çalışmadaki tüm olgular histolojik olarak doğrulanmamıştır. Bununla birlikte BPH tanısı konan erkeklerde prostat kanserinden ölüm oranı diğer hastalara göre daha yüksektir (Armenian *et al.*1974). 70 yaşından önce prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda, BPH öyküsü belirgin bir şekilde tespit edilmiştir (Kolonel *et al.* 1988). Bütün bu çalışmalara rağmen, kimi çalışmalarda da BPH ile prostat kanseri arasında ilişki tespit edilememesi de söz konusudur (Greenwald *et al.* 1974.).

### 2.4.2.2 Harici Risk Faktörleri

Prostat kanserinin görülmesinde etkili olan harici risk faktörleri temel olarak şu şekilde sıralanabilmektedir:

Beslenme ve diyet,
Sosyoekonomik faktörler ve meslek,
Kadmiyum maruziyeti,
Enfeksiyon etkenleri,
Cinsel davranış,
Sigara kullanımı,
Vasektomi.

#### 2.4.2.2.1 Beslenme ve Diyet

Beslenme alışkanlıkları ve diyetin prostat kanseri üzerindeki etkileri, yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konulmuştur (Waterhouse *et al.* 1982, Vogelstein *et al.*1988, Dunn 1975, Haenszel *et al.* 1968, Yu *et al.* 1991, Shimizu *et al.* 1991, Muir *et al.* 1991). Böylelikle histolojik kanserlerin dünya çapında benzer sıklıkta ortaya çıktığı açıklanabilmektedir. Batı toplumlarında klinik insidansın yüksek olmasının beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olduğu düşünülebilmektedir (Carter *et al.* 1990, Coffey and Pienta 1987, Barnetson 1954, Dunn 1975). Prostat kanseri riskinin yüksek yağ alımı ile arttığı fikri çok sayıda bilimsel araştırmaya konu olmaktadır. Diyet yağının prostat kanserinde önemli bir risk faktörü olduğu değerlendirilmektedir (Graham *et al.* 1983, West *et al.* 1991, Kolonel *et al.* 1983, Lew *et al.* 1979, Severson *et al.* 1988, Kaul *et al.* 1987, Severson *et al.* 1989).

Beslenme alışkanlıkları, seks hormonlarının üretimini değiştirebilmekte ve prostat bezindeki kanser oluşum riskini etkileyebilmektedir (Hutchinson 1976). Bu varsayım yalnızca yağ alımında değil A vitamini gibi yağda çözünen vitaminlerin yanı sıra çinko gibi ilişkili eser besin maddelerini de kapsamaktadır. Çalışmalar, yüksek ve düşük riskli bölgelerde, diyetlerin yağ içeriği arasındaki farklılıkları ortaya koymaktadır (Coffey and Pienta 1987, Berg 1975, Rose *et al.* 1986). Farklı ülkeleri kapsayan bir çalışmada,

prostat kanseri ölümlerinin toplam yağ tüketimi ile yüksek derecede ilişkili olduğunu ortaya konmuştur (Armstrong and Doll 1975). Ayrıca bu sonuç, başka çalışmalarla da doğrulanmış ve prostat kanseri ile yağ alımı arasındaki ilişkinin bitkisel yağları kapsamadığı ancak hayvansal yağlarla doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Rose *et al.* 1986). Bu bulgu, lif bakımından zengin diyetlerle beslenen erkeklerin prostat kanseri insidansının daha düşük olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarla da desteklenmektedir (Kaul *et al.*1987, Blair *et al.* 1978, Rotkin *et al.* 1977, Slattery *et al.* 1977, Snowdon *et al.* 1984, Mettlin *et al.* 1989, Mills *et al.* 1989). Yağ haricindeki diyet unsurları ile prostat kanseri arasındaki ilişki oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Belirli bir besinin etkisini diyette yer alan diğer besinlerin etkisinden ayırarak incelemek ve belirli bir kanser türü ile ilişkisini tanımlamak oldukça zordur (Graham *et al.* 1983, Kaul *et al.* 1987, Sverson *et al.* 1989, Rose *et al.* 1986, Mills *et al.* 1989). On dört bin erkek üzerinde yapılan bir araştırmada, fasulye, mercimek, bezelye, domates, kuru üzüm, hurma ve kuru meyve tüketiminin prostat kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur (Mills *et al.* 1989). C vitamini, B1 ve B2 vitamini, selenyum, çinko, protein, karbonhidrat ve lif gibi diğer diyet unsurlarının prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu hususunda herhangi bir çıkarsama ya da tespit söz konusu değildir (Heshmat *et al.* 1985, Ohno *et al.* 1988, Kolonel *et al.* 1985, Kolonel *et al.* 1987, Schwartz *et al.* 1990).

Genel olarak, beslenme alışkanlıkları ve diyet ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin incelenmesine yönelik çalışmalarda elde edilen sonuçlar, yüksek lifli ve az yağlı bir diyetin erkekleri prostat kanseri gelişimine karşı koruyabileceği fikrini destekler niteliktedir.

#### 2.4.2.2.2 Sosyoekonomik Faktörler ve Meslek

Yapılan çalışmalar neticesinde sosyoekonomik durum ve eğitim durumu ile prostat kanseri gelişimi riski arasında anlamlı ve doğrudan bir ilişki tespit edilmemiştir (Mishina *et al.* 1985, Baquet *et al.* 1991, Ernster *et al.*1978).

Meslek ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının oldukça büyük bir

çeşitliliğe sahip olduğunu belirmek mümkündür. Prostat kanseri tanısı konmuş 40 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların % 75'inin tarım sektöründe çalıştığı görülmüştür, BPH tanısı konulan kontrol grubundaki erkeklerde ise tarım sektöründe çalışma oranı % 37,50 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yapılan farklı çalışmalarda kentlerde yaşayan erkeklerle kırsal alanda yaşayan erkekler karşılaştırılmış ve bu bağlamda herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir (King *et al.* 1963, Hoover *et al.* 1975).

Prostat kanseri insidansının yüksek olarak tespit edildiği bazı sektör ya da meslekleri şu şekilde sıralamak mümkündür; tamircilik, gazetecilik, tesisatçılık, kauçuk imalat sanayii. Her ne kadar bu sektör ve meslekler yapılan deneysel çalışmalarla tespit edilmiş olsa da elde edilen raporları doğrulamak üzere daha fazla çalışma yapılması gerekli olarak kabul edilmektedir (Williams *et al.* 1977, Ernster *et al.* 1979, Decoufle *et al.* 1977, Lloyd *et al.* 1970, Redmond 1975, Schumann *et al.* 1980). Prostat kanseri riskinin en fazla olduğu değerlendirilen çalışanlar genellikle kadmiyuma maruz kalan kişilerdir. Bu bağlamda kadmiyum maruziyetini ayrı bir başlık altında incelemek yerinde olacaktır.

#### 2.4.2.2.3 Kadmiyum Maruziyeti

Meslek grupları ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere gerçekleştirilen çalışmaların büyük bir kısmı, kadmiyum maruziyetinin prostat kanser riskini az da olsa artırdığı düşüncesini desteklemektedir. Kadmiyumun, çinko ile etkileşime girerek prostat kanseri riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Çinko, çoklu hücre içi metabolik yollarda gerekli bir eser elementtir ve prostat bezinde yüksek miktarda çinko bulunmaktadır (Kerr *et al.* 1960). Polimerazlar gibi DNA ve RNA replikasyonu ve onarımında yer alan çeşitli enzimler düzgün bir şekilde çalışmak için çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Prostat, vücuttaki bütün organlardan daha yüksek bir çinko derişimine sahiptir. Kanserin oluştuğu prostat bezleri, kanser olmayan prostat bezlerine göre daha düşük çinko seviyelerinde sahiptir. Bununla birlikte, çinkonun prostat kanseri ile ilişkisine yönelik çalışmalar günden güne artış göstermektedir (Schrodt *et al.* 1964,

Gyorkey *et al.* 1967, Mawson and Fischer 1952, Whelan *et al.* 1983, Wilden *et al.* 1975).

#### 2.4.2.2.4 Enfeksiyon Etkenleri

Prostat kanseri ve virüsler arasında kesin bir bağlantı kurulamamaktadır (Chekoway *et al.* 1987, Centifanto *et al.* 1973, Dishi *et al.* 1990). Ancak yapılan bir çalışmada, prostat kanseri tanısı konmuş erkeklerde herpesvirüs ve sitomegalovirustitrelerinin kontrol popülasyonuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Schuman *et al.* 1977). Ayrıca, immünofloresan boyama tekniği ile prostat kanseri hücrelerinde herpesvirüs partiküllerin varlığı da tespit edilmiştir (Centifanto *et al.* 1973). Bugüne dek PCR gibi hassas teknikler ile gerçekleştirilen bir çalışma ile enfeksiyon etkileri ve prostat kanseri arasındaki ilişki ortaya konmuş değildir. Bununla birlikte, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile prostat kanseri gelişim riski arasındaki ilişki hususunda literatürde bir fikir ayrılığı olduğu görülmektedir (Cannon *et al.* 1982, Chekoway *et al.* 1987, Sandford *et al.* 1977, Dishi *et al.* 1990).

#### 2.4.2.2.5 Cinsel Davranış

Cinsel davranış (etkinlik) ve üreme yeteneğinin prostat kanseri gelişimi ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların değerlendirilmesinin hayli karmaşık ve zorlu olduğu düşünülebilmektedir. Öyle ki evliliğin genellikle cinsel aktivitenin artması ile eş anlamlı olduğu kabul edilmekte ve üreme yeteneği de genellikle çocuk sayısı ile ölçülmektedir. Cinsel davranışın prostat kanseri riski ile herhangi doğrudan bir ilişkisi olup olmadığı hususu halen tam olarak aydınlatılamamaktadır (Cannon *et al.* 1982, Greenwald *et al.* 1974, Mishina *et al.* 1985, Chekoway *et al.* 1987, King *et al*, 1963, Shaarawy and Mahmood 1982, Kolonel *et al.* 1988, Talamini *et al.* 1986).

#### 2.4.2.2.6 Sigara Kullanımı

Yapılan çalışmalar neticesinde, prostat kanseri gelişiminde sigara kullanımının bir risk faktörü olduğu değerlendirilmektedir (Hsing *et al.* 1990, Fincham *et al.* 1990, Honda *et al.* 1988, Shaarawy and Mahmood 1982, Dai *et al.* 1988). Sigara kullanmak ile tütün çiğnemek gibi farklı şekillerde tütün ve tütün ürünü kullanımının prostat kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (Hsing *et al.* 1990). Ancak buna karşın, gerçekleştirilen kimi çalışmalarda ise prostat kanseri ile sigara kullanımı arasında bir bağlantı tespit edilememiştir (Fincham *et al.* 1990). Prostat kanseri gelişiminde, kadmiyum maruziyetinin sigara içen kişileri daha fazla etkilediği tespit edilmiştir (Honda *et al.* 1988). Bununla birlikte, sigara kullanımının serum seks hormonları üzerindeki etkileri ile prostat kanseri gelişiminin öngörülmesine yönelik çalışmalar da söz konusudur. Bu bağlamda, sigara içmenin prostat kanseri geliştirme riskine az da olsa katkıda bulunduğu değerlendirilmektedir (Shaarawy and Mahmood 1982, Dai *et al.* 1988).

#### 2.4.2.2.7 Vasektomi

Vasektomi operasyonu geçiren erkeklerin kan dolaşımında daha yüksek seviyede testesteron olduğu tespit edilmiş olup bu durumun prostat kanseri riskini artırabileceği öne sürülmektedir (Honda *et al.* 1988). Vasektomi operasyonu geçirmiş erkeklere yönelik gerçekleştirilen, oldukça geniş kapsamlı bir çalışmada, 533 adet katılımcı incelenmiş ve her bir katılımcı üç adet kontrol grubu üyesi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri riski ile BPH'nin vasektomi ile artmadığı ancak genel olarak 68 kişide prostat kanseri vakasının ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Sidney 1987). Bazı çalışmalarda ise vasektomi operasyonu geçirmiş erkeklerde prostat kanseri riskinde az da olsa artış olduğu ortaya konulmaktadır (Honda *et al.* 1988, Ross *et al.* 1983, Mettlin *et al.* 1990). Ayrıca yapılan büyük çaplı başka bir çalışmada ise vasektomi operasyonu geçirmiş 14607 erkek incelenmiş ve prostat kanseri riski ile vasektomi arasında nispi bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Giovannucci *et al.* 1992, Giovannucci *et al.* 1992). Bu bağlamda, vasektominin prostat kanseri gelişimini artıran bir risk faktörü olduğu değerlendirilebilmektedir.

## 2.5 Temel ve Ayırt Edici Belirtiler

Prostat hastalıklarının ve prostat kanserinin görülen en belirgin belirtisi, prostat bezindeki büyüme nedeniyle idrar yollarının tıkanması ve idrar yaparken zorlanmadır. Bununla birlikte prostat büyümesinin en yaygın belirtileri olarak şunları saymak mümkündür:

- İdrar yapmada aciliyet hissi,
- Noktüri,
- Sık idrar yapma,
- İdrar yapmada hezitansi.

