

PROSTAT KANSERLİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ VAKALARDA SERUM SİSTATİN C DÜZEYLERİ

Bio. Mehmet Ali TELLİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay KÖKEN

Tez No: 2014-011

2014 - Afyonkarahisar

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERLİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ VAKALARDA SERUM
SİSTATİN C DÜZEYLERİ**

Bio. Mehmet Ali TELLİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay KÖKEN

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 13.SAĞ.BİL.16 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2014-011

2014 - Afyonkarahisar

KABUL VE ONAY

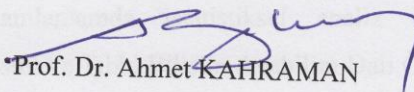
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

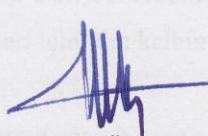
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ..12.../..06.../..2014



Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı

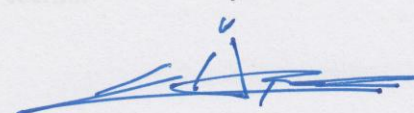

Prof. Dr. Tülay KÖKEN
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye


Doç. Dr. Nuray ÖZTAŞAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Tıbbi Biyokimya **Anabilim Dalı** Yüksek Lisans **Programı öğrencisi** Mehmet Ali Telli'nin "Prostat Kanserli ve Benign Prostat Hiperplazili Vakalarda Serum Sistatin C Düzeyleri" başlıklı tezi 18/06/2014 günü saat 16:00 Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Kağan ÜÇOK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecim içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteklerini gördüğüm, hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübeleriyle bana yön veren, kendine güvenen bir birey olarak yetişmemde büyük rol oynayan başta danışman hocam Prof. Dr. Tülay Köken ile anabilim dalı hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kahraman ve Prof. Dr. Sefa Çelik'e içten teşekkür ederim.

Tez çalışmamı tamamlamamda istatistiksel analiz konusunda desteklerini esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. İsmet Dođan ve değerli eşi Doç. Dr. Nurhan Dođan'a teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposuna rağmen desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Dr. H. Buđra Koca, Arş. Gör. Dr. Abdülkadir Çat ve Arş. Gör. Ayhan Vurmaz'a sabır, hoşgörü ve iyi niyetleri için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tezli yüksek lisans eğitimimin her aşamasında birlikte olduğum, öğrenciliğim boyunca birlikte aynı ortamı paylaşmaktan mutluluk duyduğum, tez çalışma sürecimde özellikle numune toplamam konusunda yardımını esirgemeyen Bio. Musa Kıymalıoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen; başarı ya da başarısızlığımda hep yanımda olan; kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli anneme, babama, kardeşime ve özellikle tezli yüksek lisansa başlayıp başarıyla sonuçlandırmamda maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen dayım Prof. Dr. Ahmet Yaramış'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	İ
TEŞEKKÜR	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ	1
1.1. Prostat Bezi.....	2
1.2. Benign Prostat Hiperplazisi	4
1.3. Prostat Kanseri.....	8
1.4. Prostat Spesifik Antijen.....	12
1.5. Sistatin C.....	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	24
2.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması.....	24
2.3. Serum Sistatin-C Ölçümü	25
2.4. Serum Kreatinin, PSA ve fPSA Ölçümü.....	25
2.5. İstatistiksel Analiz	26
3. BULGULAR	27

4. TARTIŞMA	33
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
ÖZET	37
SUMMARY	38
KAYNAKÇA	39
ÖZ GEÇMİŞ	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomları
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BPH	Benign Prostatik Hiperplazi
BPSA	Bengin Prostat Spesifik Antijen
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DHT	Dihidrotestosteron
DRE	Parmakla Rektal Muayene
fPSA	Serbest Prostat Spesifik Antijen
β -FGF	beta-fibroblastik büyüme faktörü
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
hK2	human Kallikrein 2
hK3	human Kallikrein 3
hK4	human Kallikrein 4
iPSA	İntakt Prostat Spesifik Antijen
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PENIA	Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay
PETIA	Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay
PSA	Prostat Spesifik Antijen
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPSS	Statistics Program for Social and Science
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TUIP	Transüretral Prostat İnsizyonu
TUMT	Transüretral Mikrodalga Tedavisi
TUNA	Transüretral İğne Ablasyonu
TURP	Transüretral Prostatektomi
TUVP	Transüretral Vaporizasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Prostat bezinin şematik görünümü.....	4
Şekil 1.2. Sistatin C'nin moleküler yapısı.....	16

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Yaşa ve ırka göre PSA değerleri.....	15
Tablo 1.2. İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri.	17
Tablo 1.3. Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri	19
Tablo 1.4. Vücut sıvılarındaki Sistatin C düzeyleri	21
Tablo 3.1. Grupların serum Sistatin C düzeyleri.....	28
Tablo 3.2. Grupların serum PSA düzeyleri.....	29
Tablo 3.3. Grupların serum fPSA düzeyleri.	30
Tablo 3.4. Grupların fPSA/PSA düzeyleri.	31
Tablo 3.5. BPH ve prostat kanseri gruplarında serum Sistatin C cut off değeri.	32

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.1. Erkeklerde en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre dağılımları.....	9
Grafik 3.1. Grupların serum Sistatin C düzeylerinin dağılımı	28
Grafik 3.2. Grupların serum PSA düzeylerinin dağılımı.	29
Grafik 3.3. Grupların serum fPSA düzeylerinin dağılımı	30
Grafik 3.4. Grupların fPSA/PSA düzeylerinin dağılımı	31
Grafik 3.5. BPH ve Prostat kanseri gruplarında serum Sistatin C düzeylerinin ROC eğrisi. 32	

1. GİRİŞ

Dünyada erkekler arasında tanı konulan ve kanserden ölümlerden 2. sırada sorumlu tutulan hastalık prostat kanseridir. Erkekler arasında kanserden ölümlerin %9'unu ve tüm erkek kanserlerinin %11'ini oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2002). 1970 yılından günümüze kadar 59 yaşındaki erkeklerde prostat kanseri insidansının artışı belirgin bir şekilde gözlenmiştir. Bu artış tarama çalışmalarının başlamasına bağlı olup erken yaşta prostat kanserine tanı konulmaya başlanmıştır. Ancak organize bir tarama programının olmaması tanı anında tümörlerin sadece %55'inin klinik organa sınırlı bulunmasına neden olmaktadır (Bray ve ark., 2002).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. BPH, yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına karşın oluşturduğu semptomlarla yaşam kalitesini olumsuz etkilediği için erkeklerin en önemli hastalıklarından birisidir (Donovan ve ark., 1997).

BPH ile prostat kanserinin takip ve tedavi şekilleri birbirinden tamamen farklı olduğu için bu hastalıkların ayırıcı tanısı önemlidir. Prostat kanserinde sağlanacak erken tanı hastalığın seyrini değiştirebilmektedir. Günümüzde birçok araştırmacı, tarama ve tedavinin prostat kanseri mortalitesindeki azalmandan sorumlu olduğu konusunda görüş birliğindedir. Böylelikle konulacak prostat kanseri tanısı ile BPH gibi yaygın prostat patolojisinden de ayırım yapılmış olacaktır (Bray ve ark., 2002).

Günümüzde ayırıcı tanı için serum prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyon ölçümü kullanılmaktadır. PSA'nın en önemli avantajı duyarlılığının yüksek olmasıdır. Fakat özgüllüğünün düşük olması sebebiyle özellikle BPH ve prostatit gibi durumlar da yalancı pozitifliklere neden olmaktadır. Bu yalancı pozitiflikler de tanıyı doğrulamak için biyopsi gibi girişimsel yüksek maliyetli tetkikleri gerektirmekte ve prostat kanseri olmayan hastalara gereksiz biyopsi yapılmasıyla sonuçlanmaktadır (Dinçel, 2013).

Sistatin C, papain ve çeşitli katepsinlerin temel ekstraselüler inhibitörlerinden biridir. Birçok biyolojik sıvıda bulunmakta olup serebrospinal sıvı, sinoviyal sıvı ve seminal plazmada yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Sistatin C'nin erkek üreme sisteminde yaygın bir biçimde bulunduğu gösterilmiştir (Jiborn ve ark., 2006).

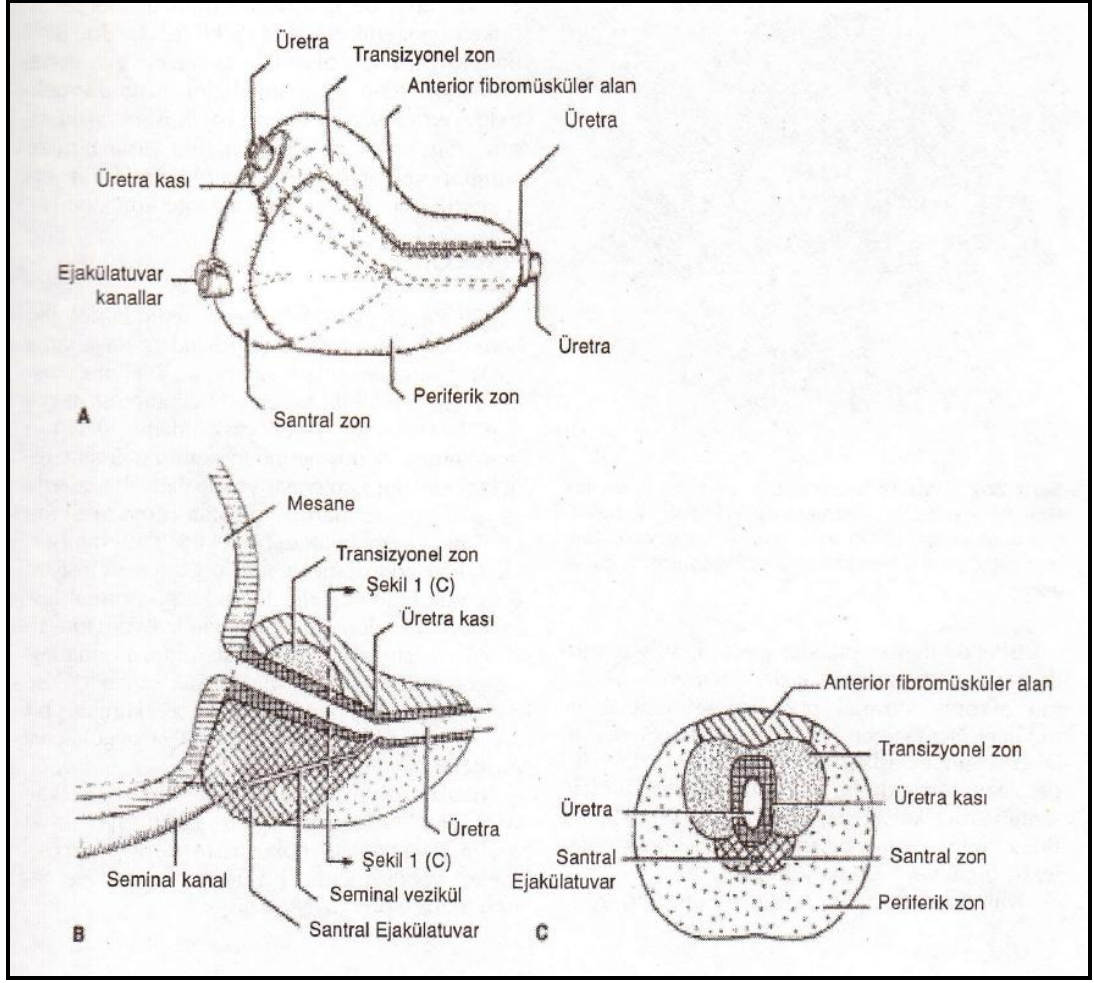
Çalışmamızda, prostat kanserli ve BPH'lı vakaların serum Sistatin C düzeyleri ölçülerek benign ve malign olguların ayrımında Sistatin C'nin rolünün saptanarak tanıda ve tedavi takibinde yeni bir tümör belirteci olabirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Prostat Bezi