Bu semptomların aniden ortaya çıkmasının yanı sıra, ikincil semptomlar bağlamında BPH ile prostat kanseri semptomlarının ayırt edilmesi hayli zor olmaktadır. Diğer nadir belirtiler ve bulgular hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, iktidarsızlık başlangıcı veya penilereksiyonun daha az sertlikle gerçekleşmesi yaşlılık durumu hariç olmak üzere erektil işlevde rol oynayan periprostatik doku üzerinde hasarların ortaya çıkması da söz konusu olabilmektedir. Bazı durumlarda, uzak organlardaki metastatik hastalıklar da prostat hastalığı tanısında haber verici özellikte değerlendirilebilmektedir. Bu gibi durumlarda, vertebral metastazlara sekonder sırt ağırısı en sık görülen başlangıç özelliği olarak bilinmektedir. Hastaların küçük bir yüzdesinde mesane boynu tıkanıklığının neden olduğu akut idrar, retansiyonu neden olduğu bilateral hidronefroz veya prostat kanserinden epiduralekstansiyonun neden olduğu omurilik sıkışması ilk belirtiler olarak karşımıza çıkmaktadır ancak bu durumlar oldukça olağandışıdır. Bununla birlikte, prostat kanseri tanısı konmuş erkek hastalarda, bu semptomlar ayırıcı tanılar olarak değerlendirilebilmektedir. Hastalarda nadiren de olsa, supraklaviküler lenfadenopati veya hepatik fonksiyon anormallikleri görülmektedir. Bir lenf nodu ya da karaciğer biyopsisinde belirsiz anatomik kaynaklı adenokarsinom da görülebilmektedir. Parafine gömülü veya taze doku üzerinde PSA için pozitif boyamanın varlığı, adenokarsinomun prostattan köken aldığına dair klinik ve patolojik bir ipucu sağlayabilmektedir (Garnick 1993).

### 2.5.1 Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri

Tıbbi teknolojilerin gelişmesi ve prostat kanseri üzerine yapılan bilimsel çalışmaların artması ile birlikte prostat kanserinin tanı ve tedavi yöntemlerinde de gelişmeler kaydedilmektedir. Prostat kanseri, günümüzde, dijital rektal muayene (DRM) ve prostat spesifik antijen (PSA) kan testi ve ardından transrektal ultrason (TRUS) ile birlikte biyopsi olarak tanılanmaktadır. Bununla birlikte prostat kanseri için PSA testlerinin yaygın bir şekilde kullanılması ve tarama programlarının geliştirilmesi ile normal DRM ve yüksek PSA değerleri ile asemptomatik hastalarda prostat kanserlerinin teşhisi % 60 oranında başarılı olmaktadır (Descotes 2019). Prostat kanserinde küçük, yumuşak, düşük dereceli tümörlerden, agresif, yaşamı tehdit eden tümörlere kadar çok farklı şekilde tümörler görülebilmektedir. Dolayısıyla prostat kanserinin heterojen bir hastalık olduğunu belirtmek mümkündür. Bu nedenle, prostat kanserinin başlangıç değerlendirmelerinde, ürologların birincil amacı, hastalığın varlığını tespit ettikten hemen sonra lokal ve uzak kanser yayılımını kontrol etmek ve yayılmaya yönelik agresifliğini ve evresini değerlendirmek yönünde olmaktadır. Bu evreleme, prognozu tahmin etmek, farklı branşlardan da yardım alarak gerçekleştirilecek tedaviyi düzenlemek ve hasta takibini sağlamak açısından önemlidir. Günümüzde transrektal ultrason ile prostat biyopsisi, tüm klinik durumlarda tanıyı doğrulamak için altın standart olarak kabul edilen bir muayene yaklaşımı olmaktadır (Descotes 2019).

### 2.5.2 Transrektal Ultrason Biyopsisi

Transrektal Ultrason (TRUS) ile gerçekleşen biyopsi, 1989 yılından itibaren, prostat muayenesinde tercih edilen önemli bir yaklaşım olarak kabul edilmekte ve günümüzde prostat kanseri için standart tanı testi olarak kabul edilmektedir (Hodge *et al.* 1989). Bununla birlikte, tümörün konumuna göre iğnenin pozisyonu rastgele olduğundan, TRUS biyopsisi, radikal prostatektomide skoru ile karşılaştırıldığında % 15 - % 46 oranında yanlış negatif orana ve tümör değerlendirmesinde % 38'e kadar düşük sonuç verme oranına sahiptir (Kvale *et al*. 2009). Bu nedenle, ürologlar, biyopsi gerektiren hastaların seçimini ve tedavilerini daha uygun bir şekilde gerçekleştirmek ve potansiyel

agresif lezyonları tespit etmek ve ortadan kaldırmak için çeşitli teknikleri değerlendirmek durumundadır.

### 2.5.3 Dijital Rektal Muayene

Erkeklerde işeme disfonksiyonunun değerlendirilmesinde rektal muayene sistematik bir şekilde yapılmaktadır. Ancak kanserin ilk tespitinde rektal muayene sınırlı performans sergilemektedir. Öyle ki, PSA taraması esnasında, prostat kanseri tespit edilen hastaların çoğunda dijital rektal muayene bulguları normal görünmektedir. Bununla birlikte DRM sırasında herhangi bir düzensizlik ya da nodüllerin palpasyonu, PSA seviyesinden bağımsız olarak prostat biyopsisi için bağımsız bir gösterge olarak değerlendirilebilmektedir (Loeb and Catalona 2009).

### 2.5.4 PSA

Total PSA değeri, tümör belirteçlerinin gelişmesine yönelik yapılan testler arasında en temel konuma sahiptir (Lamy *et al*. 2017). Yüksek PSA değeri, artan prostat kanseri riski ile doğrudan doğruya ilişkilidir. Ancak belirtmek gerekir ki PSA yalnızca prostat kanserine değil tamamıyla prostat bezine özgüdür bu nedenle BPH, prostatit ve prostat kanseri tanılarının tamamında PSA düzeylerinden yararlanılmaktadır (Oesterling *et al*. 1993, Nadler *et al*. 1995). Bu nedenle, prostat kanseri tanısında PSA seviyesi ile birlikte, eşlik eden hastalıklar, hastanın yaşı, ailesel kanser öyküsü ve hastanın tercihleri de dikkatle analiz edilmelidir.

Prostat kanseri önleme çalışmaları (PCPT), PSA'nın 4 ng/mL'den düşük seviyelerde olması halinde dahi prostat kanserinin tespit edilebildiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, biyopsinin önerilmesini işaret edecek belirli bir PSA seviyesinin söz konusu olmadığını belirtmek mümkündür. Bu bağlamda, PSA ile tanı koyulmasında, muhtemel tüm prosedürler için risk ve fayda analizi yapılmalı ve diğer biyolojik belirteçlerin kullanılmasına yönelik kapsamlı bir değerlendirme ortaya konmalıdır (Thompsen *et al*. 2013).

### 2.5.4.1 PSA İzoformları, PSA Yoğunluğu ve Hızı

Prostat kanseri taramalarının ve hastalık yönetiminin daha iyi bir hale getirilmesi için PSA veya PSA türevlerini optimize etmek adına çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

### 2.5.4.2 PSA – Yaş İlişkisi

Total PSA (tPSA) değerinde, BPH gelişimiyle ilişkili prostat bezi hacim değişiklikleri nedeniyle yaşa bağlı PSA değişiklikleri dikkate alınmamaktadır. Yapılan bir çalışmalarda, genç erkeklerde prostat kanserinin erken teşhisine yönelik kontrolleri iyileştirmek amacıyla yaşa bağlı referans aralıklarının dikkate alınması önerilmiştir (Oesterling *et al*. 1995). Söz konusu çalışmada önerilen eşik değerleri aşağıdaki gibidir.

**Çizelge 2. 1** PSA yaş ilişkisi

| **Yaş** | **PSA Eşik Değeri** |
|---|---|
| 40'lı yaşlar | 2,5 ng/mL |
| 50'li yaşlar | 3,5 ng/mL |
| 60'lı yaşlar | 4,5 ng/mL |
| 70'li yaşlar | 6,5 ng/mL |

60 yaşından daha genç erkekler üzerinde yapılan bir araştırma, PSA değeri 2,5 ng/mL'nin üzerinde olan ve şüpheli bulgular için DRM ile biyopsileri gerçekleştirilen 13943 adet erkekte eşik değeri yaklaşımının dikkate alındığı PSA testinin yararlı olduğu düşüncesi desteklenmiştir (Loeb *et al*. 2006).

Yapılan farklı bir çalışma ise 60 yaşındaki hastalarda tPSA değerinin klinik olarak saptanan prostat kanseri durumunda yaşam süresi riskini ve hastalıktan kaynaklanan metastazları ve mortalite ihtimalini de öngörme hususunda yararlı olduğunu ortaya koymuştur (Vickers *et al*. 2010).

### 2.5.4.3 Serbest PSA (fPSA)

fPSA / PSA oranının kullanılması için normal DRM sonucu ve PSA seviyesi 4–10 ng/mL arasında olmalıdır. Bu oran, prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda prostat kanseri tanısı konmamış hastalara oranla yaklaşık %15 civarında daha düşük olarak tespit edilmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında, fPSA/tPSA oranının aşırı değerlerinin yalnızca klinik bağlamda yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (Lee e*t al*. 2006).

Başlangıç aşamasında prostat biyopsisi uygulanan ve PSA değerleri 4 – 10 ng/mL seviyesi aralığında olan çok sayıda hasta üzerinde yapılan bir araştırmada PSA seviyesi ile fPSA oranının prostat kanseri ya da ileri evre prostat kanseri için tanısal doğruluğu orta derecede artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda ayrıca, söz konusu bu uygulamanın 60 yaşından büyük hastalarda, yaşları 40 ile 59 arasında değişen hastalara nazaran daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir (Ping *et al*. 2013).

### 2.5.4.4 PSA Yoğunluğu (PSAd)

PSA yoğunluğu, gereksiz biyopsileri önlemek için TRUS ile ölçülen toplam prostat hacmine ya da geçiş prostat hacmine (TZ/PSAd) bölünen tPSA miktarı ile hesaplanmaktadır. PSA değeri 4-10 ng/mL ve 10,1-20 ng/mL aralığında olan iki farklı hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada, PSA ve TZ/PSAd oranının prostat kanseri tanısındaki etkinlikleri değerlendirilmiştir. Buna göre, PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarda prostat kanserinin öngörülmesinde TZ/PSAd oranının 0,37 ng/mL olduğu ve duyarlılığın % 68,8 ve tespit oranının % 72,6 olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte PSA değeri 10,1-20 ng/mL aralığında olan hastalarda oranın 0,50 ng/mL, en iyi duyarlılık değerinin % 70,8 ve tespit oranının % 70,1 olduğu gösterilmiştir. (Ping *et al*. 2013).

Prostat biyopsisi kararında, PSA testi temel dayanak noktası olduğu sürece, prostat bezi hacmi hakkında tercihen bir risk hesaplayıcısı ya da bir nomogram kullanılarak nesnel

bireysel risk değerlendirmesinin yapılması gerektiği önerilmektedir (Verma *et al*. 2014, Robool 2014).

#### 2.5.4.5 PSA Hızı (PSAV) ve PSA ikiye katlama süresi (PSADT)

Klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı konulmasında PSA kinetiğinden yararlanmak oldukça spesifik bir çözüm olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, yılda 0,75 ng/mL'den yüksek PSAV değeri, BPH 'den ziyade prostat kanseri ile ilişkili olmakta ve PSAV ise tPSA'nın daha düşük olduğu bir zamandan daha sonraki dönemlerde risk artışını hesaplamak adına faydalı olabilmektedir (Carter *et al*. 2006). Bununla ilgili yapılan çalışmalarda, yılda 0,4 ng/mL eşik değerinin, düşük PSA seviyelerine sahip olan hastalarda klinik olarak daha anlamlı sonuçlar verebileceğini ve PSAV değerini yorumlamak için tPSA aralığının önemini ortaya koyduğuna dikkat çekilmektedir (Loeb *et al*. 2006). Bununla birlikte, sistematik bir derleme niteliğindeki başka bir çalışmada PSA değerlerinin ve elde edildikleri zaman aralığının oldukça heterojen olduğu ifade edilmektedir (Loughlin 2014). Prostat kanseri taraması için PSAV yeterince dikkatli bir şekilde uygulandığında, PSA seviyesinin ölçüm ve değerlendirilmesine oldukça büyük bir katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, PSAV, prostat kanserinin agresifliğinin tespiti için de yararlı bir yöntemdir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, PSAV değerinin yılda 2 ng/mL değerinden yüksek olduğu tespit edilen hastalarda PSADT ölçümlerinin daha kısa ölüm süresü, daha yüksek gleason skoru ve ileri bir patoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (D'Amico *et al*. 2004).

### 2.5.5 Diğer Kan Testleri

#### 2.5.5.1 Prostat Sağlık İndeksi (PHİ)

PHİ, PSA'nın klinik performansını iyileştirmek için tPSA, fPSA ve (-2) proPSA kan testi sonuçlarının PHİ adı verilen bir matematiksel formül kullanılarak birleştirilmesidir. PHİ testi özellikle bir PHİ sonucunu hesaplamak ve rapor etmek için kullanılmaktadır. Bu formül şu şekilde ifade edilmektedir:

(-2) proPSA / fPSA x tPSA

Bu formül, tek başına tPSA'nın ya da fPSA/tPSA oranının kullanımı ile karşılaştırıldığında, prostat kanserinin saptanmasının hızını artırmaktadır (Catalona *et al*. 2011).

2003 yılından 2009 yılına kadar süren oldukça geniş kapsamlı ve büyük bir çalışmada, PHİ'nin biyopsi sonucunu öngörmede bir araç olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, tPSA seviyeleri 1-1,5 ng/mL arasında değişen ve DRM sonuçlarında herhangi bir şüpheli durum tespit edilmeyen, 6-12 prostat biyopsisi uygulanan 892 hasta üzerinde çalışma sağlanmıştır (Catalona *et al.* 2011). Bu çalışmada, PHİ'nin fPSA'ya ve tPSA'ya kıyasla daha işlevsel olduğu ve daha kesin sonuç verdiği görülmüştür (Catalona *et al.* 2011).

PHİ skorunun yüksek dereceli kanseri düşük dereceli kanserden ya da kanserin olmadığı durumlardan ayırt etmede EAA (European Academy of Andrology ) değeri 0.703 olarak tespit edilmiştir (Catalona *et al. 2011*). Bununla birlikte, coğrafi olarak farklı bölgelerden çok sayıda prospektif çalışmanın analiz edildiği geniş kapsamlı bir başka çalışmada PHİ'nin prostat kanseri tespiti için mevcut tPSA ve fPSA standart referans testlerinden daha spesifik olduğu sonucuna varılmıştır (Lepor *et al.* 2016).

#### 2.5.5.2 4K Skoru

4K Skoru, kallikrein ile ilişkili peptidaz 2 (hK2), PSA, fPSA ve tPSA'yı içeren dörtlü kallikrein panelidir. Bu belirteç Avrupa Prostat Kanseri Tarama Çalışması (ERSPC) kapsamında, taranan popülasyonda retrospektif olarak değerlendirilmiştir. ERSPC popülasyonu üzerinde yapılan farklı çalışmaların gözden geçirilmesi, 4K skorunun yüksek dereceli kanser ve EAA saptamasını 0,0 - 0,11 arasında artırdığını ortaya koymuştur. Yüksek dereceli kanserlerin gözden kaçırılma oranı % 2,5 - % 12 arasında değişmektedir (Vedder *et al.* 2014, Russo *et al.* 2017).

#### 2.5.5.3 İdrar Testleri

Prostat kanseri tanısı konmuş erkeklerde aşırı eksprese edilen prostat kanseri geni (PCA3) mRNA'sı, daha önce biyopsi sonucu negatif çıkan ve PSA seviyeleri kalıcı olarak 4 ng/mL değerinin üzerinde olan erkeklerde biyopsi kararının verilmesinin değerlendirilmesinde belirleyici bir unsurdur. Günümüzde bu test için PCA3 geni temel gösterge olma özelliğini korumaktadır (Wei *et al*. 2014). Bu testin duyarlılık / özgüllük oranını artırmak için farklı eşik değerleri önerilmektedir. Genellikle rapor edilen eşik değeri 35 olarak bildirilmektedir. 3000'den fazla erkeği kapsayan büyük bir çalışmada PCA3'ün prostat kanseri riski taşıyan hastaları belirlemede yararlı bir araç olduğu ortaya konulmuştur (Chevli *et al*. 2014).

#### 2.5.5.4 Nomogramlar

Prostat kanserinin tanısı esnasında, klinik öneminin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve hassas bir tedaviden sonra hastalık nüksü riskinin tahmin edilmesi kimi zaman oldukça zordur. Bu durumda birden fazla bağımsız değişkenin değerlendirilmesinin yararlı olduğu bilinmektedir. Böyle durumlarda, tümörün hangi evrede olduğunu ve agresifliğini anlamak ve daha iyi tahmin etmek için çeşitli verileri bünyesinde barındıran farklı risk hesaplayıcıları ve nomogramlar geliştirilmiştir. Prostat kanseri konusunda tanı koyan klinisyenler bu nomogramlardan ve risk hesaplayıcılarından yararlanabilmektedir. Bu kaynaklara çevrimiçi olarak erişmek mümkündür (Gandaglia *et al*. 2018).

Klinik aşamada kullanılan ve yukarıda yer verilen tüm tanı yöntemlerinde PSA değerleri ve biyopsi sonuçlarından yola çıkarak gleason skoru ile prostat kanseri riskinin belirlenmesi mümkündür.

### 2.5.6 Prostat Kanserinin Erken Teşhisi ve AMH, PSA, PAF Uygulamaları

#### 2.5.6.1 Erken Teşhis

Dünya sağlık örgütü tarafından erken teşhis şöyle tanımlanmaktadır: "Erken teşhis, mümkün olan en erken aşamada bakım sağlayarak, kanser sonuçlarını iyileştirir ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı stratejisidir". Kanserin erken teşhisi genellikle semptomatik hastaları mümkün olduğunca erken tespit etmeye odaklanarak başarılı tedavi şansını artırmaktadır. Kanser tedavisindeki gecikmeler, özellikle daha düşük kaynak erişimine sahip savunmasız popülasyonlarda yaygındır. Gecikmiş kanser tedavisi ya da kanser tedavisine erişmede daha düşük sağkalım olasılığı, daha fazla tedavi morbidiesi ve daha yüksek bakım maliyetleri gibi sonuçlara neden olmakta ve önlenebilir ölümlere ve kanser kaynaklı sakatlıklara neden olmaktadır (World Health Organization 2017).

Erken teşhis, geç aşamada teşhis edilen hastaların oranını azaltmayı amaçlamaktadır. Kanserin erken teşhisinde üç adım vardır. Bu üç adımın her birinde çeşitli engellerle karşılaşılmaktadır ve kanser tedavisindeki gecikmelerin önüne geçmek için farklı müdahalelere gereksinim duyulmaktadır. Erken teşhisin üç adımı şu şekilde gösterilebilmektedir (World Health Organization 2017):

**1. Adım**:

- Farkındalık,
- Semptomlar hakkında farkındalığın sağlanması,
- Uygun tedavi arayışı,
- Sağlık kurumuna erişimin sağlanması,

**2. Adım:**

- Klinik değerlendirme, teşhis ve evreleme,
- Kesin klinik teşhis,

- Teşhis testleri ve evreleme,
- Tedavinin gerçekleştirileceği sağlık kurumuna veya birime sevkin gerçekleştirilmesi.

**3. Adım:**

- Tedaviye erişimin sağlanması,
- Ulaşılabilir, yüksek kaliteli tedavinin sağlanması.

Birinci adımda, sağlık kurumuna erişimin sağlanması için tüm bakım düzeylerinde, entegre, insan merkezli hizmetlerle bağlantılı güçlendirme ve katılımı içeren koordineli bir yaklaşım geliştirilmesi esas alınmaktadır. Bu adım, sağlık okur yazarlığını iyileştirmeyi ve kanseri bir kader olarak algılamayı engellemeyi içermektedir. Erken tanıya uygun kansere bağlı belirtiler için Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirisine bakıldığında, prostat kanseri için erken teşhise yönelik taramaların gerçekleştirilmesi için uzun süredir devam eden idrar zorluğu ve geceleri sık idrara çıkma semptomları yeterli kabul edilmektedir (World Health Organization 2017).

İkinci adımda, teşhis kapasitesinin geliştirilmesi ve sevk mekanizmasının iyileştirilmesi, zamanında teşhisin önündeki engellerin kaldırılması amaçlanmaktadır. Her bakım düzeyindeki sağlık hizmeti sağlayıcıları, kanser semptomlarını belirleme ve teşhis etme hususunda gerekli becerilere sahip olmalıdır. Patoloji, bilhassa kanser teşhisinde önemlidir. Bir hasta için kanserin patolojik doğrulaması olmadığı sürece genellikle kanser tedavisine başlanamamaktadır. Bu adımın sonunda hasta, yüksek kaliteli ve multidisipliner bir kanser tedavisi sağlayan uygun bir sağlık kuruluşuna sevk edilmektedir (World Health Organization 2017).

Üçüncü adımda, kanser tedavisinin zamanında gerçekleştirilmesi için finansal, coğrafi, lojistik ve sosyokültürel engeller ulusal bağlamda ele alınmakta ve bu engellerin üstesinden gelmek için gerekli çalışmalar yapılmaktadır. 2015 yılında düşük gelirli ülkelerin % 30'undan daha azında uygun sağlık hizmetleri mevcutken bu oran yüksek

gelirli ülkelerde % 90'ın üzerinde olarak raporlanmıştır. Kaliteli bir sağlık tesisine ve tedavi imkanlarına erişmek, kanser tedavisinin doğru zamanda gerçekleştirilmesi için oldukça büyük bir öneme sahiptir (World Health Organization 2017).

### 2.5.6.2 Prostat Kanserinde Erken Teşhis

Yukarıda da belirtildiği üzere prostat kanserinde erken teşhise yönelik taramaların başlatılması için uzun süreden beri devam eden idrar zorluğu, sık idrara çıkma ve geceleri idrara çıkma gibi belirtiler esas alınmaktadır.

Prostat kanserinin erken ve tedavi edilebilir bir aşamada teşhis edilmesi için günümüzde yeni tanı yöntemleri, kan tahlilleri, transrektal ultrason (TRUS) ve PSA testine yönelik büyük bir ilgi vardır. Bununla birlikte, prostat kanseri taramasının karşı karşıya kaldığı çok sayıda problem vardır.

Otopsi yapılan 50 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %30'unda histolojik prostat kanseri olduğu görülmüştür ki bu oran klinik prostat kanseri prevelansından üç kat daha fazla ve prostat kanserinin ölüm olasılığından 15 kat daha fazladır. (Klotz, 1993). Bu nedenle bir tarama programı klinik olarak anlamlı prostat kanseri olan hastaların çoğunu veya hepsini tanımlamak ve klinik olarak önemsiz hastalığı olanların çoğunu veya hepsini dışlamak için bir araç sağlamalıdır. Aksi takdirde, mortalite üzerine bir etkisi olmaksızın, eşlik eden morbiditesi ve maliyeti ciddi derecede aşırı bir hal alan tedavi riski söz konusu olmaktadır.

Prostat kanseri tanısı için belirleyici olan tümörlerin büyüklüğünün 1 $cm^3$ hacminden daha büyük olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle DRM ile gerçekleştirilen prostat muayenelerinde tespit edilen 1 $cm^3$ hacminden daha büyük tümöre sahip olan hastaları teşhis etmeye yönelik çabalar, biyolojik olarak önemli bir hastalığı tanımlama olasılığı açısından daha yararlı kabul edilmektedir. (McNeal 1993).

Prostat kanserinin erken teşhisine yönelik olarak epidemiyologlar tarafından bir takım kriterler önerilmektedir. Bu kriterlere aşağıda yer verilmektedir: (Kamoi *et al.*1999)

Etki:

- Kontrollü tedaviler, programın morbidite veya mortaliteyi azalttığını gösteriyor mu?

Eğer göstermiyor ise:

- Erken teşhisi mümkün kılan bir test var mı?
- Mevcut tedavi daha erken bir aşamada daha etkili midir?
- Tedavi, özellikle sınırda olanlar olmak üzere tüm vakalar için kabul edilmekte midir?
- Tespit ve teşhis yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmekte midir?
- Popülasyondaki hastalık prevalansı için yanlış negatif ve yanlış pozitif oranlar bilinmekte midir?
- Tespit manevrasının olumsuz etkileri bilinmekte midir?
- Biliyor ise bunlar nelerdir?
- Programın olumsuz etkileri faydalı yönlerinden daha mı fazladır?

Etkinlik ve kullanılabilirlik:

Öngörülen iş yükünü yönetmek için yeterli teşhis ve yeterli kalitede tedavi olanakları var mıdır?

Doktorlar ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları) önerilen test, tedavi ve takip protokollerini uygun bir şekilde takip edip uygulamaktalar mı?

Hastalar test, tedavi ve takip protokollerini takip edip uygulamaktalar mı?

Verimlilik:

- Önerilen programın maliyet etkinliği nedir?

- Programın maliyet etkinliği, mevcut kaynaklar için rekabet eden diğer sağlık programlarının maliyet etkinliği ile nasıl karşılaştırılmaktadır?

### 2.5.6.3 Prostat Kanserinin Erken Teşhisinde PSA Uygulamaları

PSA seviyesinin ölçümü, 1980'li yıllardan bu yana prostat kanseri taramalarında kullanılan birincil araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde gerçekleştirilen prostat kanseri birinci basamak taramalarında DRM ve serum PSA düzeyleri temel araçlar olarak tercih edilmektedir. PSA değerleri için normalin üst sınırı genellikle 4.0 ng/mL olarak kabul edilmektedir. 4-10 ng/mL arasındaki değerler sınır çizgisi ve 10 ng/mL seviyesinin üzerindeki değerler ise aşırı yüksek olarak kabul edilmektedir. PSA değeri 4 ng/mL'den yüksek olan hastalarda DRM sonuçlarına bakılmaksızın genellikle biyopsi yapılmaktadır. 4 ng/mL'ye karşılık gelen pozitif tanı sınır değeri, en yüksek hassasiyetin (en fazla prostat kanseri tespiti) ve en yüksek özgüllüğün (prostat kanseri olmayan en fazla sayıda erkeğin hariç tutulması) mevcut seviyesini temsil etmektedir (Carter et al. 1997). Prostat kanserinin tanısını kesin olarak koyabilmek için belirli ve kesin olarak kabul edilmiş bir PSA değeri olmadığından ve DRM ile tespit edilen pozitif bulgularda % 100 oranında spesifik olmadığından, prostat kanseri tanısı için prostat biyopsisi halen gerekli bir yöntem olarak görülmektedir.

Klinisyenlere (Uzmanlara) göre PSA test sonucu ile prostat kanseri erken teşhisinde beş yıla kadar zaman kazanılmaktadır. PSA taraması ile tespit edilen tümör oluşumlarının yaklaşık %90'ı klinik olarak lokalizedir ve yaklaşık üçte ikisi patolojik olarak prostatla sınırlıdır. Bununla birlikte, sadece DRM ile saptanan tümörlerin klinik olarak yalnızca %50 – 60 kadarı lokalizedir (Glode 2000). PSA testi prostat kanseri için en önemli tümör belirtecidir ve günümüzde herhangi bir kanser türü için var olan en başarılı tümör belirteçlerinden biri olarak kabul edildiğini belirtmek mümkündür. Prostat kanserinin erken teşhisine yönelik PSA testi oldukça işlevsel ve kullanışlı olmasına karşın, PSA testinde bir takım klinik sorunlar da söz konusudur. Bu sorunları şu şekilde sıralamak mümkündür (Caplan et al. 2002).