Erişkin erkeklerde prostat bezi normal olarak 18 gr ağırlığında fibromusküler stroma içerisinde bulunan, üretraya açılan bir organdır. Prostatik üretra yaklaşık olarak 2.5 cm uzunluğundadır. Prostat bezi kısmen glandüler ve fibromusküler yapıda olup sıkıştırılarak tersyüz edilmiş konik bir bez şeklinde üretrayı sarar. Mesane boynu ile devamlılığa sahip olan konik bez apeksi inferiordadır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanmış halde bulunur. Prostat bezinin dört yüzeyi bulunmakta olup bunlar anterior, posterior ve iki adet inferolateraldir. Apekten tabana kadar uzanan anterior

yüzeyi, dar ve konvektir. Senfiz, pubisin 2 cm gerisinde yer almaktadır. Bunun nedeni aradaki zengin ven pleksusu ve gevşek yağ dokusudur. Posterior yüzeyi önünde uzandığı rektum ampullasından kendi kapsülü ve denoviller fasyası ile ayrılmıştır. Bu yüzey transvers olarak yassılaştırmış yapıda olup üst sınırı vezikoprostatik bileşkedir. Levator ani kasının anterior parçasıyla ilişkili olan inferolateral yüzü ise çıkıntılıdır (Tanagho ve McAninch, 1999). (Şekil 1.1).

Anatomik olarak yapılan ilk sınıflandırmada prostat glandı; anterior lob, posterior lob, medial lob ve iki lateral lob olmak üzere beş loba ayrılmaktaydı. Glandın beş loba ayrılması, sonraki yapılan çalışmalarda prostatın gelişimi ve yapısının anlaşılması açısından anatomik açıdan gerçekleri açıklamadığını göstermiştir. 1968 yılında McNeal glandüler elemanları periferik zon, transizyonel zon ve santral zon olmak üzere üç; non-glandüler yapıları ise preprostatik sfinkter ve anterior fibromusküler stroma olarak iki bölgeye ayırmıştır (Anafarta ve ark., 1998). Prostat bezinin şematik olarak lateral görünümü ve kesitsel görünümleri Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. A: Prostatın lateral görünümü, B: Aynı şeklin kesiti, C: A’da gösterilen alanın enine kesiti (Tanagho ve McAninch, 1999).

1.2. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostatik hiperplazi (BPH) mesane çıkımında tıkanıklık oluşturarak klinik belirtilere sebep olan ve erkeklerde en sık görülen iyi huylu adenomdur. Yaşamları boyunca erkeklerin yaklaşık %40’ı bu hastalığa yakalanma riskini taşımaktadır. BPH’lı hasta grupları, hastalığa bağlı semptomları sebebiyle yaşam kaliteleri değişmekte ve günlük aktivitelerinin kısıtlanmasına maruz kalmaktadırlar. BPH, özellikle son yıllarda yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak en sık tanı konulan, erken tedavi gerektiren hastalık grupları arasında yer almıştır (Özen ve Türkeri, 2007).

BPH yaşam açısından tehdit unsuru oluşturmaya da semptomların artmasıyla idrar akım hızının azalması, prostat boyutunun artması ve akut retansiyon ile karakterize ilerleyici özelliği nedeni ile halk sağlığı açısından önem arz etmektedir (Özen ve Türkeri, 2007).

Isaac ve Coffey 1989 yılındaki çalışmalarında makroskobik, mikroskobik ve klinik BPH tiplerini ortaya atmışlardır. Buna göre histopatolojik olarak saptanan BPH'ya "mikroskobik BPH" denilmektedir. Fizik muayene yöntemleri ile büyük prostatı olan hastalar ise "makroskobik BPH" sınıfına girmektedir. Bu tip hastalarda hastalığın kliniğinin olması gerekmez. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastalara ise "klinik BPH" denilmektedir ve bu hastalarda da büyük prostat olma zorunluluğu yoktur (Özen ve Türkeri, 2007).

Büyük prostatı olan tüm hastalarda semptomlar oluşmadığı gibi, küçük prostatlı hastalarda da obstrüktif semptomlar gelişebilmektedir. Böylece tanısal kriterler tam olarak ortaya konulamamaktadır. Bu nedenle de BPH prevalansı literatürdeki tanı kriterlerine göre çeşitlilik gösterebilmektedir (Özen ve Türkeri, 2007).

Günümüzde 65 yaş üstü erkeklerin %43'ünde AÜSS ve 51-60 yaşları arasındaki hasta erkeklerin %50'sinde prostat büyümesinin histolojik belirtileri gözlenmektedir. Prostat büyümesi oranının 81-90 yaş aralığında %90 düzeylerine yükseldiği belirtilmektedir (Özen ve Türkeri, 2007).

Etyolojik açıdan BPH tam olarak bilinmemekte olup hormonal durum ve yaş, BPH'nın gelişimi ile ilgili etkenler arasında belirtilir (Isaacs ve Coffey, 1989).

Benign prostat hiperplazisi bir “kök hücre” hastalığı gibi düşünülebilir. Prostattaki uyku halinde bulunan kök hücreler nadiren bölünürler ancak bölündüklerinde proliferere olabilen ve DNA sentezi yapabilen ikincil bir hücre grubuna dönüşürler. Yaşlanma süreci, maturasyon sürecinde bir blok oluşturur. Böylece terminal diferansiye hücreler azalır, sonuçta ortalama hücre ölümünde azalma meydana gelir. Bu hipotezi dolaylı olarak kanıtlayan bir gözlem, yaşla birlikte epitelyal hücre diferansiyasyonunu gösteren bir parametre olan sekresyonda azalmadır. Bu da sekretuar aktiviteye sahip diferansiye hücre sayısında azalmayı gösterir. İnsan BPH spesmenlerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, büyük prostatlarda yüksek oranda hücresel duyarlılık markırı bulunmuş ve bu hücrelerin birikiminin prostat büyümesi ile gelişiminde etiyolojik rol oynayabileceği düşünülmüştür. Kök hücre popülasyonu üzerinde hormonların etkileri sadece ilerleyen yaşla ortaya çıkmaz, aynı zamanda embriyonik ve neonatal gelişimde de etkisini gösterir (Isaacs ve Coffey, 1989).

Androjenler BPH'ye yol açmasa da, BPH'nın gelişimi prostatın gelişmesi, ergenlik ve yaşlanmada testiküler androjenlerin bulunması gerekmektedir. Puberte öncesi kastrasyon yapılmış olgular veya androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmez. Periferik testosteron seviyesi, yaşlanma ile beraber düşerken prostatik dihidrotestosteron (DHT) ve androjen reseptörleri yüksek kalmaktadır. Prostat bezinde nükleer membrana bağlı olan 5-alfa redüktaz enzimi, testosteronu dokulardaki esas androjen olan DHT'ye dönüştürür. DHT, prostatik androjenin %90'ını oluştururken testiküler androjenlerden sentezlenir. Adrenal androjenlerin BPH etiyolojisindeki rolü fazla olmamakla beraber prostatik androjenin %10'unu oluşturmaktadır. Testosteron ve DHT hücre içerisinde aynı androjen reseptör proteinine bağlanmaktadır. DHT'nin androjen reseptörüne olan affinitesi, testosterona göre daha fazladır. Bunun nedeni DHT'nin daha güçlü bir androjen olmasıdır. DHT, androjen

reseptörüne bağlandıktan sonra bu reseptör kompleksi, çekirdekdeki DNA bağlanma bölgesine bağlanarak androjen bağımlı transkripsiyonun artmasına sebep olur ve protein sentezi stimülasyona uğrar (McConneli, 1995).

Prostatın normal gelişimi ve sekretuar fizyoloji için androjenler önemli olduğu halde, testosteron ve DHT yaşlı insanların prostat bezinde büyümeye neden olan direkt mitojenik etkiye sahip değildir. Prostat bezi, androjen bağımlı diğer organlardan farklı olarak hayat boyunca androjenlere cevap verebilme özelliğine sahiptir (McConneli, 1995).

Steroid hormonlar ile büyüme faktörleri, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasında dengeyi değişime uğratarak BPH'ya sebep olmaktadır. En etkili büyüme faktörünün bu bağlamda beta-fibroblastik büyüme faktörünün (β -FGF) olduğu belirtilmiştir (McConneli, 1995).

BPH'de tedavi açısından çeşitli yöntemler mevcuttur. AÜSS'li olup yakınma şikayeti olmayan erkeklerde tedavinin birinci basamağı olan gözleyerek bekleme yöntemi uygulanır (Wasson ve ark., 2000).

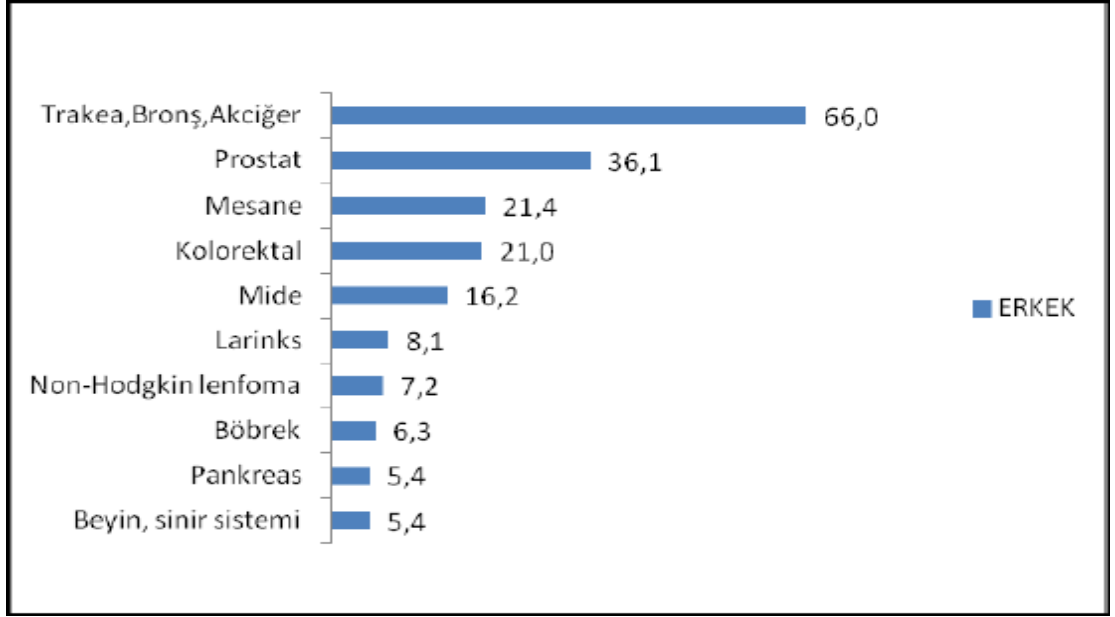
Medikal tedavi olarak alfa adrenerjik blokerler, androjen baskılanması yapan ilaçlar ve aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır (Caine ve ark., 1975; Djavan ve Marberger, 1999; Bartsch ve ark., 2002; Vaughan ve ark., 2002).