PSA, prostat bezi organına özgüdür ancak prostatın malign neoplazmaları için spesifik değildir. Prostat kanseri ile birlikte, BPH, çok sayıda ilaç, enflamatuar durumlar ve erkek genito üriner sisteminin fiziksel manipülasyonlarının serum PSA değerlerinde geçici ve bazen kalıcı değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Yüksek PSA seviyesinin yorumlanmasındaki en kafa karıştırıcı durum BPH gelişimidir. BPH, 50 yaşından büyük erkekler arasında yaygın bir şekilde görülmektedir ve PSA değerini yükseltebilmektedir. Prostat kanseri, bir gram doku başına PSA serum seviyelerinde BPH'den daha yüksek bir artışla ilişkili olsa da (Polascik et al. 1999) BPH gelişimi gözlenen hastalar ile prostat kanseri olan hastalar arasındaki PSA seviyelerinin geniş ölçüde çakışma gösterdiği bilinmektedir (Montironi et al. 2000). Genito üriner sisteme yönelik fiziksel manipülasyonlar ve enflamatuar durumlar, uzun süreli PSA artışına neden olabilmektedir. Bu, serum PSA'nın nispeten uzun (2-3 gün) yarı ömrüne bağlıdır. Akut ve subklinikprostatit ve idrar retansiyonu PSA düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Bununla birlikte kuvvetli prostat masajından sonra PSA düzeylerinde iki kat artış olduğu tespit edilmiştir. İdrar retansiyonunun hafifletilmesinden sonra PSA seviyelerinin ilk 24-48 saat içerisinde %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. PSA seviyeleri, prostatit tedavisinden yaklaşık 6-8 hafta sonra başlangıç seviyesine geri dönmektedir (Polascik *et al*. 1999). PSA düzeyleri genellikle DRM, TRUS ve idrar kesesinin üretral kateterizasyonundan sonra değişmemekte ya da yalnızca minimal düzeyde bir artış göstermektedir (Pienta 1997). Bununla birlikte, PSA ölçümü için numunelere ihtiyaç duyulması halinde genellikle sonuca etkisi muhtemel olan değişkenleri saf dışı bırakmak için numunelerin bu prosedürlerden önce alınması önerilmektedir. İğne ile prostat biyopsisi, PSA düzeylerinde bir ay ya da daha uzun süre devam edecek büyük artışlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, akut prostatit veya iğne ile prostat biyopsisi tedavisini takiben, serum PSA seviyelerini ölçmeden önce 4-6 hafta beklenmesi önerilmektedir. Ayrıca, ejekülasyonu takiben PSA düzeylerinde önemli artışlar olduğu da gözlenmiştir (Tchetgen *et al*. 1996). Bu nedenle PSA ölçümünün ejekülasyonu takiben en az 48 saat geçtikten sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir. (Henry 1996). Dihidro testesteron üretimini azaltan 5-alfa-redüktaz inhibitörü Finasterid'in (5-alpha-reductase inhibitors) BPH hastalarında toplam PSA düzeylerini %80'e kadar düşürdüğü ve tersine bazı hastalarda seviyeleri %20'ye varan oranda artırdığı gösterilmiştir. Bu ilacın altı aylık kullanımından sonra ortalama

pertübasyon %50 azalma ile karakterizedir. Bu nedenle uzun süreli finasterid tedavisinden sonra PSA değerlerinin iki ile çarpılması önerilmektedir. (Polascik *et al*. 1997, Gormley *et al*. 1994).

PSA'nın prostat kanserinin erken teşhisine yönelik günümüzde en hassas tarama aracı olmasına karşın, prostat kanseri vakalarının yalnızca %65-75'inde yüksek PSA düzeyleri görülmektedir. Bu durum, prostat kanseri vakalarının yaklaşık %35 kadarının PSA taraması ile gözden kaçırılabileceği anlamına gelmektedir. Bu nedenle klinisyenler (uzmanlar) ve hastalar normal PSA düzeylerinin prostat kanseri ihtimalini dışlamadığının farkında olması gerekmektedir (Caplan and Kratz 2002).

PSA ölçümlerinde testler arası ve test için değişkenlikler bir süredir bilinmektedir (Hortin *et al*. 1988). Belirli bir hastadan alınan numuneler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, farklı üreticiler tarafından üretilen test araçları ile belirlenen PSA konsantrasyonları, test yöntemlerindeki farklılıklar, kalibrasyon, reaktif özgüllüğü ve PSA antikorları, hastanın serum örneğinde bulunan farklı moleküller gibi etkenler sonuçların farklı çıkmasına yol açabilmektedir (Hortin *et al*. 1988).

Prostat kanseri tanısı konan vakaların sayısı yıllık bazda değerlendirildiğinde bu hastalığa bağlı ölümlerin sayısından çok daha fazladır. Ayrıca, otopsi çalışmaları, yaşlı erkeklerde asemptomatik prostat malignitesi insidansının daha da yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Prostat kanseri birçok hastanın direk ölümüne yol açmak yerine hastalar hayatını kaybedene kadar varlığını sürdürmektedir (Caplan and Kratz 2002). Prostat kanseri için tedavi seçeneklerinin morbidite, yaşam kalitesindeki bozulma ve hatta mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle daha erken aşamalarda daha fazla prostat kanseri vakasının tespit edilmesi hastalar için tek başına yarar sağlayan bir yaklaşım değildir (Caplan and Kratz 2002).

Prostat kanseri taramalarında PSA testinin yayın olarak kullanılmasına rağmen, şimdiye kadar yapılan hiçbir çalışmada PSA tarama programları tarafından prostat kanseri mortalitesinde bir azalma sağlandığı gösterilmemiştir (Carter *et al*. 1999).

### 2.5.6.4 Prostat Kanserinin Erken Teşhisinde AMH Uygulamaları

Son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalar, anti-müller hormonunun (AMH) prostat kanseri riskinin değerlendirilmesinde işlevsel bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

AMH, erkeklerde testisler içindeki sertoli hücreleri tarafından üretilmektedir. Ayrıca belirtmek gerekir ki, AMH, TGF-β büyüme faktörü ailesi içinde, normal dokularda hücre poliferasyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu kontrol eden bir peptit hormonudur (MacLaughlin *et al*. 2010). Bununla birlikte ileri evre prostat kanserinde TGF-β apoptotik regülasyon kaybından dolayı artan konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Jones *et al*. 2010, Shariat *et al*. 2001). TGF-β işlev bozukluğu, kanser gelişimini ve ilerlemesini teşvik eden bir mikro ortam oluşturmak için immünosuoresyon, hücre dışı matris yıkımı, anjiyogenez ve metastaz geliştirmesine katkıda bulunmaktadır (Jones *et al*. 2010, Shariat *et al*. 2001). In vitro olarak yapılan bazı çalışmalar, NF-kB'ye bağlı bir mekanizma yoluyla AMH'nin prostat kanseri hücre hatlarında inhibe edici etkilerini ortaya koymuştur (Segev *et al*. 2002, Hoshiya *et al*. 2003, Tran *et al*. 2006). Ligand bağlayıcı AMH-tip-2-reseptörü (AMHR2), insan prostat kanseri hücre hatlarında ve ayrıca normal ve kanserli prostat dokularında eksprese edilmektedir (Segev *et al*. 2002). AMH'nin birden fazla insan kanser hücre dizisi üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada, en önemli anti-proliferatif aktivitenin bir insan prostat kanseri hücre dizine karşı olduğu gösterilmiştir (Rodina *et al*. 2008). AMH ve testesteronun birbirini olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar, yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (MacLaughlin *et al*. 2010, Segev *et al*. 2002, Young *et al*. 2003, Aksglaede *et al* . 2010). Ergenlik öncesi dönemde AMH konsantrasyonları yüksektir ve testesteron düzeyi düşüktür, bununla birlikte androjen reseptörleri (AR), testislerde eksprese edilmemektedir. Ergenlik başlangıcında, intratestiküler testesteron konsantrasyonu, AR ekspresyonunu indükleyen ve daha sonra AMH konsantrasyonu ve prostat bezi büyümesi ve farklılaşması ile sonuçlanan bir AR-sinyalleşme kaskadına neden olacak şekilde önemli ölçüde artmaktadır (MacLaughlin *et al*. 2010, Aksglaede *et al*. 2010). Buradan yola çıkarak, AMH ve testesteron arasındaki bu etkileşimin, prostat

karsinogenezinde AMH'nin bir rolü olduğunu düşündürebileceğini belirmek mümkün görünmektedir.

#### 2.5.6.5 Prostat Kanserinin Erken Teşhisin PAP Uygulamaları

Prostatik asit fosfataz (PAP), prostat kanseri tanı ve tedavisinde sınırlı bir role sahiptir (Yam *et al*. 1974, Shaw *et al*. 1981). Bununla birlikte, prostat kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın tekrar nüksettiği hastaların yalnızca %60'ında PAP değerinin yükseldiği görülmektedir. Ancak, ilerlemiş metastatik evrelerde PAP'ın yükselme oranı %90 olarak tespit edilmiştir (Seamonds et al. 1986). PAP, çoğu klinisyen tarafından prostat karsinomunu izlemek için yararlı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çoğu çalışma, prostat karsinomunun teşhis ve izlenmesinde PAP'ın PSA kadar etkili olmadığını göstermektedir ki PSA'nın prostat kanseri taramalarında DRM ile birlikte en sık kullanılan yöntem olmasının nedeni de bu şekilde açıklanabilmektedir (Ercole *et al*. 1987).

# 3. MATERYAL ve METOT

## 3.1 Materyal

Çalışmamızın deneysel bölümünü oluşturan biyokimyasal analizler (PSA, PAP, AMH, S. Ürik Asit, B. Üre, S. Kreatinin, R.B. Şeker), Dhi Qar vilayetine bağlı Nasiriyah şehri ve Shatra şehrinin biyokimya laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız kapsamındaki katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Deney grubunu oluşturan hastalar, Dhi Qar Şehri Kampüsünde yer alan araştırma uygulama hastanesi üroloji kliniğine başvuran kişiler arasından seçilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan katılımcılar ise gönüllük esasına göre üroloji kliniğinde yapılan muayeneleri neticesinde sağlıklı oldukları yönünde hekim görüşü alınan kişiler arasından seçilmiştir.

Çalışmamız kapsamında oluşturulan deney ve kontrol grupları 80'şer kişiden oluşmaktadır. Deney ve kontrol gruplarının oluşturulmasında, birtakım kriterler gözetilmiştir.

Deney grubunun oluşturulmasında gözetilen kriterler şunlardır:

40 yaşından büyük erkek olmak,

Üroloji kliniği tarafından prostat kanseri şüphesi ya da prostat kanseri başlangıcı tanısı yönünde fikir belirtilmiş olması,

Erken teşhis kriterlerinin karşılandığına dair klinik görüşün sağlanmış olması,

Prostat kanseri şüphesi ya da erken dönem başlangıcı haricinde herhangi bir kanser ya da prostat sağlığını etkileyecek herhangi bir kronik rahatsızlığın söz konusu olmamasıdır.

Kontrol grubunun oluşturulmasında gözetilen kriterler şunlardır:

18 yaşından büyük erkek olmak (kontrol grubundaki en büyük katılımcı 40 yaşındadır), Üroloji kliniği tarafından yapılan muayene ve kontroller neticesinde prostat sağlığının doğrulanmış olması,

Prostat kanseri başta olmak üzere herhangi bir başka kanser ya da sağlığı etkileyecek yönde kronik rahatsızlık tanısı almamış olması.

Deney ve kontrol grubunu oluşturan hastalardan, numuneleri bilgileri ve rızaları dahilinde almıştır. Her bir katılımcıya rıza beyannamesi Arapça olarak okutulup, anladıkları teyit edildikten sonra imzalatılmış ve hastane etik kurulundan onay alınmıştır89999.

Deney grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 70,4 olarak hesaplanmıştır.
Kontrol grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 53,3 olarak hesaplanmıştır.

### 3.2 Metot

Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilecek deneylerde kullanılan numunelerin toplanması için deney grubunu oluşturan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan hastalar, rıza formunda belirtilen tarih ve saatte hastanenin biyokimya laboratuvarında hazır bulunmuşlardır.

Her bir katılımcıdan eş zamanlı olarak kan örnekleri alınmış ve beklemeksizin tahlilleri yapılmıştır. Her iki grup katılımcılarından alınan numuneler üzerinde gerçekleştirilen tetkikler şunlardır:

- PSA
- PAP
- AMH
- S. Ürik Asit
- B. Üre
- S. Kreatinin
- R.B. Şeker

S. Ürik asit, B. Üre, S. Kreatinin ve R.B. Şeker testleri için 5 mL kan alınmış ve fotometrik yöntem ile çalışılmıştır.

Deney ve kontrol grubunu oluşturan katılımcılar aynı günde saat 08:30'da biyokimya laboratuvarında numuneleri alınmak üzere karşılanmış ve numune alım ve teslim aşaması toplam 15 dakika sürmüştür. Sonuçlar numunelerin alınmasını takiben ertesi gün 15:30'da elde edilmiştir.

Numunelerin toplanmasında ve analizinde kullanılan cihazlar şunlardır:

Örnek toplama için özel tüpler,

Otomatik pipet,

Mini Vides cihazı,

PAP ölçümleri için Bechman Coulter EIA Immunoessay cihazı,

Fuli Dri-Chem İmmuno AU10V hormon analizi, spektrofotometre.

### 3.2.1 Spektrofotometre

Bu yöntemin temel prensibi, cihaz ışık içinden geçtiğinde numune tarafından emilen foton miktarını ölçtüğü için "her bileşiğin ışığı belirli bir dalga boyları aralığında soğurması veya yansıtmasına dayanır ve böylece konsantrasyonunu elde ederiz. Ölçülen biyobelirteçlerin dalga boyu aşağıda belirtilmiştir:

- Şeker 500 nm dalga boyunda,
- Üre 600 nm dalga boyunda,
- Kreatinin 570 nm dalga boyunda
- York asidi 520 nm dalga boyunda ölçülür.

### 3.2.2 Mini Vidas cihazının çalışma prensibi

Mini vidas cihazı (Şekil 3.1), doğru sonuç veren ve hızlı performans gösteren gelişmiş ve modern bir cihazdır (vidas cihazı gibi daha modern cihazlar olmasına rağmen, şimdiye kadar mini vidas cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır).




**Şekil 3.1** Mini vidas cihazı

Çalışma adımları:

- İlk bileşene (strip) serum uygulanır. Bu şeridin şekil 3.2'de gösterildiği gibi 10 çukuru vardır.



**Şekil 3.2** Mini vidas serum

1= numunenin çukuru

2,3,4,5 = boş çukur

6 = Konjugate (reaksiyonunda ikinci enzim olarak oynamaktadır.) çukuru

7,8,9 = yıkama tamponu

10 = substrat

İkinci bileşen, SPR adı verilen bir pipet görevi gören küçük bir konik borudur.

SPR, birinci çukurda serum (antijen veya antikor ile kaplı) içerir, bu nedenle serumdaki antijen, enzimle ilişkili çukur 6'daki antikorla etkileşir.

Tüm moleküller etkileşime girmez, bu nedenle SPR yıkama çözeltisini çukurlardan (9,8,7) boş çukurlardan birine (5,4,3,2) geri emmektedir. Konjüge edilmiş antijen ve antikorun sadece SPR'de kalması için bu işlem birkaç kez tekrarlanır.

6 numaralı çukurda antikor ve konjüge enzim vardır.

Reaksiyona girmeyen konjüge, bir yıkama çözeltisi ile bir çukurdan emilerek çıkarılır ve daha sonra boş çukurlara geri döndürülür.

Son çukurda florlu bir madde vardır.

SPR'de antikor ile bağlantılı bir enzimle etkileşen iki ürün, son çukurda florlu bir malzeme vardır.

SPR bileşenleri florlu malzeme ile etkileşime girer, böylece substrata bağlı enzim sadece ölçüm hücresinde kalır. Ardından flaş lambası yanar. Fosforlu ışık teorisine göre, bu moleküller 370 enerji alır ve cihazın analiz sonuçları şeklinde kaydettiği 450 enerji yayar. Bu da analizin sona erdiğini gösterir.

# 4. BULGULAR

## 4.1 S. Ürik asit, Üre, S. Kreatin ve Şeker Değerlerinin Tespiti

Çalışmamıza, analiz için yaşları 20-75 arasında olan 160 kişi dahil edildi. Grup A (kontrol grubu) 80 kişi, Grup B (prostat hastalığı olan) ise 80 erkeği içermektedir. Sonuç, serum üre, S. kreatinin ve ürik asidin prostatlı hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek iken şekerin şekerin anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi ($P < 0,05$). Sonuç aşağıdaki çizelgede gösterildiği gibidir (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.2** Serum B. üre, R.B. Şeker, S. kreatin ve ürik asidin prostatlı hastalardaki sonuçları

| **Testler** | **Grup A** | **Grup B** |
|---|---|---|
| Age ( Yıl ) | 53,3 ± 6,83 | 70,4 ± 9,28 |
| Üre (mg/dl) | 12,28 ± 0,94 | 23,66 ± 1,83 |
| S.Kreatinin( mg/dl ) | 1,58 ± 0,82 | 2,83 ± 0,96 |
| Şeker ( mg/dl ) | 86,3 ± 13,4 | 89,9 ± 12,7 |
| S. Ürik asit( mg/dl ) | 3,98 ± 0,85 | 8,51 ± 0,79 |
| AMH (ng/ml | 4,25 ± 0,93 | 4,20 ± 1,03 |

## 4.2 PSA ve PAP Değerlerinin Tespiti

80 sağlıklı katılımcının oluşturduğu kontrol grubunda tespit edilen normal referans aralıkları şu şekildedir:

PSA: 0-2,6 ng/mL

PAP: 0-2,5 ng/ mL

Ortalama değerler:

PSA: 1,20 ng/mL

PAP: 1,25 ng/mL

Kontrol grubunda PSA-yaş ilişkisine yönelik eşleşmelerin kontrolü sağlanmış ve 40 yaş üstü katılımcıların tamamı üzerinden hesaplanma yapılmıştır.

Kontrol grubunun PSA değerleri 0-2,6 ng/mL aralığında ve normal sınırlar dahilindedir. Ortalama değer 1,2 ng/mL'dir.

PSA ve PAP değerlerinin bulguları aşağıda ayrıntılı bir şekilde tabloda gösterilmektedir (Çizelge 4.3). Sonuçların literatürdeki çalışmalarla örtüştüğü görülmektedir (Kuriyama *et al.*1980, Liedtke *et al.* 1984, Yang *et al.* 1984, Seamonds *et al.*1986).

**Çizelge 4.4** Kontrol ve deney grubu hastalarının PSA ve PAP değerlerinin karşılaştırılması

| Tanı | Numune Sayısı | Tahlil Sayısı | PSA (ng/mL) | | PAP (ng/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ortalama (aralık) | Artış (%) | Ortalama (aralık) | Artış (%) |
| Kontrol Grubu | 80 | 80 | 1,2 (0-4,7) | 2 (4,0) | 1,25 (0 - 30) | 2 (4) |
| Erken Teşhis Prostat Kanseri | 50 | 50 | 100,6 (1,4 - 10040) | 32 (91,42) | 46,20 (1,0 - 725) | 26 (74,20) |
| BPH | 20 | 20 | 4,5 (0 - 80) | 6 (60) | 1,8 (0 - 6,4) | 2 (20) |
| Prostatitis | 10 | 10 | 6,4 (0,5 - 25,6) | 3 (60) | 1,4 (0,6 - 3,5) | 1 (20) |

Erken teşhis prostat kanseri tanısı konmuş ve tedaviye başlanmamış prostat adenokarsinomlu 50 hastanın 26'sında (%74,20) anormal serum PSA değerlerine tespit edilmiş olup, PAP değerlerinde bakıldığında 80 hastanın 61'ında (%76,25) anormal serum PAP değerleri tespit edilmiştir (Çizelge 4.5).

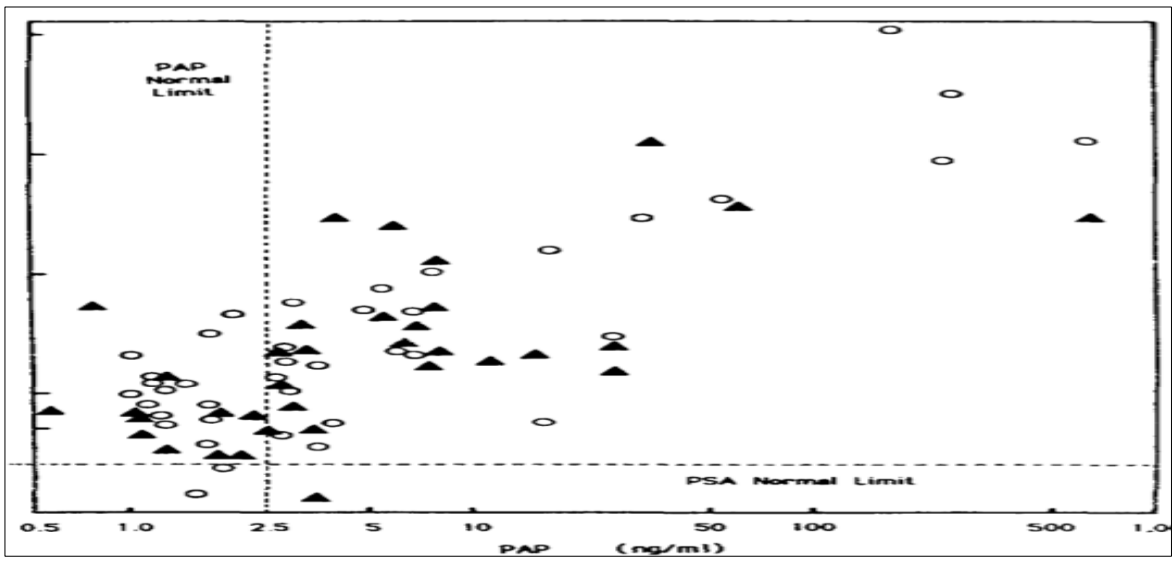
Bununla birlikte BPH gözlenen 20 hastanın 12'sinde (%60) serum PSA değerleri anormal iken PAP değerleri 10 hastadan sadece 2'sinde (%20) yüksek çıkmıştır (Çizelge 4.6).

Kanser şüphesi ile değerlendirilen ve prostat gözlemlenen 10 hastanın 6'sında (%60) PSA değerleri anormal iken yalızca 1 hastada (%20) PAP değerleri anormal olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.7).

Sağlıklı katılımcıların incelendiği kontrol grubunun sonuçlarına bakıldığında ise 80 katılımcıdan yalnızca 5 tanesinde (%6,25) PSA oranı yüksektir aynı şekilde PAP düzeyinde de değer % 4,6 olarak gözlenmektedir (Çizelge 4.8).

**Çizelge 4. 9** Deneyler arası PSA-RIA ve PAP-RIA hassasiyeti

| **Kontrol** | **PSA (ng/mL)** | | **PAP (ng/mL)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Numunesi** | Ortalama | %VK | Ortalama | %VK |
| 1 | 2,45 | 7,71 | 2,25 | 7,94 |
| 2 | 6,69 | 6,1 | 4,9 | 7,8 |
| 3 | 26,45 | 6,68 | 15,32 | 7,7 |




**Şekil 4.1** Erken teşhis hasta ve kontrol grubu, ▲ nükseden hastalar

Sonuç olarak, serum PSA ve PAP'ın klinik yararlılığını prostat kanseri için belirteçler olarak değerlendirdik. Sonuçlarımız PSA'nın prostat kanserinin erken tespiti için duyarlı ve yararlı bir tanı yardımcısı olduğunu göstermektedir. Ek olarak PSA, prostat kanseri tedavisinin değerlendirilmesi ve hastalık nüksünün erken tespiti için etkili bir prognostik monitördür. Bu nedenle PSA, prostat tümörlerinin malign potansiyelinin mevcut tekniklerin izin verdiğinden daha rafine bir şekilde erken saptanmasını ve objektif

ölçümünü mümkün kılabilen prostat kanseri biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (Pietilainen *et al.* 2012) Ancak PAP'ın yararlılığı da göz ardı edilmemelidir, öyle ki PAP ileri evre prostat kanserinin ayırıcı tanısı ve doğrulanması için önemli bir belirteç olarak kullanılabilmektedir.

### 4.3 AMH Değerlerinin Tespiti

AMH miktar tayini, üreticinin güncellenmiş ön karışım protokolüne uygun şekilde BeckmanCoulter AMH Gen II mini vidas kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu analizin tekrarlanabilirliği göz önüne alınarak, numuneler ve standartlar tekli oyuklara yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. Yüksek ve düşük AMH kalite kontrol numuneleri, analizin tekrarlanabilirliğini sağlamak için her parti için üç kopya halinde gerçekleştirilmiştir. Sırasıyla varyasyon katsayıları:

Toplam: % 6,28

Seri için: % 3,14

Seri arası: % 5,72 olarak hesaplanmıştır.

Kategorik özellikleri vaka kontrol durumuna ve AMH konsantrasyonlarının dörtlülerine göre karşılaştırmak için Pearson $x^2$ testlerinden yararlanılmıştır. Spearman korelasyonları dolaşımdaki androjenlerin tanımlanması için kullanılmıştır (Weiss *et al.* 2008). AMH'nin prostat kanseri riski üzerindeki etkisinin incelenmesi için koşulsuz lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. AMH konsantrasyonu sürekli ve kategorik bir değişken olarak değerlendirilmiştir. AMH ve prostat kanseri alt tipleri (agresif ve agresif olmayan) arasındaki ilişkiyi ramdomizasyon yaşına göre ayarlanmış kontrollerle karşılaştırmak için multinomiyal lojistik regresyondan yararlanılmıştır. Eksik bilgi nedeniyle bir alt türe sınıflandırılmayan prostat kanseri vakaları "bilinmeyen" kategorisi altında modellenmiştir.

AMH konsantrasyonlarının vaka durumuna göre dağılımları Çizelge 4.4'te gösterilmektedir. Vakalar (4,25 ng/mL) ve kontroller (4,20 ng/mL) için ortalama taban

AMH konsantrasyon değerleri karşılaştırılabilir olarak tespit edilmiştir. Birleştirilmiş vakalarda ve kontrollerde sürekli değişken olarak incelendiğinde AMH düzeyleri ilerleyen yaş ile anlamlı derecede negatif korelasyon göstermektedir (rho=-0,12; P<0,0001). AMH düzeyleri yaş ile ters orantılıdır. Dolaşımdaki AMH ve androjen konsantrasyonları arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Prostat kanseri tanısı konmuş deney grubu katılımcıları ve kontrol grubu katılımcılarının AMH sonuçları arasında prediyagnostik dolaşımdaki AMH konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca AMH konsantrasyonları ile prostat kanseri alt tipleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Agresif prostat kanserinin farklı tanımları kullanılarak yapılan duyarlılık analizleri de benzer sonuçlar göstermektedir.

Bununla birlikte, AMH konsantrasyonlarının ikinci dörtlüsü (2,65-4,21 ng / mL) ile artmış agresif prostat kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [olasılık oranı (OR), 1,50; % 95 uyum aralıkları (CI), 1,02-2,32; P eğilimi ¼ 0,21). Yüksek riski prostat kanseri için de benzer bir ilişki söz konusudur OR, 1,65;% 95 CI, 1,06-2,73; P eğilim ¼ 0.71)

Vakaların kontrollerle kıyasında anlamlı derecede farklı yüksek PSA konsantrasyon ortalama değeri görüldüğüne bir kez daha dikkat çekmek yerine dolacaktır.