Günümüzde yaygın olarak BPH'lı hastalarda minimal invaziv teknikler olarak prostatik geçici ve kalıcı stentler, transüretal iğne ablasyonu (TUNA), transüretal mikrodalga tedavisi (TUMT) ve çeşitli lazer tedavileri uygulanmaktadır (D'Ancana ve ark., 1997; Chapple ve ark., 1999).

BPH'da cerrahi tedavi yöntemleri olarak ise transüretral prostat insizyonu (TUIP), transüretral prostatektomi (TURP), transüretral vaporezasyon (TUVP) ve açık prostatektomi yöntemleri uygulanmaktadır (Wasson ve ark., 1987; Birch ve ark., 1991; Kaplan ve Te, 1995; Reich ve ark., 2004).

1.3. Prostat Kanseri

Prostat karsinomu erkeklerde en sık izlenen kanser olup yavaş seyirli tümör olmasına rağmen her yıl çok sayıda erkek bu nedenle ölmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra prostat kanseri ikinci sırada yer almaktadır ve kanser ölümlerinin %10'undan sorumlu tutulmaktadır (Dinçel, 2013). Dünyanın her yerinde her yıl artan sayıda hasta prostat karsinomu tanısı konulmaktadır. Prostat karsinomu, 2009 verilerine göre %36.1'lik oranla ülkemizde erkeklerde görülen kanser çeşitleri arasında 2. sırada yer almaktadır. İnsidans hızı = Belirli bir süre içerisindeki yeni kanser olgu sayısı / Belirli bir süre içinde izlenen risk altındaki nüfus * k (10000) olarak belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014). (Grafik 1.1).



Grafik 1.1. Erkeklerde en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009) (Dünya Standart Nüfusu 100.000 Kişide) (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014).

Prostat kanseri, hastaların yaklaşık yarısında asemptomatik olup tanı ancak serum PSA gibi tarama testleri veya dijital rektal muayene ile konulmaktadır. Dünyanın her yerinde artık erkeklerde rutin olarak uygulanmaya başlanan serum PSA seviye kontrolü ve dijital rektal muayene organa sınırlı tümörlerin yakalanmasına olanak vererek prostata bağlı ölümlerde belirgin düşüşe neden olmuştur. Tarama testlerine rağmen hastaların bir kısmı yaşamı boyunca hiçbir tanı almadan hayatlarını sürdürebilirler ve tamamen başka bir nedenden dolayı öldükten sonra postmortem biyopsiden veya otopside tanı alabilirler. Gerçekleştirilen bir çalışmada insidental karsinom saptanma oranının, postmortem biyopsilerde %15 ile %70 civarında olduğu saptanmıştır (Gites, 1991; Melia ve ark., 2004). Bu oranlar arasında saptanan büyük farklılıklar, direkt olarak postmortem biyopsinin örneklenmesi veya hastanın yaşı ile ilişkilendirilir. Benzer bulgular mesane kanseri için yapılan sistoprostatektomi örneklerinin %42'sinde insidental prostat adenokarsinomu saptanmıştır (Montironi ve ark., 2005).

Dünyada çeşitli bölgelerde prostat kanserinin görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Prostat karsinomu en sık Amerika, Kanada ve İskandinav ülkelerinde izlenir. Çin ve Asya'nın diğer ülkelerinde prostat karsinomu daha az sıklıkta seyreder (Lunenfeld, 2002; Gronberg, 2003; Ho ve ark., 2011; White ve ark., 2011). Coğrafi açıdan farklı ülkelerdeki bu görülme sıklığındaki değişkenliklerin sebebi genetik faktörler ve bilinmeyen dış kaynaklı bir risk faktörü ile temas olarak belirtilir.

Prostat karsinomunun etiolojisi konusunda çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte halen hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Prostat karsinomundaki potansiyel risk faktörleri olarak yaş, ırk, hormon, vazektomi, enfeksiyon, diyet, çevresel faktörler, ailesel yatkınlık ve genetik gibi unsurlar belirtilmektedir (Dinçel, 2013).

Prostat kanseri tanısı alan erkeklerin büyük bir kısmı 50 yaşın üstünde olup hastaların yaklaşık %80'i 65 yaşın üstündedir. Yaş en önemli risk faktörü olup artan yaş ile birlikte prostat adenokarsinomu gelişme riski de paralel şekilde artış göstermektedir. 50 yaşın altında prostat karsinomu izlenme olasılığı rölatif olarak düşük olmakla birlikte, genç erişkinlerde ve hatta çocuklarda bile prostat karsinomu görüldüğü nadir de olsa bildirilmiştir. Prostat kanserinin gelişme ihtimali 39 yaşında %0.005 iken, 40-59 yaş arasında risk %2.2 ve 60-79 yaş arasında risk %13.7 olarak bildirilmiştir. Ancak yapılan otopsi çalışmaları, prostat kanseri gelişme riskinin mevcut bu oranlardan çok daha fazla oranlarda, artan her yaş ile birlikte riskin paralel şekilde arttığını göstermektedir (Dinçel, 2013).

Prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen kontrolü altında olduğundan dolayı prostat karsinomu gelişiminde hormonal faktörler de önemli rol oynamaktadır. "Yeteri kadar yaşadığı zaman tüm erkekler, dolaşan

androjenleri sayesinde mikroskopik prostat kanseri geliştirirler." şeklindeki saptama ile dramatik gerçekler ortaya konmuştur. Prostat kanserinin konjenital anomalisi olanlarda ve puberteden önce hadım edilen ratlarda gelişim göstermediği saptanmıştır. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı olarak gelişim gösteren hiperöstrojenemi sebebi ile bu hastalarda prostat kanseri insidansının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Bostwick ve ark., 2004, Remzi ve ark., 2004, Ho ve ark., 2011). Bunlara ek olarak 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan androjen bloğu, BPH gerilemesinde efektif cevap oluşturduğu gibi prostat kanseri gelişimini de azaltmaktadır. Ancak bu tedavi altında iken veya sonrasında prostat kanseri gelişen vakalarda tümörün histolojik olarak daha agresif olduğu saptanmıştır. 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan başka bir çalışmada ise ilacın prostat kanseri riskini %22.8 oranında düşürdüğünü ve bu hastalarda saptanan tümörün agresif seyir göstermediğini bildirmişlerdir (Dinçel, 2013).

Prostat kanseri, oldukça yavaş büyüyen bir tümör olup genellikle uyarıcı belirti vermez. Her tümörde olduğu gibi prostat kanseri ne kadar erken yakalanırsa sonuçları daha iyi olacağından dolayı tümörü erken dönemde yakalamak için belirli aralıklar ile PSA kontrolleri yapılmalıdır. Gelişmiş olan bir tümörü yakalamak için yapılacak olan düzenli PSA kontrollerinin yanı sıra prostat karsinomunun gelişimini önlemek ana hedef olmalıdır. Bu nedenden dolayı prostat kanseri gelişimini önlemek için öncelikle etiyolojik hedeflere yönelik koruma yapılmalıdır (Dinçel, 2013).

Tümörün ikiye katlanma zamanı yaklaşık olarak 4 yıl civarındadır. Yine hastalığın çoğunlukla periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı, erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı gösterir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra veya mesane boynuna lokal büyümesinin sonucu olabilir. Hastalığın

kemiklere metastazı kemik ağrılarına neden olabilir. Dizüri, idrar akımında yavaşlama, pollaküri ve idrar retansiyonu gibi prostatizm semptomları ile beraber kemik ağrılarının olması prostat kanseri için spesifik olmamasına rağmen, kanser şüphesi olan hastalarda en önemli bulgulardır (Dinçel, 2013).

Prostat kanserlerinin çoğu çok merkezlidir. Prostat kanserlerinde birçok derecelendirme (grad) yöntemi vardır. Tümü glandüler farklılaşma, hücresel atipi ve hücre çekirdeğindeki anormalliklere dayanır. En yaygın kullanılan majör ve minör glandüler farklılaşma kalıplarına göre her prostat kanseri alanına iki derece veren **Gleason Derecelendirme Sistemidir**. Gleason derecelendirme sistemine göre 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede farklılaşmış kanseri gösterir. Tümör gradı, prostat kanser büyüme ve ilerlemesinin klinik açıdan en yararlı göstergelerinden birisidir (Tanagho ve McAninch, 1999).

Prostat kanseri tanısı, iğne biyopsisi ile kanıtlanır. En sık kullanılan teknik otomatik bir düzenekle biyopsi almaktır. Hastalığın lokal yayılmasının sınırlarını çizmenin standart yolu parmakla rektal muayene (DRE), ardından lenf nodülleri tutulumunu saptamak için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulamaktır. Hem prostat içindeki kanser hacmini hem de prostat kanserinin kapsül dışı yayılımını saptamak için son birkaç yılda transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi yapılmaktadır (Tanagho ve McAninch, 1999).