**Çizelge 4.10** AMH Dörlüleri – Vaka ilişkileri (Kontrol ve Deney Grupları)

| **Temel Belirteçler** | **Kontrol Grubu ( n = 80)** | **Deney Grubu - Vaka (n = 80)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Toplam (agresif+ agresif olmayan)** | **P** | **Agresif** | **P** | **Agresif Olmayan** | **P** |
| **AMH dörtlüleri (ng/mL)** | **AMH** | **AMH** | | **AMH** | | **AMH** | |
| D1 (0,01-2,64) | 10 (% 12,5) | 17 (% 21,25) | 0,6 | 8 (% 10,00) | 0.275 | 9 (% 11,25) | 0.512 |
| D2 (2,65-4,21) | 18 (% 22,5 ) | 21 (% 26,25) | | 14 (% 17,50) | | 7 (% 8,75) | |
| D3 (4,22-6,74) | 22 (% 27,5) | 21 (% 26,25) | | 15 (% 18,75) | | 6 (% 7,5) | |
| D4 (6,75-25,01) | 30 (% 37,5) | 21 (% 26,25) | | 18 (% 22,50) | | 3 (% 3,75) | |

Vakalar (4,25 ng/mL) ve kontroller (4,20 ng/mL) için ortalama taban AMH konsantrasyon değerleri karşılaştırılabilir olarak tespit edilmiştir. Birleştirilmiş vakalarda ve kontrollerde sürekli değişken olarak incelendiğinde AMH düzeyleri ilerleyen yaş ile anlamlı derecede negatif korelasyon göstermektedir (rho=-0,12; P<0,0001). AMH düzeyleri yaş ile ters orantılıdır. Dolaşımdaki AMH ve androjen konsantrasyonları arasında bir ilişki tespit edilememiştir (Çizelge 4.1).

Karsinogenezinde AMH'nin rolünün olabileceğini öne süren in vitro çalışmalara rağmen, prostat kanseri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Agresif ya da yüksek risk faktörlerine sahip olarak gelişen prostat kanseri ile AMH konsantrasyonlarının (D1, D2, D3, D4) dörtlüleri arasındaki ilişki, yapılan karşılaştırmaların sayısı dikkate alındığında muhtemelen rastgele olarak karşımıza çıkmaktadır (MacLaughlin *et al.* 2010, Segev *et al.* 2002). Başlangıçta PSA düzeyleri < 4 ng/mL olan erkeklerde, daha sonra agresif olmayan prostat kanseri teşhisi konduktan sonra önemli ölçüde daha yüksek AMH konsantrasyonları, olasılıkla şansa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır çünkü dört analitik model çerçevesinde gerçekleştirilen analizlerden sadece birinde sadece gözlenmiştir.

Önceki çalışmalarla örtüşen şekilde (Chong *et al.* 2013) AMH konsantrasyonu değerlerinin ilerleyen yaşla birlikte hafif düşme eğilimine girdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, AMH seviyeleri ile sertoli hücre fonksiyonu arasında ters bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin BMI değeri ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir ki bu durum daha önceki bir çalışma ile de örtüşmektedir (Pietilainen *et al.* 2012). Bu doğrultuda, kilo kaybı ile AMH konsantrasyonunun arttığını öne süre çalışmalar da mevcuttur (Hakonsen *et al.* 2011). Bu çalışmalar da bulgularımızı destekler niteliktedir. Son olarak, daha önce AMH ve testesteron çalışması ile uyumlu olan bu yetişkin erkek popülasyonunda, dolaşımdaki AMH konsantrasyonları ile androjen konsantrasyonları arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (Tuttelmann *et al.* 2009).

Çalışmamızda sadece dolaşımdaki AMH konsantrasyonları ölçülmüş olmakla birlikte intratestiküler seviyeler, intraprostatik seviyeler ve reseptör ekspresyonlarının dikkate alınarak gerçekleştirileceği çalışmalar prostat karsinogenezi için daha alakalı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yetişkin erkeklerde prediyagnostik serum AMH konsantrasyonlarının bu analizi, prostat kanseri riski ile bir ilişki olduğuna dair bir kanıt sunmamaktadır (Çizelge 4.11).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Prostat kanserinde erken teşhis, mümkün olan en kısa sürede hastalığın başlangıcının tespit edilmesi ve koruyucu tedbirlerin bir an önce alınmasına dayanmaktadır.

Böylelikle hastalık henüz ilerlemeden kontrol altına alınır ve hastalığın ilerlemesinin önü alınarak, mortalite ve sakatlık risklerinin azaltılması amaçlanır.

Prostat kanserine yönelik yapılan taramalarda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler şu şekilde sıralanabilmektedir: Transrektal Ultrason (TRUS), Dijital Rektal Muayene (DRM) ve PSA testi. Bu temel testlerin yanı sıra kimi çalışmaların PAP ve AMH gibi biyokimyasal belirteçleri de önerdiği bilinmektedir. Çalışmamızda sonuç olarak, ürik asit, kreatinin, üre ve serum tPSA'nın (8,51 ± 0,79, 2,83 ± 0,96, 23,66 ± 1,83 sırasıyla) prostatlı hastalarda kontrollere (3,98 ± 0,85, 1,58 ± 0,82, 12,28 ± 0,94 sırasıyla) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu, RBS'nin anlamlı olmadığını gösterdi ($P < 0,05$) (Çizelge 4.1).

Çalışmamız kapsamında yürütülen deneyler sonucunda prostat kanserinin erken teşhisine yönelik olarak şu sonuçlar elde edilmiştir:

PSA'nın 4 ng/mL'den düşük seviyelerde olması halinde dahi prostat kanserinin tespit edilebildiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, biyopsinin önerilmesini işaret edecek belirli bir PSA seviyesinin söz konusu olmadığını belirtmek mümkündür. Bu bağlamda, PSA ile tanı koyulmasında, muhtemel tüm prosedürler için risk ve fayda analizi yapılmalı ve diğer biyolojik belirteçlerin kullanılmasına yönelik kapsamlı bir değerlendirme ortaya konmalıdır (Thompsen *et al.* 2013).

Prostat kanseri taramalarının ve hastalık yönetiminin daha iyi bir hale getirilmesi için PSA veya PSA türevlerini optimize etmek adına çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

PSA'ya yönelik diğer bileşenler şu şekilde sıralanmaktadır:

PSA – Yaş ilişkisi,

Serbest PSA değeri,

PSA yoğunluğu,

PSA hızı ve PSA ikiye katlama süresi,

Prostat Sağlık İndeksi (PHİ),

4K Skoru.

PSA testi, prostat kanserinin tanılanmasında ve erken teşhisinde birincil yöntem olma özelliğini korumaktadır.

PSA testi ile erken teşhiste süre beş yıl kadar öne çekilmektedir. Başka bir ifade ile PSA testi erken teşhis aşamasında hastaya beş yıla kadar bir süre kazandırmaktadır.

PSA testine yönelik kimi sorunlar diğer klinik uygulamalar ve teşhis yöntemleri ile giderilebilmektedir. PSA sonucunun BPH gibi yanıltıcı durumlarla ilişkilendirilmesi ihtimaline karşılık TRUS ve DRM yöntemleri destekleyici olmaktadır.

PAP miktarı, her ne kadar bir fikir verse de PSA kadar etkili değildir.

AMH üzerine gerçekleştirilen çalışmaların geçmişine bakıldığında oldukça kısa bir süre önce bu konudaki çalışmaların ilgi çekmeye başladığını belirtmek mümkündür.

Serum PSA ve PAP'ın klinik yararlılığını prostat kanseri için belirteçler olarak değerlendirdik. Sonuçlarımız PSA'nın prostat kanserinin erken tespiti için duyarlı ve yararlı bir tanı yardımcısı olduğunu göstermektedir. Ek olarak PSA, prostat kanseri tedavisinin değerlendirilmesi ve hastalık nüksünün erken tespiti için etkili bir prognostik monitördür. Bu nedenle PSA, prostat tümörlerinin malign potansiyelinin mevcut tekniklerin izin verdiğinden daha rafine bir şekilde erken saptanmasını ve objektif ölçümünü mümkün kılabilen prostat kanseri biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (Pietilainen *et al.* 2012). Ancak PAP'ın yararlılığı da göz ardı edilmemelidir, öyle ki PAP ileri evre prostat kanserinin ayırıcı tanısı ve doğrulanması için önemli bir belirteç olarak kullanılabilmektedir.

Yetişkin erkeklerde prediyagnostik serum AMH konsantrasyonlarının bu analizi, prostat kanseri riski ile bir ilişki olduğuna dair bir kanıt sunmamaktadır.

Bir çalışmada (Verdiesen et al. 2020 ), farklı kanser türleri tanısı alan kadınlarda Tedavi Öncesi AMH düzeyleri, sağlıklı kadınlarda AMH düzeylerine göre daha düşüktü.

Bununla birlikte, tedavi öncesi AMH düzeylerini belirleyen çalışmaların çoğunun, temel olarak ölçüm sırasındaki yaş için yetersiz düzeltme ve diğer önemli karıştırıcılar nedeniyle zayıf metodolojik kalitede olduğunu düşündüğümüz için, bu sonuçlara dayalı kesin sonuçlardan kaçınıyoruz. AMH'nin zaman içinde farklı kanser türlerinin riskini etkileyip etkilemediğini ve nasıl etkilediğini değerlendirmek için genç katılımcılarla gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR


Aaron, L, Franco, O. E, & Hayward, S. W. 2016. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. Urologic Clinics, 43(3), 279-288.

Verdiesen, R. M., van Gils, C. H., van der Schouw, Y. T., & Onland-Moret, N. C. (2020). Anti-Müllerian hormone levels and risk of cancer: A systematic review. Maturitas, 135, 53-67.

Adlercreutz, H. 1990. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 50(sup201), 3-23.

Aksglæde, L, Sørensen, K, Boas, M, Mouritsen, A, Hagen, C. P, Jensen, R. B, & Skakkebæk, N. E. 2010. Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(12), 5357-5364.

Armenian, H, Lilienfeld, A, Diamond, E, & Bross, I. J. 1974. Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: a prospective and retrospective study. The Lancet, 304(7873), 115-117.

Armstrong, B, & Doll, R. 1975. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. International journal of cancer, 15(4), 617-631.

Balbay, M. D. 2008. Prostat. Güneş.

Baquet, C. R, Horm, J. W, Gibbs, T, & Greenwald, P. 1991. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 83(8), 551-557.

Bartsch, W, Steins, P, & Becker, H. 1977. Hormone blood levels in patients with prostatic carcinoma and their relation to the type of carcinoma growth differentiation. European urology, 3, 47-52.

Berg, J. W. 1975. Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers?. Cancer research, 35(11 Part 2), 3345-3350.

Bergström, S, Carlson, L. A, & Weeks, J. R. 1968. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. Pharmacological reviews, 20(1), 1-48.

Blair, A, & Fraumeni, J. F. 1978. Geographic patterns of prostate cancer in the United States. Journal of the National Cancer Institute, 61(6), 1379-1384.

Bostwick, D. G, Burke, H. B, Djakiew, D, Euling, S, Ho, S. M, Landolph, J, & Timms, B. 2004. Human prostate cancer risk factors. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 101(S10), 2371-2490.

Cannon, L, Bishop, D. T, Skolnick, M, Hunt, S, Lyon, J. L, & Smart, C. R. 1982. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. Cancer Surv, 1(1), 47-69.

Caplan, A, & Kratz, A. 2002. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. Pathology Patterns Reviews, 117(suppl_1), S104-S108.

Carter, B. S, Ballantine Carter, H, & Isaacs, J. T. 1990. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. The Prostate, 16(3), 187-197.

Carter, B. S, Beaty, T. H, Steinberg, G. D, Childs, B, & Bova, G. S. 1992. Isaacs WB, et al. Segregation and linkage analyses of human prostate cancer [Abstract]. Am Assoc Cancer Res Proc, 33, 240.

Carter, H. B, & Pearson, J. D. 1999. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. Urology, 54(5), 780-786.

Carter, H. B, Epstein, J. I, Chan, D. W, Fozard, J. L, & Pearson, J. D. 1997. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. Jama, 277(18), 1456-1460.

Carter, H. B, Piantadosi, S, & Isaacs, J. T. 1990. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. The Journal of urology, 143(4), 742-746.

Catalona, W. J, Partin, A. W, Sanda, M. G, Wei, J. T, Klee, G. G, Bangma, C. H, & Shin, S. S. 2011. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. The Journal of urology, 185(5), 1650-1655.

Centifanto, Y. M, Kaufman, H. E, Zam, Z. S, Drylie, D. M, & Deardourff, S. L. 1973. Herpesvirus particles in prostatic carcinoma cells. Journal of virology, 12(6), 1608.

Checkoway, H, Diferdinando, G, Hulka, B. S, & Mickey, D. D. 1987. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. The Prostate, 10(1), 79-88.

Chevli, K. K, Duff, M, Walter, P, Yu, C, Capuder, B, Elshafei, A, & Jones, J. S. 2014. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. The Journal of urology, 191(6), 1743-1748.

Chong, Y. H, Dennis, N. A, Connolly, M. J, Teh, R, Jones, G. T, van Rij, A. M, & MLennan, I. S. 2013. Elderly men have low levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B, but with high interpersonal variation: a cross-sectional study of the sertoli cell hormones in 615 community-dwelling men. PloS one, 8(8), e70967.

Coffey, D. S, & Pienta, K. J. 1987. New concepts in studying the control of normal and cancer growth of the prostate. Progress in clinical and biological research, 239, 1.

D'Amico, A. V, Chen, M. H, Roehl, K. A, & Catalona, W. J. 2004. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. New England Journal of Medicine, 351(2), 125-135.

Decoufle, P, & Stanislawczyk, K. 1977. A retrospective survey of cancer in relation to occupation US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, Vol. 77.

Dunn, J. E. 1975. Cancer epidemiology in populations of the United States—with emphasis on Hawaii and California—and Japan. Cancer research, 35(11 Part 2), 3240-3245.

Efiloğlu, Ö, Başok, B. İ, Turan, T, Toprak, T, Erol, B, Çaşkurlu, T, & Yıldırım, A. 2020. Role of serum and urine transforming growth factor beta 1, matrix metallopeptidase 9, tissue inhibitor of metalloproteinase 2, and nerve growth factor beta levels and serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting recurrence and progression risks in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer. Turkish Journal of Urology, 46(3), 206.

Eliasson, R. 1959. Studies on prostaglandin; occurrence, formation and biological actions. Acta physiologica Scandinavica. Supplementum, 46(158), 1.

Eliasson, R. 1977. Seminal plasma, accessory genital glands and infertility. In Male Infertility (p. 189). Grune & Stratton, Inc New York.

Ernster, V. L, Selvin, S, Brown, S. M, Sacks, S. T, Winkelstein Jr, W, & Austin, D. F. 1979. Occupation and prostatic cancer: a review and retrospective analysis based on death certificates in two California counties. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 21(3), 175-183.

Ernster, V. L, Selvin, S, Sacks, S. T, Austin, D. F, Brown, S. M, & Winkelstein Jr, W. 1978. Prostatic cancer: mortality and incidence rates by race and social class. American journal of epidemiology, 107(4), 311-320.

Ertürk G**.** Özen H**.** Tümer M**.** Mattiasson B**.** Denizli A**.** 2016. Prostat Kanser Tayini İçin Moleküler Baskılama Temelli Yüzey Plazmon Rezonans (Spr) Sensörlerin Hazırlanması 224 823-832.

Eryılmaz, I. E. 2016. İki farklı juniperus türü (juniperus communis L. var. saxatilis pall. ve juniperus excelsa M. BİEB. subsp. excelsa)'ne ait yaprak ve meyve özütlerinin DU145 ve PCD-3 prostat kanseri hücre hatlarında sitotoksik ve antitümöral etkilerinin araştırılması (Yüksek Lisans, Uludağ Üniversitesi).

Fair, W. R, Couch, J, & Wehner, N. 1976. Prostatic antibacterial factor identity and significance. Urology, 7(2), 169-177.

Ford, L. G, Brawley, O. W, Perlman, J. A, Nayfield, S. G, Johnson, K. A, & Kramer, B. S. 1994. The potential for hormonal prevention trials. Cancer, 74(S9), 2726-2733.

Fritsche, T. R, Smith, J. W, & Henry, J. B. 1996. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Medical Parasitology. 19th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1252-1307.

Gandaglia, G, Ploussard, G, Valerio, M, Mattei, A, Fiori, C, Fossati, N, & Robesti, D. 2019. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. European urology, 75(3), 506-514.

Ghanadian, R, Puah, C. M, & O'Donoghue, E. P. 1979. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. British journal of cancer, 39(6), 696-699.

Glodé, L. M. 2000. Early prostate cancer diagnosis and therapy. Advances in internal medicine, 45, 41.

Gormley, G. J, Ng, J, Cook, T, Stoner, E, Guess, H, & Walsh, P. 1994. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. Urology, 43(1), 53-58.

Graham, S, Haughey, B, Marshall, J, Priore, R, Byers, T, Rzepka, T, & Pontes, J. E. 1983. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. Journal of the National Cancer Institute, 70(4), 687-692.

Greenwald, P, Damon, A, Kirmss, V, & Polan, A. K. 1974. Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate. Journal of the National Cancer Institute, 53(2), 341-346.

Greenwald, P, Kirmss, V, Polan, A. K, & Dick, V. S. 1974. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. Journal of the National Cancer Institute, 53(2), 335-340.

Györkey, F, Min, K. W, Huff, J. A, & Györkey, P. 1967. Zinc and magnesium in human prostate gland: normal, hyperplastic, and neoplastic. Cancer Research, 27(8 Part 1), 1348-1353.

Håkonsen, L. B, Thulstrup, A. M, Aggerholm, A. S, Olsen, J, Bonde, J. P, Andersen, C. Y, & Ramlau-Hansen, C. H. 2011. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. Reproductive health, 8(1), 24.

Hämäläinen, E. K, Adlercreutz, H, Puska, P, & Pietinen, P. 1983. Decrease of serum total and free testosterone during a low-fat high-fibre diet. Journal of steroid biochemistry, 18(3), 369-370.

Hämäläinen, E, Adlercreutz, H, Puska, P, & Pietinen, P. 1984. Diet and serum sex hormones in healthy men. Journal of steroid biochemistry, 20(1), 459-464.

Hammond, G. L, Kontturi, M, Vihko, P, & Vihko, R. 1978. Serum steroids in normal males and patients with prostatic diseases. Clinical endocrinology, 9(2), 113-121.

Hamper, A, Neitzel, L, Wickramasinghe, N, & Bodendorf, F. 2020. Towards a Medical Tricorder: A 3D Map to Categorise Diseases for Self-Care with Mobile

Technology. In Delivering Superior Health and Wellness Management with IoT and Analytics (pp. 3-39). Springer, Cham.

Harper, M. E, Peeling, W. B, Cowley, T, Brownsey, B. G, Phillips, M. E. A, Groom, G, & Griffiths, K. 1976. Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma, before and during oestrogen therapy. European Journal of Endocrinology, 81(2), 409-426.

Harper, M. E, Peeling, W. B, Cowley, T, Brownsey, B. G, Phillips, M. E. A, Groom, G, & Griffiths, K. 1976. Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma, before and during oestrogen therapy. European Journal of Endocrinology, 81(2), 409-426.

Heathcote, J. G, & Washington, R. J. 1973. Analysis of the zinc-binding protein derived from the human benign hypertrophic prostate. Journal of Endocrinology, 58(3), 421-423.

Henderson, B. E, Ross, R. K, Pike, M. C, & Casagrande, J. T. 1982. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer research, 42(8), 3232-3239.

Heshmat, M. Y, Kaul, L, Kovi, J, Jackson, M. A, Jackson, A. G, Jones, G. W, & Perry, S. L. 1985. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. The prostate, 6(1), 7-17.

Hill, P, Wynder, E. L, Garbaczewski, L, Garnes, H, & Walker, A. R. P. 1979. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. Cancer Research, 39(12), 5101-5105.

Hodge, K. K, McNeal, J. E, Terris, M. K, & Stamey, T. A. 1989. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. The Journal of urology, 142(1), 71-74.

Hoover, R, Mason, T. J, McKay, F. W, & Fraumeni Jr, J. F. 1975. Geographic patterns of cancer mortality in the United States. Persons at High Risk of Cancer (JF Fraumeni, Ed.), Academic Press, New York, 343-360.

Hortin, G. L, Bahnson, R. R, Daft, M, Chan, K. M, Catalona, W. J, & Ladenson, J. H. 1988. Differences in values obtained with 2 assays of prostate specific antigen. The Journal of urology, 139(4), 762-764.

Hoshiya, Y, Gupta, V, Segev, D. L, Hoshiya, M, Carey, J. L, Sasur, L. M, & Maheswaran, S. 2003. Mullerian Inhibiting Substance induces NFkB signaling in breast and prostate cancer cells. Molecular and cellular endocrinology, 211(1-2), 43-49.

Hovenanian, M. S, & Deming, C. L. 1948. The heterologous growth of cancer of the human prostate. Surgery, gynecology & obstetrics, 86(1), 29-35.

Huggins, C. 1947. The prostatic secretion. Harvey Lectures, 42, 148-193.

Huggins, C, & Neal, W. 1942. Coagulation and liquefaction of semen Proteolytic enzymes and citrate in prostatic fluid. Journal of Experimental Medicine, 76(6), 527-541.

International Agency for Research on Cancer. 1997. Cancer incidence in five continents. In Cancer incidence in five continents (pp. 1239-1239).

Jackson, M. A, Kovi, J, Heshmat, M. Y, Jones, G. W, Rao, M. S, & Ahluwalia, B. S. 1981. Factors involved in the high incidence of prostatic cancer among American blacks. Progress in clinical and biological research, 53, 111-132.

Jones, E, Pu, H, & Kyprianou, N. 2009. Targeting TGF-β in prostate cancer: therapeutic possibilities during tumor progression. Expert opinion on therapeutic targets, 13(2), 227-234.

Kamoi, K, & Babaian, R. J, April. 1999. Advances in the application of prostate-specific antigen in the detection of early-stage prostate cancer. In Seminars in oncology (Vol. 26, No. 2, pp. 140-149).

Kaul, L, Heshmat, M. Y, Kovi, J, Jackson, M. A, Jackson, A. G, Jones, G. W, & Perry, S. L. 1987. The role of diet in prostate cancer.

Kerr, W. K, Keresteci, A. G, & Mayoh, H. 1960. The distribution of zinc within the human prostate. Cancer, 13(3), 550-554.

Kim, J. H, MacLaughlin, D. T, & Donahoe, P. K. 2014. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. Obstetrics & gynecology science, 57(5), 343-357.

King, H, Diamond, E, & Lilienfeld, A. M. 1963. Some epidemiological aspects of cancer of the prostate. Journal of Chronic Diseases, 16(2), 117-153.

Kolonel, L. N, Hankin, J. H, & Yoshizawa, C. N. 1987. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. Cancer research, 47(11), 2982-2985.

Kolonel, L. N, Hinds, M. W, Nomura, A. M, Hankin, J. H, & Lee, J. 1985. Relationship of dietary vitamin A and ascorbic acid intake to the risk for cancers of the lung, bladder, and prostate in Hawaii. National Cancer Institute monograph, 69, 137.

Kolonel, L. N, Nomura, A. M, Hinds, M. W, Hirohata, T, Hankin, J. H, & Lee, J. 1983. Role of diet in cancer incidence in Hawaii. Cancer research, 43(5 Suppl), 2397s-2402s.

Kolonel, L. N, Nomura, A. M, Hinds, M. W, Hirohata, T, Hankin, J. H, & Lee, J. 1983. Role of diet in cancer incidence in Hawaii. Cancer research, 43(5 Suppl), 2397s-2402s.

Kolonel, L. N, Yoshizawa, C. N, & Hankin, J. H. 1988. Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. American journal of epidemiology, 127(5), 999-1012.

Krain, L. S. 1974. Some epidemiologic variables in prostatic carcinoma in California. Preventive medicine, 3(1), 154-159.

Kuriyama, M, Wang, M. C, Papsidero, L. D, Killian, C. S, Shimano, T, Valenzuela, L, & Chu, T. M. 1980. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer research, 40(12), 4658-4662.

Kvåle, R, Møller, B, Wahlqvist, R, Fosså, S. D, Berner, A, Busch, C, & Halvorsen, O. J. 2009. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU international, 103(12), 1647-1654.

Lamy, P. J, Allory, Y, Gauchez, A. S, Asselain, B, Beuzeboc, P, de Cremoux, P, & Massard, C. 2018. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. European Urology Focus, 4(6), 790-803.

Lasnitzki, I, & Franklin, H. R. 1972. The influence of serum on uptake, conversion and action of testosterone in rat prostate glands in organ culture. Journal of Endocrinology, 54(2), 333-NP.

Lee, C. H, Akin-Olugbade, O, & Kirschenbaum, A. 2011. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinology and Metabolism Clinics, 40(3), 565-575.

Lee, R, Localio, A. R, Armstrong, K, Malkowicz, S. B, Schwartz, J. S, & Free PSA Study Group. 2006. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. Urology, 67(4), 762-768.

Lepor, A, Catalona, W. J, & Loeb, S. 2016. The prostate health index: its utility in prostate cancer detection. Urologic Clinics, 43(1), 1-6.

Lew, E. A, & Garfinkel, L. 1979. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. Journal of chronic diseases, 32(8), 563-576.

Liedtke, R. J, & Batjer, J. D. 1984. Measurement of prostate-specific antigen by radioimmunoassay. Clinical chemistry, 30(5), 649-652.

Lloyd, J. W, Frank E Lundin, J. R, Redmond, C. K, & Geiser, P. B. 1970. Long-Term Mortality Study Steelworkers: IV. Mortality by Work Area. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 12(5), 151-157.

Loeb, S, & Catalona, W. J. 2009. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels?. Nature clinical practice Urology, 6(2), 68-69.

Loeb, S, Roehl, K. A, Antenor, J. A. V, Catalona, W. J, Suarez, B. K, & Nadler, R. B. (2006). Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. Urology, 67(2), 316-320.

Loughlin, K. R. 2014. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. In Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (Vol. 32, No. 8, pp. 1116-1125). Elsevier.

Mawson, C. A, & Fischer, M. I. 1952. The occurrence of zinc in the human prostate gland. Canadian journal of medical sciences, 30(4), 336-339.

Mcneal, J. E. 1972. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. The Journal of urology, 107(6), 1008-1016.

Mcneal, J, Kindrachuk, R, Freiha, F, Bostwick, D, Redwine, E, & Stamey, T. 1986. Patterns of progression in prostate cancer. The Lancet, 327(8472), 60-63.

Meikle, A. W, & Smith Jr, J. A. 1990. Epidemiology of prostate cancer. The Urologic clinics of North America, 17(4), 709.

Mettlin, C, Selenskas, S, Natarajan, N, & Huben, R. 1989. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case—control study. Cancer, 64(3), 605-612.

Mills, P. K, Beeson, W. L, Phillips, R. L, & Fraser, G. E. 1989. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. Cancer, 64(3), 598-604.

Mishina, T, Watanabe, H, Araki, H, & Nakao, M. 1985. Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. The Prostate, 6(4), 423-436.

Montironi, R, Mazzucchelli, R, Algaba, F, Bostwick, D. G, & Krongrad, A. 2000. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. Virchows Archiv, 436(4), 297-304.

Muir, C, Waterhouse, J, Powell, J, Mack, T, & Whelan, S. (Eds.). 1988. Cancer incidence in five continents (Vol. 5). IARC scientific publications.

Nadler, R. B, Humphrey, P. A, Smith, D. S, Catalona, W. J, & Ratliff, T. L. 1995. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. The Journal of urology, 154(2), 407-413.

Nistal, M, Paniagua, R, González-Peramato, P, & Reyes-Múgica, M. 2015. Perspectives in pediatric pathology, chapter 6. Male undermasculinization. Pediatric and Developmental Pathology, 18(4), 279-296.

Noble, R. L. 1977. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. Cancer research, 37(6), 1929-1933.

Novakovic, B. 1994. US childhood cancer survival, 1973–1987. Medical and pediatric oncology, 23(6), 480-486.

Oesterling, J. E. 1995. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. The Canadian journal of urology, 2(Supp1), 23.

Oesterling, J. E, Rice, D. C, Glenski, W. J, & Bergstralh, E. J. 1993. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology, 42(3), 276-282.

Ogunbiyi, J. O, & Shittu, O. B. 1999. Increased incidence of prostate cancer in Nigerians. Journal of the National Medical Association, 91(3), 159.