1.4. Prostat Spesifik Antijen

PSA ölçümü, prostat kanseri tespit etme yeteneğimizde devrim yaratmıştır (Dinçel, 2013). PSA, human Kallikrein 3 (hK3) olarak da bilinen dünya genelinde prostat kanserinde en erken tanı amacıyla yaygın olarak

kullanılmakta olan bir tümör markırıdır. PSA'nın yüksek değeri prostat kanseri riski ile doğrudan ilişkilidir (Dinçel, 2013). PSA öncesi tanı konulan hastaların sadece %1'i 50 yaşından genç iken, PSA sonrası bu oran %4 olmuştur. Radikal prostatektomi yaşı 65,5 iken 60'a gerilemiş ve metastazla gelen vakaların oranı %14.1'den %3.3'e gerilemiştir. 0-4 ng/ml PSA'nın normal değerleridir. Prostatik kolumnar epitelyum hücrelerinde pre-proPSA olarak üretildikten sonra sekretuar epitelyum hücrelerden 244 aminoasitlik proPSA olarak salınır. proPSA, N-terminal ucundan human Kallikrein 2 (hK2) ve az miktarda da human Kallikrein 4 (hK4) tarafından yıkılarak 237 aminoasitten oluşan 33.000 molekül ağırlığında, %7 oranında karbonhidrat içeren bir glikoprotein olan PSA oluşur. En çok, prostatın asiner ve duktuslarının lümeninde bulunur ve buradaki düzeyleri plazmadaki düzeylerinin 10^6 katıdır. Lümeninde proteolize uğrayan PSA, intakt PSA (iPSA)'ya dönüşür veya 3 bölgeden internal kırılmalara uğrayarak benign prostat spesifik antijene (BPSA) dönüşür ve dolaşıma katılır. PSA kimotripsin benzeri proteolitik bir aktivite göstererek bir serin proteaz görevi görür. PSA serumda serbest veya bağlı olarak bulunur. Aktif olan kısmı serbest prostat spesifik antijen (fPSA) olup semenin likefaksiyonundan sorumludur ve sonuçta motil spermatozoolar salınır. PSA, seminal sıvıda yüksek, serumda ise düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Serumdaki PSA hem bağlı hem serbest formda bulunur. Büyük çoğunluğu alfa-1 antikomotripsin ve alfa-2 makroglobulin gibi proteaz inhibitörlerine bağlıdır. İmmünolojik testlerle ölçülebilen; total PSA, proteolitik olarak aktif olan fPSA ve alfa-1 antikomotripsine bağlı olan PSA'dır. Bağlı PSA serumdan karaciğer yoluyla atılır. Bağlı PSA denince alfa-1 antikomotripsin ve alfa-2 makroglobuline bağlanmış PSA kast edilir. fPSA'nın yarı ömrü 1.5 saat, serum total PSA'nın yarı ömrü ise 3 gündür (Dinçel, 2013).

Luminal hücreler normalde prostat bazal hücreler ile çevrilidir. Bazal hücre tabakasını prostat bazal membranı çevreler. Bunun etrafında ise düz kas

ve fibroblastlardan oluşan prostatik stroma vardır. Prostatik stromada gömülü olan prostatik damarsal oluşumlar ise kapiller bazal membran ve endotelial hücreler ile çevrilidir. PSA sistemik dolaşıma geçmek için tüm bu bariyerleri aşmak zorundadır. Artmış serum düzeyleri, başta prostat kanseri olmak üzere bu bariyerde yıkım yapan durumlarda gözükabilir. Dolayısıyla serum PSA düzeyi, prostat kanseri için spesifik değildir (Dinçel, 2013). Meme dokusunda, endometriumda, böbrek üstü bezi tümörlerinde ve renal hücreli karsinomda da çok düşük oranlarda bulunabilir (Ho ve ark., 2011). Neoplastik hücreler, normal ve BPH'ya göre dokunun gramı başına 10 kat daha fazla PSA üretmesine rağmen BPH ve prostatit gibi üriner enfeksiyon faktörlerde serum PSA düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Serum PSA yükselmelerinde nedenin BPH ve prostat kanseriyle ilişkili olduğunu ayırt etmek halen en sorunlu husustur. PSA seviyesi farmakolojik tedaviler, kanser ve BPH dışındaki diğer ürolojik hastalıklara göre de değişmektedir. 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid ile tedavi olan hastaların çoğunda 6 ay sonra PSA düzeylerinde %50 azalma eğilimi bulunmaktadır (Dinçel, 2013).

Kanser tespitinde PSA'yı geliştiren pek çok strateji geliştirilmiştir. Bu stratejilerin amacı, yalancı pozitif test sonuçlarının sayısını azaltmaktır. Özgüllüğü ve testin pozitif öngörüsül değerini arttırarak daha az gereksiz biyopsi, daha düşük maliyet ve kanser tespiti için azalmış morbiditeyi sağlayabilecektir. PSA hızı, PSA dansitesi, yaşa göre düzeltilmiş PSA referans aralığı ve PSA formlarını içerir. Yaşla orantılı olarak PSA değerleri değişebilir. 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 yaş grupları arasında sırasıyla 2,5-3,5-4,5 ve 6,5 ng/ml normal sınır olarak kabul edilir. Şüpheli PSA değerlerinde ilave tanı yöntemi olarak serbest PSA (fPSA) bakılır (Dinçel, 2013).

Yaşa özgü PSA değerleri ile yapılan değerlendirmedeki ana hedef erken yaşta radikal tedavilerle tam olarak tedavi edilebilecek hastaları saptamak ve ileri yaştaki hastalarda ise gereksiz tedavilerin önüne geçmektir. Ancak bu

parametrelerin kullanıldığı durumlarda ileri yaş grubunda tedavi edilebilecek prostat kanseri tanısının atlanabileceği unutulmamalıdır. Yine genç yaştaki erkeklerde normal kabul edilen PSA değerlerinin aşağı çekilmesiyle negatif biyopsilerde artış kaçınılmazdır. Yaş ve ırka göre normal sayılan PSA değerleri Tablo 1.1’de gösterilmiştir (Bircan, 2008).

Tablo 1.1. Yaşa ve ırka göre PSA değerleri (Bircan, 2008).

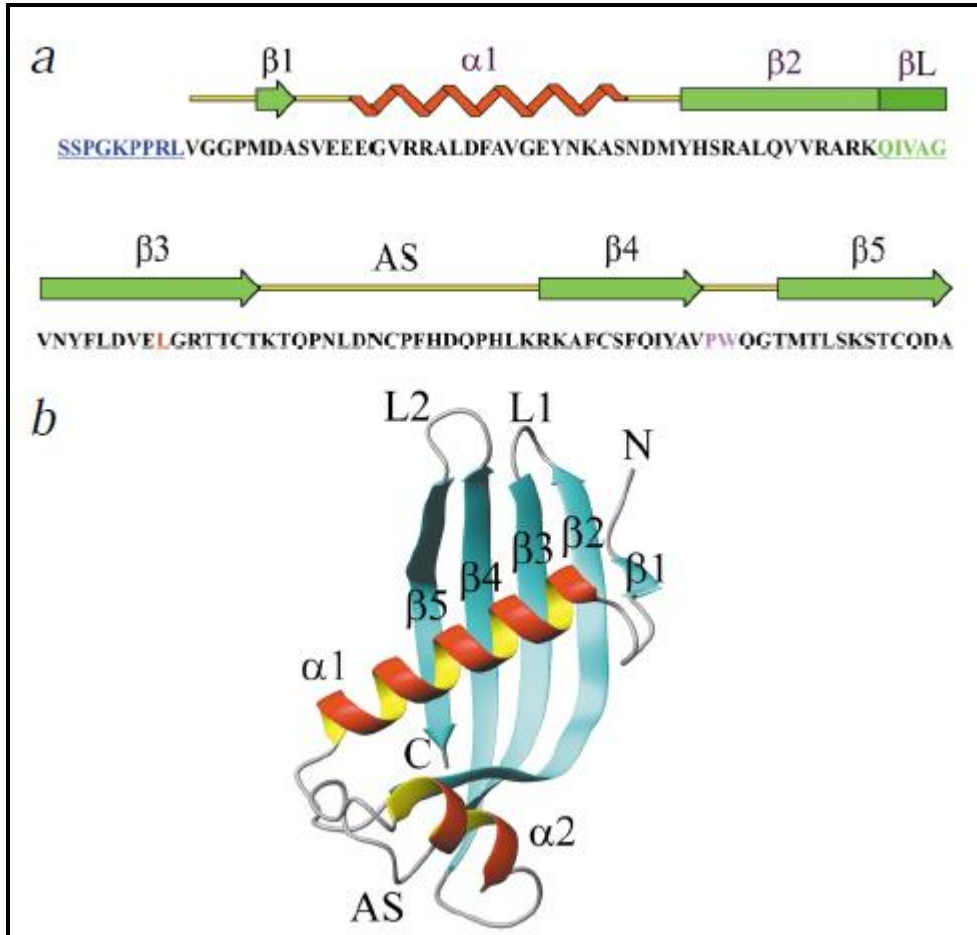
Yaş	Beyaz ırk PSA (ng/ml)	Siyahi ırk PSA (ng/ml)
40-49	0-2.5	0-2.4
50-59	0-3.5	0-6.5
60-69	0-4.5	0-11.3
≥70	0-6.5	0-12.5

Vakalarda fPSA/PSA oranı 0.15’in altında ise prostat kanseri olma riski yüksektir. PSA değeri 2.5-4 arasındaki olgularda kompleks PSA, tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılır. Prostat kanserli hastalarda PSA daha hızlı yükselir. PSA hızını ölçmek için en az 18 aylık bir zaman içinde yapılan birkaç PSA ölçümünden sonra artmış hız, prostat kanserini düşündürür. Serum PSA artışı 0.75 ng/ml/yıl olan hastalarda daha yüksek bir kanser riski taşır (Dinçel, 2013). PSA’daki artışın 0.75 ng/dl’nin üzerinde olduğu hastalarda prostat kanseri için duyarlılık %75, özgüllük ise %95 olarak bulunmuştur. Ancak PSA değerindeki dalgalanmaların gereksiz biyopsilere neden olabileceğine dikkat etmek gerekir (Dinçel, 2013).

1.5. Sistatin C

İki disülfid köprüsü içeren Sistatin C, 122 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Ayrıca düşük molekül ağırlıklı (13.000 Dalton),

glikozile olmayan temel bir proteindir (Ghiso ve ark., 1986; Newman ve ark., 1995; Randers ve Erlands, 1999; Uchida ve Gotoh, 2002). İzoelektrik noktası 9.3 olan Sistatin C'nin, molekül çapı 1.51 nm'dir (Grubb ve ark., 1985; Cimerman ve ark., 2000). Uzunluğu 7.3 kb olup üç ekson içeren Sistatin C geni 20. kromozomda (20p11,2) bulunur (Randers ve Erlands, 1999; Gökkuşu ve ark., 2004). Sistatin C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve hücrelerin birçoğu tarafından sabit bir üretim hızıyla üretilir. Bunun nedeni ise housekeeping tipte bir gen olmasıdır (Grubb ve ark., 1985; Ghiso ve ark., 1986; Palsdottir ve ark., 1988; Grubb ve ark., 1990; Abdella ve ark., 2000). Sistatin C'nin moleküler yapısı Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. İnsan Sistatin C primer, sekonder, tersiyer ve kuaterner yapısı. (Janowski ve ark., 2001). a-) Kristal yapıdan elde edilen sekonder yapı elemanlarının insan Sistatin C amino asit dizisi ile tayin edilmesi. b-) Sistatin kıvrımı.

İlk olarak Clausen'in hazırladığı ve 1961 yılında yayımladığı raporda, insan serobrospinal sıvısında, "**serebrospinal sıvı-spesifik**" bir proteinin varlığından bahsetmiştir. Aynı yıl Butler ve Flynn'de proteinürili vakaların idrarında "**post-gamma globulin**" adını verdikleri bir proteinden bahsetmişlerdir. Bu proteinin varlığı 1962 yılında Hochwald ve Thorbecke tarafından kanda, plazmada, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde araştırılmıştır. Gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak isimlendirilen bu protein son 20 yılda ise post-gamma globulin ve gamma-trace isimlendirilmeleri yerine Sistatin C olarak adlandırılmıştır. Sistatin C'nin düşük molekül ağırlıklı ve sabit üretim hızının olmasından dolayı bu proteinin serum konsantrasyonunun glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile orantılı olduğunu düşündürmüştür (Palsdottir ve ark., 1988; Grubb ve ark., 1990; Randers ve Erlands, 1999; Abdella ve ark., 2000).

Sistatin ailesi, üç alt gruba ayrılır ve bu gruplar Tablo 4'te gösterilmiştir (Ghisso ve ark., 1986; Newman ve ark., 1994; Newman ve ark., 1995; Ekiel ve Abrahanson, 1996; Newman, 1999; Bökenkamp ve ark., 2002). (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri (Bökenkamp ve ark., 2002).

GRUP I	GRUP II	GRUP III
Sistatin A	Sistatin C	Düşük molekül ağırlıklı Kininojen (lmwk)
Sistatin B	Sistatin D	Yüksek molekül ağırlıklı Kininojen (hmwk)
	Sistatin S	
	Sistatin SU = Sistatin SN	
	Sistatin SA	

Birinci alt grupta yer alan sistatinler intrasellüler, ikinci alt grupta yer alanlar ekstrasellüler ve üçüncü alt grupta yer alanlar ise intravasküler

yerleşimlidirler (Grubb, 1992; Gökkuşu ve ark., 2004; Filler ve ark., 2005). Sistatinler, immunolojik yöntemlerle ayrıştırılmıştır ve böylece intrasellüler dağılımları ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgilere göre; Sistatin A epidermal hücrelerde ve polimormorfonükleer lökositlerde, Sistatin B skuamöz epitel hücreleri ve lenfositlerde, Sistatin S tükürük ve gözyaşı gibi sekresyonlarda, kininojenler plazma, sinoviyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. Sistatin C ise yoğun olarak adrenal medulla, pankreas adacıkları, tiroit bezi ve adenohipofizde ayrıca beyin kortikal nöronlarında saptanmıştır (Mussap ve ark., 1998; Bökenkamp ve ark., 1999). II. Grubun üyesi olan Sistatin C, preprotein olarak sentezlenir. Gelişimsel olarak birbirlerine çok yakın olan Sistatin S, Sistatin SN ve Sistatin SA immunohistokimyasal olarak çapraz reaksiyonlar gösterirler ve 121 aminoasitlik rezidüleri ile Sistatin C'ye yaklaşık olarak %50 benzerlik gösterir.

Sistatin C'nin temel yapısı, immunolojik ve fizikokimyasal özellikleri belirlenmiş olsa da biyolojik rolü tam olarak kesinleştirilmemiştir (Newman ve ark., 1995; Mussab ve ark., 1998). Ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri intrasellüler peptid ve proteinlerin katabolizmasında, prohormonların proteolitik parçalanmasında, kollagen metabolizmasında, malign hücrelerin dokulara penetrasyonu gibi birçok hücreyel olaylarda görev yaparlar (Nilson-Ehle ve Grubb, 1994; Newman ve ark., 1995). Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri Tablo 1.3'te verilmiştir.

Tablo 1.3. Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri (Mussap ve ark., 1998).

Polipeptid zinciri	Tek , 120 aminoasit derivesi
Glikozilasyon	Yok
Moleküler ağırlığı	13.343 Da (nonOH),13.359 Da (3 OH prolinrezidüsü)
Elektroforetikmobilitesi	Gama 3 (pH8.6 da agaroz jel elektroforezinde)
Amino asit dizisi	SSPGK GGPM D ASVEE AGVRR VGEYN KASND MYHSR ALQVV RARKQ IVAGV NYFLD VELGR
Disülfid bağları	73 ve 83 rezidüleri ve 97 ile 117 rezidüleri arasında
Gen lokalizasyonu	Kromozom 20p 11.2

Sistatinler, endojen ve eksojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Önemli ortak özelliklere sahip olan bu proteinler sistein proteinazlarından papain, ficin, katepsin B, H ve L'yi ayrıca dipeptidil peptidaz-1'i de inhibe etmektedir (Newman, 1999). Sistatinlerin sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ettiği ve lokal olarak sınırlamada rol oynadığı düşünülmektedir (Newman ve ark., 1995; Hamil ve ark., 2002). Komplemanın 4. komponentiyle arasında özel bir ilişki olan Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu da modüle ettiği ve bu nedenlerle de inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmüştür (Newman, 1999).

Koruyucu fonksiyonları da olan Sistatin C, bağ dokusunu ölü ve malign hücrelerden salgılanan intrasellüler enzimlerin yıkımından korumaktadır. Grup II'nin diğer üyeleri olan Sistatin D, S, SN ve SA'nın insan vücut sıvılarında dağılımları kısıtlı olup Sistatin C ile birlikte mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruyucu rolleri mevcuttur. Bu koruyucu özellik birçok parazitik protozoaların sistein proteinaz üretmesi ile ortaya çıkar. Sistatinlerin antiviral özellikleri polio, herpes simplex ve corona virüsle enfekte hücre kültürlerinde saptanmış

olup mikroorganizmalarda bulunan sistein proteinazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda aktif olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Newman ve ark., 1995; Ekiel ve Abrahanson, 1996). Protein ve peptidlerinin intrasellüler katabolizmasında, insan sistein proteinazları (Katepsin H, L, B, G, N, S elastaz, papain, ficin, bromalein, kalpain, dipeptidil peptidaz) önemli rol oynamaktadır (Newman ve ark., 1995). Sistatin C'nin, hücrelerin lokal hücre dışı ortamlarını koruma açısından ek bir rolü vardır. Ayrıca sekresyon işleminde intrasellüler sistein proteinaz aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir (Kabanda ve ark., 1995; Lerner ve ark., 1997).

Vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilen Sistatin C, bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır. Seminal plazma, serobrospinal sıvı ve sütte Sistatin C yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Palsdottir ve ark., 1986; Ghiso ve ark., 1986). Tükürük, kolostrum, asidik mayi ve plevral sıvıda ise Sistatin C düşük konsantrasyonlarda bulunur (Palsdottir ve ark., 1986; Ghiso ve ark., 1986; Randers ve Erlands, 1999). Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmemektedir. Çünkü Sistatin C akut faz proteini değildir. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı Tablo 1.4'te verilmiştir.

Tablo 1.4. Vücut sıvılarındaki Sistatin C düzeyleri (Palsdottir ve ark., 1986; Ghiso ve ark., 1986; Randers ve Erlands, 1999).

Vücut Sıvıları	Ortalama ve (referans aralığı) (mg/l)
Kan plazma	0.96 (0.57-1.79)
İdrar	0.095 (0.033-0.29)
Tükrük	1.8 (0.36-4.8)
Seminal plazma	51.0 (41.2-61.8)
Amnion sıvısı	1.0 (0.8-1.4)
Anne sütü	3.4 (2.2-3.9)
Serebrospinal sıvı	5.8 (3.2-12.5)

Santral sinir sisteminde üretildiği düşünülen Sistatin C'nin, serobrospinal sıvıdaki konsantrasyonu normal plazma konsantrasyonunun 5-6 katı olup bu düzeyler plazmadan pasif olarak filtre edilen bir protein için yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Üç aylıktan küçük bebeklerde serebrospinal sıvı konsantrasyonlarının 22mg/l'ye kadar çıktığı saptanmıştır (Cathcard ve ark., 2005).

Plazma ve serumda bulunan Sistatin C oldukça dayanıklı olup buzdolabında +4 °C'de bir hafta, -20 °C'de ise üç ay saklanabilirken daha uzun süreli saklamalar için -70 °C kullanılır. Sistatin C'nin serum ve plazmada stabil olması kanda transferrin gibi doğal koruyucuların ve ayrıca alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Newman ve ark., 1995). Sistatin C, beyin omurilik sıvısında (BOS) çok çabuk parçalanır ve bu durum Sistatin C'nin stabil olmamasından kaynaklanmaktadır. BOS'ta granülositlerin ürettiği serin proteinazlar ve örneğe karışan mikroorganizmalar tarafından Sistatin C'nin parçalandığı

düşünülmektedir (Newman ve ark., 1995). BOS'ta Sistatin C ölçümlerinde stabiliteyi sağlamak amacıyla serin proteinaz inhibitörlerinin (örneğin Benzadim Klorür) eklenmesi önerilmektedir (Newman ve ark., 1995). Mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanan Sistatin C'yi alınan idrar örneğinde de tam olarak stabil tutmak mümkün olmamaktadır (Newman ve ark., 1995).

Düşük molekül ağırlığı ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllere serbestçe filtre edilip tamamı proksimal tübülden absorbe edilen ve proksimal tübül hücrelerinde kolaylıkla katabolize edilen Sistatin C böylece böbrekler tarafından süzülür. Bu nedenle normal idrarda konsantrasyonu oldukça düşüktür (Newman ve ark., 1995). Sistatin C'nin böbrek dışında başka bir atılım yolu yoktur. Sistatin C düzeyleri tübüllerin bozukluğu durumunda idrarda çok yükselir fakat idrarda parçalanması hastalığın tanı ve incelenmesinde önemli olan bu parametreden yararlanmayı zorlaştırır (Cimerman ve ark., 2000).

Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, tübüllerden tamamen geri emilip katabolize olması ve sekrete edilememesi nedenleriyle GFH'nın belirlenmesinde iyi bir parametredir. GFH ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFH ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Endojen, düşük molekül ağırlıklı, katyonik bir protein olan Sistatin C hem çocuklarda hem de erişkinlerde GFH için yeni bir belirteçtir. Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFH için daha spesifik ve sensitif bir göstergedir. Serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez. Serum Sistatin C düzeyleri ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar, alzheimer hastalığı, ilerleyici demansla birlikte

seyreden lökoensefalopati, dejeneratif retina hastalıkları, vasküler anevrizmalar, kemik yeniden yapılanması, otoimmün hastalıklar, amiloidozis, multipl sklerozda ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da değişim göstermektedir (Newman ve ark., 1995; Cimerman ve ark., 2000).