Ohno, Y, Yoshida, O, Oishi, K, Okada, K, Yamabe, H, & Schroeder, F. H. 1988. Dietary β-carotene and cancer of the prostate: a case-control study in Kyoto, Japan. Cancer research, 48(5), 1331-1336.

Oishi, K, Okada, K, Yoshida, O, Yamabe, H, Ohno, Y, Hayes, R. B, & Boyle, P. 1990. A case-control study of prostatic cancer in Kyoto, Japan: sexual risk factors. The Prostate, 17(4), 269-279.

Osegbe, D. N. 1997. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts. The Journal of urology, 157(4), 1340-1343.

Parkin, D. M. 1997. Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer World Health Organization.

Parkin, D. M. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. The lancet oncology, 2(9), 533-543.

Parkin, D. M. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. The lancet oncology, 2(9), 533-543.

Pienta, K. J, & Esper, P. S. 1993. Risk factors for prostate cancer. Annals of internal medicine, 118(10), 793-803.

Pienta, K. J, & Esper, P. S. 1993. Risk factors for prostate cancer. Annals of internal medicine, 118(10), 793-803.

Pietiläinen, K. H, Kaprio, J, Vaaralahti, K, Rissanen, A, & Raivio, T. 2012. Circulating Anti-Müllerian hormone levels in adult men are under a strong genetic influence. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(1), E161-E164.

Polascik, T. J, Oesterling, J. E, & Partin, A. W. 1999. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. The Journal of urology, 162(2), 293-306.

Potosky, A. L, Miller, B. A, Albertsen, P. C, & Kramer, B. S. 1995. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. Jama, 273(7), 548-552.

Rannikko, S, & Adlercreutz, H. 1983. Plasma estradiol, free testosterone, sex hormone binding globulin binding capacity, and prolactin in benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. The Prostate, 4(3), 223-229.

Redmond, C. K. 1975. Comparative cause-specific mortality patterns by work area within the steel industry.

Rodina, A. V, Gukasova, N. V, Makarov, V. A, Kondrasheva, I. G, Khomyakova, A. V, Posypanova, G. A, & Severin, S. E. 2008. Localization of Mullerian inhibiting substance receptors in various human cancer cell lines. Biochemistry (moscow), 73(7), 797.

Roobol, M. J. 2014. Words of wisdom. Re: PSA density improves prediction of prostate cancer. European Urology, 66(5), 964-965.

Rose, D. P, Boyar, A. P, & Wynder, E. L. 1986. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. Cancer, 58(11), 2363-2371.

Rotkin, I. D. 1977. Studies in the epidemiology of prostatic cancer: expanded sampling. Cancer treatment reports, 61(2), 173-180.

Russo, G. I, Regis, F, Castelli, T, Favilla, V, Privitera, S, Giardina, R, & Morgia, G. 2017. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and 4-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. Clinical genitourinary cancer, 15(4), 429-439.

Sakr, W. A, Haas, G. P, Cassin, B. F, Pontes, J. E, & Crissman, J. D. 1993. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. The Journal of urology, 150(2 Part 1), 379-385.

Sanford, E. J, Geder, L, Laychock, A, Rohner, T. J, & Rapp, F. 1977. Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. The Journal of urology, 118(5), 789-792.

Schrodt, G. R, Hall, T, & Whitmore Jr, W. F. 1964. The concentration of zinc in diseased human prostate glands. Cancer, 17(12), 1555-1566.

Schuman, L. M, & Mandel, J. S. 1980. Epidemiology of prostatic cancer in blacks. Preventive medicine, 9(5), 630-649.

Schuman, L. M, Mandel, J, Blackard, C, Bauer, H, Scarlett, J, & McHugh, R. 1977. Epidemiologic study of prostatic cancer: preliminary report. Cancer treatment reports, 61(2), 181-186.

Scl'lwartz, G. G, & Hulka, S. 1990. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer?(Hypothesis). Anticancer research, 10, 807-1312.

Segev, D. L, Hoshiya, Y, Hoshiya, M, Tran, T. T, Carey, J. L, Stephen, A. E, & Maheswaran, S. 2002. Mullerian-inhibiting substance regulates NF–κB signaling in the prostate in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(1), 239-244.

Severson, R. K, Grove, J. S, Nomura, A. M, & Stemmermann, G. N. 1988. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. British Medical Journal, 297(6650), 713-715.

Severson, R. K, Nomura, A. M, Grove, J. S, & Stemmermann, G. N. 1989. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. Cancer research, 49(7), 1857-1860.

Shapiro, E, & Lepor, H. 1994. Quantifying the Smooth Muscle Content of the Prostate Using Double Immunoenzymatic Staining and Color-Assisted Image Analysis. In Benign Prostatic Hyperplasia (pp. 57-63). Springer, Berlin, Heidelberg.

Shariat, S. F, Shalev, M, Menesses-Diaz, A, Kim, I. Y, Kattan, M. W, Wheeler, T. M, & Slawin, K. M. 2001. Preoperative plasma levels of transforming growth factor beta1 (TGF-β1) strongly predict progression in patients undergoing radical prostatectomy. Journal of Clinical Oncology, 19(11), 2856-2864.

Shaw, L. M, Yang, N, Brooks, J. J, Neat, M, Marsh, E, & Seamonds, B. 1981. Immunochemical evaluation of the organ specificity of prostatic acid phosphatase. Clinical chemistry, 27(9), 1505-1512.

Shimizu, H, Ross, R. K, Bernstein, L, Yatani, R, Henderson, B. E, & Mack, T. M. 1991. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. British journal of cancer, 63(6), 963-966.

Slattery, M. L, Schumacher, M. C, West, D. W, Robison, L. M, & French, T. K. 1990. Food-consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. The American journal of clinical nutrition, 52(4), 752-757.

Snowdon, D. A, Phillips, R. L, & Choi, W. 1984. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. American journal of epidemiology, 120(2), 244-250.

Spitz, M. R, Currier, R. D, Fueger, J. J, Babaian, R. J, & Newell, G. R. 1991. Familial Patterns of prostate cancer: a case-control analysis. The Journal of urology, 146(5), 1305-1307.

Steinberg, G. D, Carter, B. S, Beaty, T. H, Childs, B, & Walsh, P. C. 1990. Family history and the risk of prostate cancer. The prostate, 17(4), 337-347.

Talamini, R, La Vecchia, C, Decarli, A, Negri, E, & Franceschi, S. 1986. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. British journal of cancer, 53(6), 817-821.

Tang, P, Du, W, Xie, K, Deng, X, Fu, J, Chen, H, & Yang, W. 2013. Transition zone PSA density improves the prostate cancer detection rate both in PSA 4.0–10.0 and 10.1–20.0 ng/ml in Chinese men. In Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier, (Vol. 31, No. 6, pp. 744-748).

Tchetgen, M. B, Song, J. T, Strawderman, M, Jacobsen, S. J, & Oesterling, J. E. 1996. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology, 47(4), 511-516.

Thiessen, E. U. 1974. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. Cancer, 34(4), 1102-1107.

Thompson Jr, I. M, Goodman, P. J, Tangen, C. M, Parnes, H. L, Minasian, L. M, Godley, P. A, & Ford, L. G. 2013. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. N Engl J Med, 369, 603-610.

Trachtenberg, J, Hicks, L. L, & Walsh, P. C. 1981. Methods for the determination of androgen receptor content in human prostatic tissue. Investigative urology, 18(5), 349-354.

Tran, T. T, Segev, D. L, Gupta, V, Kawakubo, H, Yeo, G, Donahoe, P. K, & Maheswaran, S. 2006. Mullerian inhibiting substance regulates androgen-induced gene expression and growth in prostate cancer cells through a nuclear factor-κB-dependent Smad-independent mechanism. MolecularEndocrinology, 20(10), 2382-2391.

Tüttelmann, F, Dykstra, N, Themmen, A. P, Visser, J. A, Nieschlag, E, & Simoni, M. 2009. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. Fertility and sterility, 91(5), 1812-1819.

Vedder, M. M, de Bekker-Grob, E. W, Lilja, H. G, Vickers, A. J, van Leenders, G. J, Steyerberg, E. W, & Roobol, M. J. 2014. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. European urology, 66(6), 1109-1115.

Verma, A, St Onge, J, Dhillon, K, & Chorneyko, A. 2014. PSA density improves prediction of prostate cancer. The Canadian journal of urology, 21(3), 7312-7321.

Vickers, A. J, & Brewster, S. F. 2012. PSA velocity and doubling time in diagnosis and prognosis of prostate cancer. British Journal of Medical and Surgical Urology, 5(4), 162-168.

Vickers, A. J, Cronin, A. M, Björk, T, Manjer, J, Nilsson, P. M, Dahlin, A, & Lilja, H. 2010. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. Bmj, 341.

Vogelstein, B, Fearon, E. R, Hamilton, S. R, Kern, S. E, Preisinger, A. C, Leppert, M, & Bos, J. L. 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. New England Journal of Medicine, 319(9), 525-532.

Wabinga, H. R, Parkin, D. M, Wabwire-Mangen, F, & Nambooze, S. 2000. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960–1997. British journal of cancer, 82(9), 1585-1592.

Wang, M. C, Valenzuela, L. A, Murphy, G. P, & Chu, T. M. 1979. Purification of a human prostate specific antigen. Investigative urology, 17(2), 159-163.

Wei, J. T, Feng, Z, Partin, A. W, Brown, E, Thompson, I, Sokoll, L, & Bidair, M. 2014. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer?. Journal of Clinical Oncology, 32(36), 4066.

Weiss, J. M, Huang, W. Y, Rinaldi, S, Fears, T. R, Chatterjee, N, Hsing, A. W, & Hayes, R. B. 2008. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. International journal of cancer, 122(10), 2345-2350.

West, D. W, Slattery, M. L, Robison, L. M, French, T. K, & Mahoney, A. W. 1991. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. Cancer Causes & Control, 2(2), 85-94.

Whelan, P, Walker, B. E, & Kelleher, J. 1983. Zinc, vitamin A and prostatic cancer. British journal of urology, 55(5), 525-528.

Willden, E. G, & Robinson, M. R. G. 1975. Plasma zinc levels in prostatic disease. British Journal of Urology, 47(3), 295-299.

Williams, R. R, Stegens, N. L, & Goldsmith, J. R. 1977. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. Journal of the National Cancer Institute, 59(4), 1147-1185.

World Health Organızatıon. et al. 2017. Guide to cancer early diagnosis.. ISBN 978-92-4-151194-0

Wynder, E. L, Laakso, K, Sotarauta, M, & Rose, D. P. 1984. Metabolic epidemiology of prostatic cancer. The Prostate, 5(1), 47-53.

Yang, N. 1984. Dıagnostıc And Prognostıc Applıcatıon Of Prostate Specıfic Tıssue Markers-Prostate Antıgen (Pa) And Prostatıc Acıd-Phosphatase (Pap). In Clınıcal Chemıstry (Vol. 30, No. 6, Pp. 1057-1057). 2101 L Street Nw, Suıte 202, Washıngton, Dc 20037-1526: Amer Assoc Clınıcal Chemıstry.

Yu, H. E, Harris, R. E, Gao, Y. T, Gao, R, & Wynder, E. L. 1991. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. International journal of epidemiology, 20(1), 76-81.

**EK 1**

İL: DİKAR
DİKAR İL SAĞLIK DAİRESİ
İNSAN KAYNAKLARI VE EĞİTİM MERKEZİ
BİLGİ YÖNETİMİ BÖLÜMÜ
SAYI: 29
TARİH: 26/01/2020

Irak Sağlık Bakanlığı Kaşesi

GENEL ALSHATRA HASTANESİNE
Konu: Görevi kolaylaştırma

Selamlar,

Kimyager HAYDER JAMEEL SALMAN tarafından 20/03/2020 tarihinde sunulan talebe göre

Master öğrencisinin, araştırmasının gerekliliklerini tamamlamak amacıyla veri elde etmek amacıyla görevini kolaylaştırmada bizim tarafımızdan her hangi bir mani yoktur,
( evaluation of AMH with prostate-spesfic antigen and prostate acid phosphate as early detection marker of prostatitis)

Dairemiz herhangi bir mali ve kanuni sorumluluk almayacaktır.
Görev harcı ödemesi yapılmıştır, dekont no: 0610403, tarih 26/01/2020
Saygılarımızla, Kontrol etmenzi rica ederiz.

Doktor
MURTADA KAZEM YASER
İnsan Kaynakları Ve Eğitim Merkezi Müdürü
26/01/2020
Doktor / Kaşe / İmza

SONDOĞAN
TERCÜME DANIŞMANLIK VE ARACILIK HİZMETLERİ SAN. TİC. LTD. ŞTİ.
Atatürk Bulvarı 103/63 Kat: 9 Kızılay / ANKARA
Tel: 0544 544 90 07
Çankaya V.D. 774 064 2171 Tic.Sic.No: 432261
Mersis No: 0774064217100001

İş bu Belge, Ben Yeminli Tercüman Sondoğan Büyükaşık Tarafından Aslına Uygun Olarak Arapça'dan Türkçe'ye ~~Türkçe'den Arapça'~~ya Çevrilmiştir.

İş bu Belgenin Arapça'dan Türkçe'ye / ~~Türkçe'den~~ Arapça'ya Dairemizde Kimliği Saklı Yeminli Tercümanımız Sondoğan Büyükaşık Tarafından Tercüme Edildiğini Onaylarım.

## ÖZGEÇMİŞ


Adı Soyadı : Hayder Jameel Al Hari

Doğum Tarihi Ve Yeri : 1986 Iraq / Thi Qar

Telefon : 07807290540

E-Posta : **haiderjameel41@gmail.com**


Eğitim Durumu (Kurum/Yıl)

Lise: Erkekler Için Al-Dawaya 2006

Lisans : Al-Qadisiyah Üniversitesi 2010

Çalıştığı Kurum /Kurumlar Ve Yıl

Sağlık Bakanlığı/Dhi Qar Sağlık Departmanı 2012