İlk olarak 1979 yılında Löfberg ve Grubb, Sistatin C ölçümünü enzim immunoassay ile gerçekleştirmişlerdir. Sonradan yapılan Sistatin C ölçüm yöntemi çalışmalarında daha basit ve daha sensitif olan radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassay yöntemleri geliştirilmiştir. Yöntemlerin analitik güvenilirliğini arttırmak için 1993'te Pergande ve Jung ticari olarak elde edilebilen vücut antikorlarını kullanmışlardır. Sonuç olarak Pergande ve Jung, sandviç enzim immunoassay yöntemini geliştirmişlerdir. Ancak yöntemde test süresinin ideal standartlardan uzak olması nedeniyle acil istemlerde problem ortaya çıkmıştır. Lateks partikül aglutinasyonuna dayanan bir diğer yöntem de 1983 yılında Bernard ve Lauwerys tarafından geliştirilen "**Particle Counting Immunassay**" yöntemidir (Grubb ve ark., 1985). Tamamen otomatize olan "**Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay**" (**PETIA**) ve "**Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay**" (**PENIA**) yöntemleri 1994-1997 yılları arasında geliştirilmiş olup güvenilir, hızlı, basit ve ucuz olmaları açısından Sistatin C'nin rutin ölçümü için oldukça uygundur. EDTA'lı ve heparinli plazma Sistatin C konsantrasyonları, serum Sistatin C konsantrasyonuyla kıyaslandığında sadece istatistiksel anlamda değişiklik bulunmasına rağmen bu farkın klinik açıdan anlamlılığı yoktur. Sodyum sitratlı plazmada Sistatin C düzeylerinin ise seruma göre %10 daha düşük değerde olduğu saptanmıştır. Bu durum vakutainer tüplerinde kullanılan 1/10 oranında antikoagulanın dilüsyonel etkisine bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Sonuç olarak Sistatin C'nin serum ve EDTA'lı plazmada çalışılması önerilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Bölümüne Aralık 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında gelen, biyopsi sonuçlarına göre 30 prostat kanseri ve 30 BPH tanısı almış erkek hastalar ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. Serum kreatinin düzeyleri dikkate alınarak böbrek yetmezliği olan vakalar numune toplanmasında çalışmaya dâhil edilmemiştir. AKÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (Toplantı Numarası: 2013/14 Karar-157) belirtilen kurallar doğrultusunda örnekler toplanmıştır. Hastalar 3 gruba ayrıldı:

- **Kontrol Grubu (n=30):** Sağlıklı erkek bireylerden oluşturulmuştur.
- **BPH Grubu (n=30):** BPH tanısı konulmuş 14 alfa bloker, 3 alfa bloker + dutasterid tedavisi alan ve 13 tedavi almayan erkek bireylerden oluşturulmuştur.
- **Prostat Kanseri Grubu (n=30):** Prostat kanseri tanısı konulmuş 9 hormon, 6 kemoterapi tedavisi alan ve 15 tedavi almayan erkek bireylerden oluşturulmuştur.

2.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

3 farklı gruptan alınan toplam 90 adet serum örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma zamanından 24 saat öncesinde -80 °C'de bulunan dondurucudan alınarak +4°C'ye konulmuştur. Sistatin C düzeylerinin ölçümü aşamasından önce ise +4°C'den çıkartılarak numuneler oda ısısında çözündürülmüştür.

2.3. Serum Sistatin-C Ölçümü

Serum Sistatin C ölçümü BioVendor (BioVendor, Brno-Czech Republic) marka Human Cystatin C ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kit için; Intra-Assay CV<%3,1 ve Inter-Assay CV<%10,4 olarak verilmiştir.

ELISA prosedürü şu şekildeydi:

1. Sistatin C'ye karşı geliştirilmiş antikorla kaplı kuyucuklara 100 µl standartlar, kontrol ve numuneler pipetlendi.
2. Plağın üzeri kapatılarak 30 dakika oda ısısında shakerda 300 rpm'de inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrası kuyucuklar 350 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
4. 100 µl enzim ile işaretli 2. antikor içeren konjugat solüsyonu ilave edilerek 30 dakika oda ısısında shakerda 300 rpm'de inkübe edildi.
5. İnkübasyon sonrası kuyucuklar 350 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
6. 100 µl substrat ilave edilip üzeri kapatılarak 10 dakika oda ısısında inkübe edildi.
7. 100 µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

450 nm dalga boyunda okuyucuda (Trinity Biotech Wicklow, Ireland) okutuldu. Serum Sistatin C sonuçları ng/ml olarak verildi.

2.4. Serum Kreatinin, PSA ve fPSA Ölçümü

Elde edilen numunelerin PSA ve fPSA düzeyleri otoanalizörde elektrokemiluminesans yöntemi ile (Roche Cobas E 601) analiz edilmiştir.

Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) firmasına ait ticari kitler kullanılarak PSA ve fPSA ölçüm sonuçları ng/ml olarak verildi.

PSA ve fPSA'nın test prensibi şu şekildeydi:

1. Sandviç prensibi. Toplam süresi 18 dakika.
2. 1. İnkübasyon: 20 µl numune, biotinleşmiş monoklonal PSA'ya özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal PSA'ya özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturdu.
3. 2. İnkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale geldi.
4. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırıldı. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükledi, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçüldü.
5. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edildi.

Vakaların serum kreatinin düzeyleri otoanalizörde elektrokemilüminesans yöntemi ile (Roche Cobas E 601) analiz edilmiştir. Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) firmasına ait ticari kitler kullanılarak serum kreatinin ölçüm sonuçları mg/dL olarak verildi.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel açıdan değerlendirme SPSS (Statistics Program for Social and Science) programı ile gerçekleştirildi. Veriler normal dağıldığında grupların

karşılaştırılmasında varyans analizi, veriler normal dağılım göstermediğinde ise Kruskal-Wallis analizi yapıldı. Tüm gruplar birlikte ele alındığında Spearman's korelasyon katsayısı testi, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Tukey HSD testi ve Conover-Inman testi kullanıldı. Grupların tedavi alan ve tedavi almayan bireylerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. BPH ve prostat kanseri grupları arasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi MedCalc Demo programı ile gerçekleştirildi. Çalışmada gruplar arasında yapılan serum Sistatin C, PSA, fPSA ve fPSA/PSA ölçüm sonuçları ortalama±SH olarak verildi. Analizde $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Vakaların serum kreatinin düzeyleri kontrol grubunda $0,92\pm0,27$ mg/dL, prostat kanseri grubunda $0,89\pm0,40$ mg/dL, BPH grubunda $0,93\pm0,23$ mg/dL olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bireylerin serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda bireylerin yaş ortalamaları kontrol grubunda $57,23\pm1,66$ prostat kanseri grubunda $73,77\pm1,51$ ve BPH grubunda $65,37\pm1,27$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bireylerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

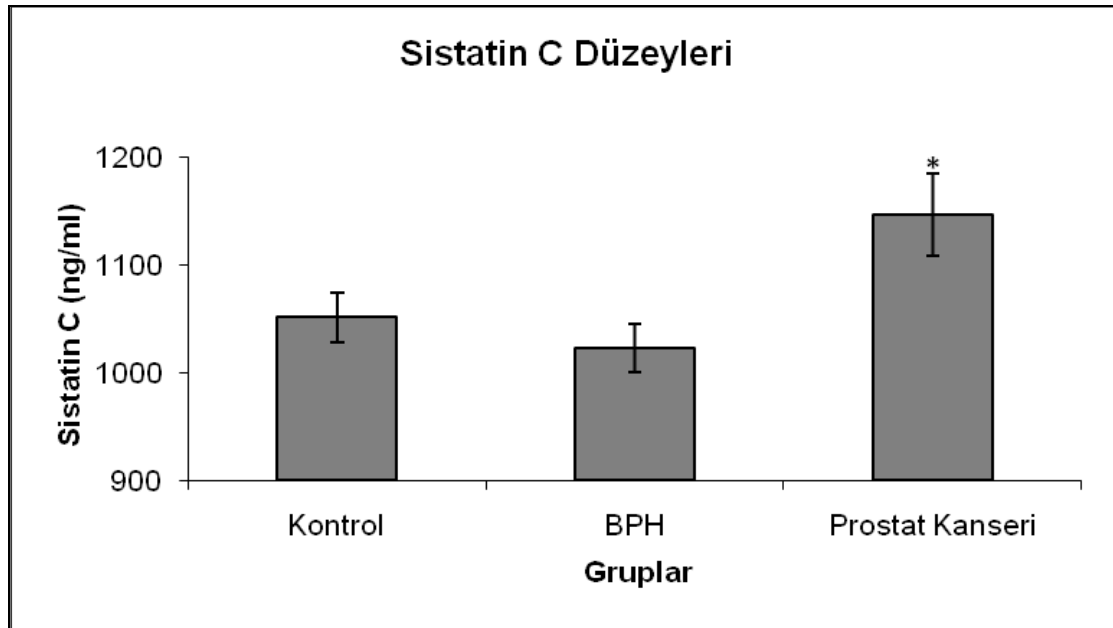
Grupların serum Sistatin C düzeyleri Tablo 3.1'de görüldüğü gibi kontrol grubunda 1051ng/ml, BPH grubunda 1023 ng/ml, prostat kanseri grubunda 1146 ng/ml olarak bulunmuştur.

Prostat kanseri vakalarının serum Sistatin C düzeyleri, BPH vakalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Grafik 3.1) ($p<0,05$).

Tablo 3.1. Grupların serum Sistatin C düzeyleri.

Gruplar	Kontrol	BPH	Prostat kanseri
n	30	30	30
Sistatin C (ng/ml)	1051±23	1023±22	1146±38*
Ort.±SH			

* BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.



Grafik 3.1. Grupların serum Sistatin C düzeylerinin dağılımı.

* BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.

Grupların serum PSA düzeyleri Tablo 3.2’de verilmiş olup, kontrol grubunda 1,92 ng/ml, BPH grubunda 8,60 ng/ml, prostat kanseri grubunda 53,53 ng/ml olarak bulunmuştur. BPH ve prostat kanseri vakalarında serum PSA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), prostat kanseri vakalarının serum PSA’sı da BPH grubundan anlamlı olarak yüksek

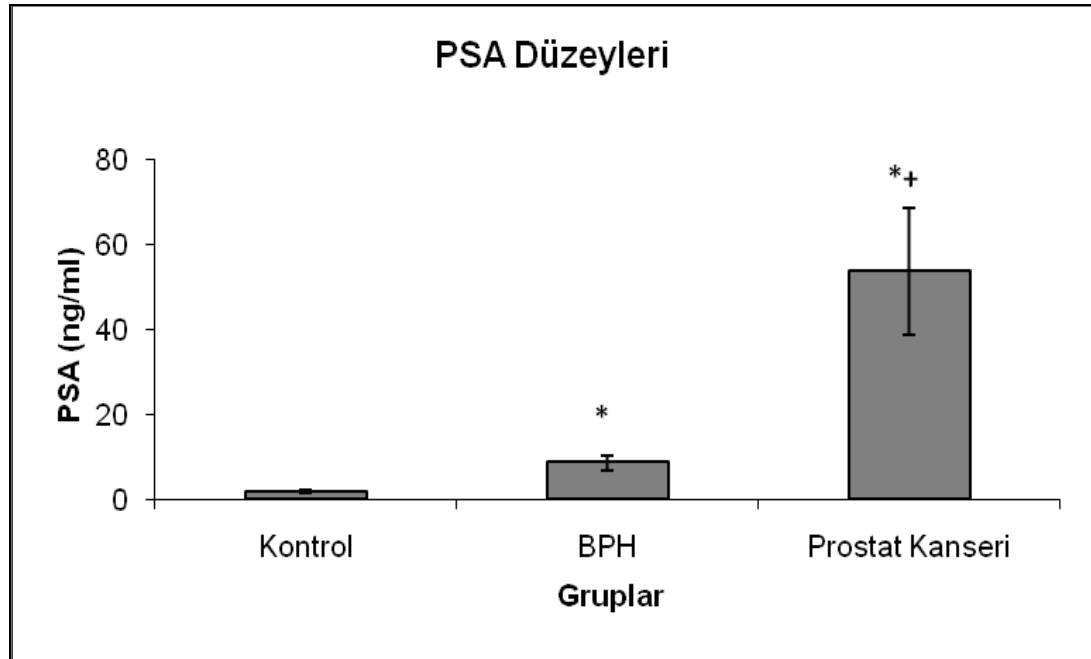
bulundu ($p<0,05$). Grupların serum PSA düzeylerinin dağılımı Grafik 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Grupların serum PSA düzeyleri.

Gruplar	Kontrol	BPH	Prostat kanseri
n	30	30	30
PSA (ng/ml)	1,92±0,35	8,60±1,70*	53,53±14,93*+
Ort.±SH			

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.



Grafik 3.2. Grupların serum PSA düzeylerinin dağılımı.

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.

Grupların serum fPSA düzeyleri Tablo 3.3’te verilmiştir. Kontrol grubunda 0,50 ng/ml, BPH grubunda 2,20 ng/ml, prostat kanseri grubunda 2,50 ng/ml olarak bulunmuştur. BPH ve prostat kanseri vakalarında serum fPSA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$),

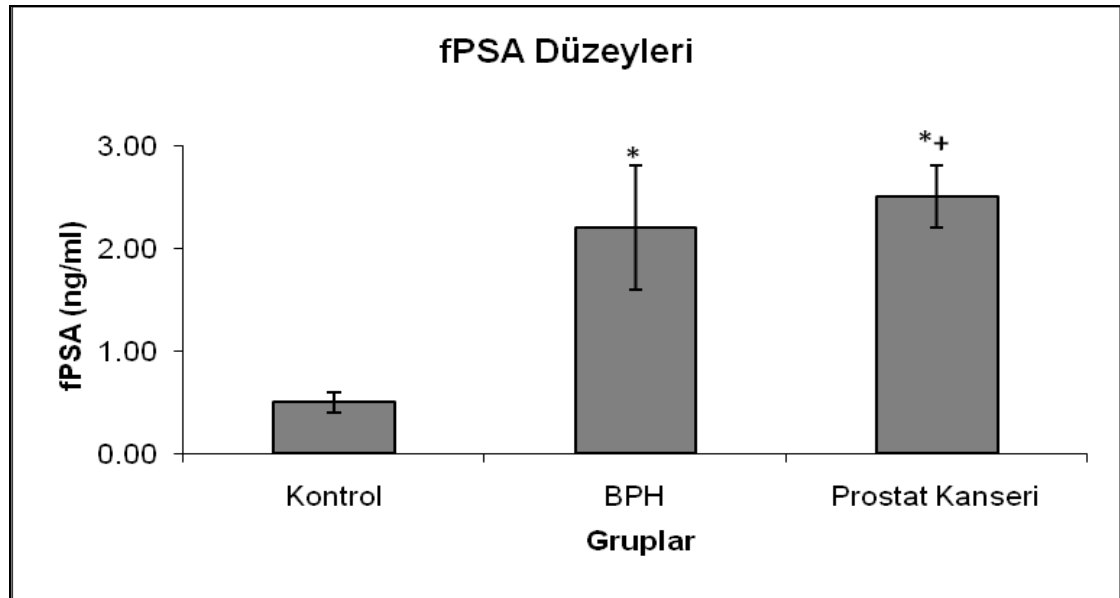
prostat kanseri vakalarının serum fPSA'sı da BPH grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Grupların serum fPSA düzeylerinin dağılımı Grafik 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Grupların serum fPSA düzeyleri.

Gruplar	Kontrol	BPH	Prostat kanseri
n	30	30	30
fPSA (ng/ml)	0,50±0,10	2,20±0,60*	2,50±0,30*+
Ort.±SH			

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.



Grafik 3.3. Grupların serum fPSA düzeylerinin dağılımı.

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.

Grupların fPSA/PSA düzeyleri $fPSA/PSA*100$ şeklinde hesaplanarak Tablo 3.4'te verilmiştir. Kontrol grubunda 31,60 BPH grubunda 27,50 prostat kanseri grubunda 11,60 olarak bulunmuştur. Prostat kanseri vakalarında

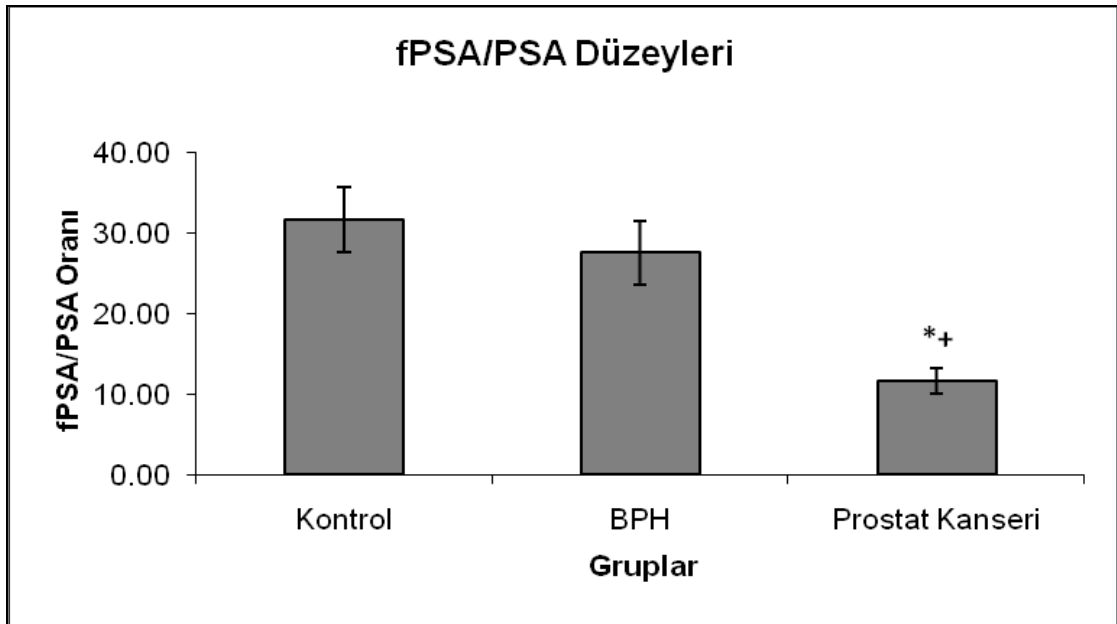
fPSA/PSA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken ($p<0,05$), prostat kanseri vakalarının fPSA/PSA'sı da BPH grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Grupların fPSA/PSA düzeylerinin dağılımı Grafik 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Grupların fPSA/PSA düzeyleri.

Gruplar	Kontrol	BPH	Prostat kanseri
n	30	30	30
fPSA/PSA	31,60±4,10	27,50±3,90	11,60±1,60 ^{*+}
Ort.±SH			

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.



Grafik 3.4. Grupların fPSA/PSA düzeylerinin dağılımı.

* Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$

+ BPH grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$.

Sistatin C'nin, prostat kanserini belirlemede kullanılacak klinik karar değeri (cut off: eşik değer) ROC analizi ile belirlenmiştir. Bu değer 1104

ng/ml olup sensitivite %53,33 spesifite %83,33 pozitif kestirim değeri 3,20 ve negatif kestirim değeri ise 0,56 olarak bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan 0,656 olarak bulundu (Tablo 3.5). Prostat kanseri ve BPH gruplarının serum Sistatin C düzeylerinin ROC eğrisi Grafik 3.5'te gösterilmiştir.

Tablo 3.5. BPH ve prostat kanseri gruplarında serum Sistatin C cut off değeri.

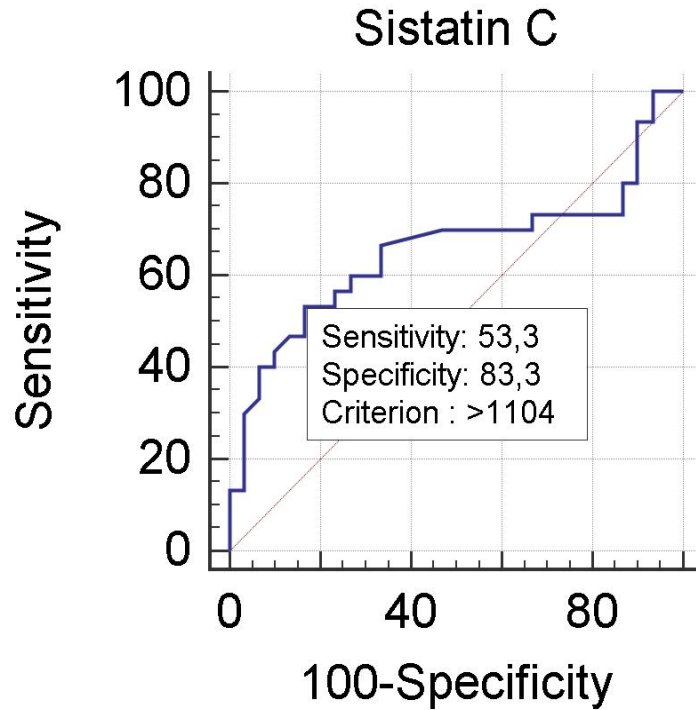
Sistatin C	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
>1104*	53,33	34,3-71,7	83,33	65,3-94,4	3,20	0,56

* BPH ve prostat kanseri gruplarında p<0,05.

CI: Güven aralığı

+LR: pozitif kestirim değeri

-LR: negatif kestirim değeri.



Grafik 3.5. BPH ve Prostat kanseri gruplarında serum Sistatin C düzeylerinin ROC eğrisi.

Sistatin C ve PSA düzeyleri arasında hem tüm gruplar birleştirildiğinde hem de gruplar ayrı ayrı ele alındığında bir korelasyon gösterilememiştir. Benzer olarak Sistatin C ile fPSA arasında da korelasyon gösterilememiştir.

Hem BPH hem de prostat kanseri grubunda tedavi alan ve tedavi almayan bireylerin serum Sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

4. TARTIŞMA

Prostat kanseri tanısında PSA kullanılabilirliğini ve geçerliliğini sorgulayan en önemli çalışma 2004 yılında Stamey ve ark. tarafından yapılmıştır. 1983 ve 2003 yılları arasında yapılan 1317 radikal prostatektomi vakalarının sonuçlarını 5'er yıllık periyodlara bölerek değerlendirmişlerdir. PSA'nın son 5 yıllık dönemde sadece BPH vakaları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Stamey ve ark. tarafından PSA nedeni ile hasta gruplarında gereksiz tedavi yapıldığı ve prostat kanseri tanısında yeni markırlara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (Stamey ve ark., 2004).

Stamey ve ark. tarafından yapılan bu çalışmaya cevap niteliğinde çeşitli makaleler yayınlanmıştır. Catalona ve Loeb tarafından 2005 yılında halen PSA'nın prostat kanserinin erken tanısında kullanılabilir en iyi markır olmaya devam ettiğini fakat prostat dansitesi, prostat velositesi, fPSA yüzdesi, cPSA ve proPSA gibi parametreler ile birlikte kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır.

PSA'nın klinik açıdan kusursuz bir tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için en büyük engel, BPH'lı vakalar ile prostat kanserli vakaların PSA değerlerinde özellikle 2,5-10 ng/ml arasında gözlenen çakışma durumudur (Oesterling ve ark., 1988; Partin ve ark., 1990). Benson ve ark. hiperplastik, neoplastik ve non-kanseröz prostatik epitelyal hücreler de PSA

üretmesine rağmen, prostat kanserindeki PSA artışının BPH'lı vakalara göre en az 10 katı düzeyde olduğunu belirtmişlerdir.

Roehrborn ve ark. yapmış oldukları çalışmada prostat kanserli vakalarda PSA değerinin bu kadar yüksek olmasının nedenini prostat dokusunun bozularak PSA'nın ekstraselüler alana sızmasına ve kan akımına dahil olmasına yol açtığını belirtmişlerdir. Guess ve ark. prostat kanserinin seruma daha fazla PSA kaçmasına neden oluşunu, tümör hücrelerinin bazal membranı ve prostat epitelini tahrip eden invazyon ve proteolitik aktivite özelliklerine bağlamışlardır. Bunun yanı sıra Stamey ve ark. kanser hücrelerinde doku polarizasyonunun kaybolduğunu ve böylelikle PSA'nın doğrudan ekstraselüler alana ve kan akımına salgılandığını ileri sürmüşlerdir.

Daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olduğu gibi bizim çalışmamızda da serum total PSA konsantrasyonu BPH ve prostat kanseri gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken prostat kanseri grubunda da BPH grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum fPSA konsantrasyonu BPH ve prostat kanseri gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken prostat kanseri vakalarının serum fPSA'sı da BPH grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

2004 yılında Jiborn ve ark., erkek üreme dokularında Sistatin C konsantrasyonlarını ölçmüşler ve doku örneklerindeki Sistatin C konsantrasyonlarında bireyler arası varyasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında Sistatin C konsantrasyonlarını en yüksek düzeyden en düşük düzeye doğru sırasıyla epididimis, testis, prostat, seminal vezikül ve vas deferens şeklinde belirtmişlerdir (Jiborn ve ark., 2004).

Jiborn ve ark., 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada ise Sistatin C'yi benign ve malign prostat dokuların homojenatlarını ELISA yöntemi ile tespit

etmişlerdir. Sistatin C düzeylerinde bireyler arasında gözle görülür bir farklılık olmamasına rağmen malign dokuların konsantrasyonlarının diğer sağlıklı dokulardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Benign ve malign prostat doku homojenatlarında Sistatin C konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığını, ayrıca benign ve malign dokular arasında mRNA düzeylerinde farklılık olmadığını belirtmişlerdir (Jiborn ve ark., 2006).

Çalışmamızda serum Sistatin C düzeyleri BPH grubunda değişmezken, prostat kanseri vakalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni prostat kanseri vakalarında serum Sistatin C'nin prostat dokusunun bozulması ile ekstraselüler alana sızarak kan akımına dâhil olması olabilir. Bu nedenle BPH'lı vakalara göre prostat kanserli vakaların serum Sistatin C düzeylerinin daha yüksek olması muhtemeldir. Sistatin C, prostat kanseri vakalarında PSA gibi yüksek olmasına rağmen aralarında korelasyon bulunamamıştır.

Tıpta erken ve doğru tanı ile hastalıklara müdahale edebilmek önemlidir. Tanı testleri ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, bu yöntemlerin güvenilirliğinin araştırılmasına ve yöntemlerin karşılaştırılmasına ayrılmıştır. Tanı testi, bir hastalığı belirlemek amacıyla kullanılan laboratuvar tekniklerine, özgün gereç ölçümlerine bağlı olarak yapılan değerlendirme yöntemlerine verilen genel bir isimdir. Hasta ve sağlıklı bireylerin ayrımının, çeşitli teşhis yöntemlerinden ve laboratuvar testlerinin sonuçlarından yararlanılarak yapılması amaçlanır.

Bir tanı testinin verdiği sonuçları kapsamlı ve güvenilir bir biçimde irdeleyebilmek için öncelikle tanı testinin gerçek etkinlik düzeyinin denetlenmesi gerekir. Günümüzde bu amaçla kullanılmakta olan pek çok istatistiksel karar verme yöntemi mevcuttur. ROC eğrisi bu amaçlarla en

yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Zou ve ark., 2007). Çalışmamızda serum Sistatin C'nin BPH ve prostat kanseri vakalarının ayırımında etkinlik düzeyini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmış olup, cut off değeri 1104 ng/ml olarak belirlenmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda serum Sistatin C'nin konsantrasyonu prostat kanseri hasta grubunda BPH'lı hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu iki klinik tablonun ayırımında kullanılabilecek olan klinik karar değeri 1104 ng/ml olup sensitivite %53,33 spesifite %83,33 olarak bulundu.

Bu bulgular bize serum Sistatin C'nin de prostat kanseri tanısında ve takibinde kullanılabilecek bir markır olabileceği ve bunun için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdan çıkan bu olumlu sonuç bundan sonra yapılacak çalışmalar için de yol gösterici olabilir. Sistatin C'nin BPH vakalarında değişmezken prostat kanserli vakalarda yükseldiğinin saptanması klinik açıdan umut vericidir.

ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlı erkeklerde en sık saptanan ve tedavi edilebilen bir hastalık olup 60 yaş grubundaki erkeklerin yaklaşık olarak %60'ında mevcuttur. Prostat bezinden gelişen karsinomatöz lezyon ise çoğunlukla prostat adenokarsinomu olup, gerek başlangıç yaşı gerekse semptomları ile klinik olarak BPH'dan ayırt edilmesi erken evrede oldukça zor olan bir durumdur. Prostat kanserinin tam olarak tedavisi ancak erken evrede tanı konulması ile mümkün olabilir. Bu amaç için; günümüzde biyokimyasal belirteçler de dâhil olmak üzere pek çok farklı molekülün, çeşitli araştırmalarda prostat kanseri için tümör belirteci olabilirliği araştırılmıştır. Biz de bu amaçla, Sistatin C'nin bu iki klinik tablonun ayırımında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Toplanan numunelerin serum Sistatin C düzeyleri kontrol grubunda 1051 ± 23 ng/ml, BPH grubunda 1023 ± 22 ng/ml, prostat kanseri grubunda 1146 ± 38 ng/ml olarak bulunmuştur. Sistatin C'nin prostat kanseri vakalarında artarken, BPH vakalarında değişmediğini gösterdik. Prostat kanserinin belirlenmesinde de Sistatin C'nin eşik değeri 1104 ng/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda numunelerin serum PSA düzeyleri BPH ($8,60 \pm 1,70$ ng/ml) ve prostat kanseri ($53,53 \pm 14,93$ ng/ml) vakalarında kontrol grubundan ($1,92 \pm 0,35$ ng/ml) anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0,05$), prostat kanseri vakalarının serum PSA'sı da BPH grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Serum fPSA düzeyleri BPH ($2,20 \pm 0,60$ ng/ml) ve prostat kanseri ($2,50 \pm 0,30$ ng/ml) vakalarında kontrol grubundan ($0,50 \pm 0,10$ ng/ml) anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0,05$), prostat kanseri vakalarının serum fPSA'sı da BPH grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). fPSA/PSA düzeyleri ise prostat kanseri vakalarında ($11,60 \pm 1,60$) kontrol grubundan ($31,60 \pm 4,10$) anlamlı olarak düşük iken ($p < 0,05$), prostat kanseri vakalarının fPSA/PSA'sı da BPH grubundan ($27,50 \pm 3,90$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Sistatin C'nin tanı ve tedavi takibinde kullanılabilmesi için de daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Benign Prostat Hiperplazisi, Prostat Kanseri, Sistatin C, Prostat Spesifik Antijen.

SUMMARY

Benign prostate hyperplasia (BPH) is the most common disease which is diagnosed and can be cured and it is existing in the %60 of the men among the 60 years-old. It can be only possible to cure the prostate cancer with early diagnosis. For this reason, it has been studied whether a variety of molecules, including biochemical markers, can be a tumour marker for prostate cancer in a number of studies or not. For that purpose, we have aimed to search the usability of Cystatin C to distinguish of these two clinical table. We showed that Cystatin C is stabile in BPH case while it increases at prostate cancer cases. It has been found that the level serum Cystatin C in the gathered samples is 1051 ± 23 ng/ml in control group, 1023 ± 22 ng/ml in BPH group, and 1146 ± 38 ng/ml in prostate cancer group. Limit value of Cystatin C has been found as 1104 ng/ml at diagnosing prostate cancer. Moreover, while the serum PSA level of the samples in our study is found to be higher in the BPH ($8,60\pm 1,70$ ng/ml) and prostate cancer cases ($53,53\pm 14,93$ ng/ml) than the control group ($1,92\pm 0,35$ ng/ml) ($p<0,05$), the PSA serum of the prostate cancer cases is found to be higher than the BPH group ($p<0,05$). While the level of fPSA serum is higher in the BPH ($2,20\pm 0,60$ ng/ml) and prostate cancer cases ($2,50\pm 0,30$ ng/ml) than the control group ($0,50\pm 0,10$ ng/ml) ($p<0,05$), the serum fPSA of the prostate cancer cases is found to be higher than the BPH group ($p<0,05$). While the levels of fPSA/PSA are lower in prostate cancer cases ($11,60\pm 1,60$) than the control group ($31,60\pm 4,10$) ($p<0,05$), fPSA/PSA of the prostate cancer is found to be lower then the BPH groups ($27,50\pm 3,90$) ($p<0,05$). More clinical studies are need to use Cystatin C for diagnosing and post- treatment.

Keywords : Benign prostate hyperplasia, Prostate cancer, Cystatin C, Prostate specific antigen.

KAYNAKÇA

- ABDELLA N., MOJİMİNİYİ OA., AKANJİ AO. (2000). Homocysteine and endogeneous markers of renal functionin type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 50(3): 177-85.
- ANAFARTA K., GÖĞÜŞ O., BEDÜK Y., ARIKAN N. (1998). Temel Üroloji. Güneş Kitabevi, Ankara, sf. 20-22.
- BARTSCH G., RİTTMASTER RS., KLOCKER H. (2002). Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 19: 413-425.
- BENSON MC., WHANG IS., PANTUCK A., RİNG K., KAPLAN SA., OLSSON CA., COONER WH. (1992). Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 147: 815.
- BERNARD A., LAUWERYS R. (1983). Continous-flow system for automation of latex immunoassay by particle couting. *Clin Chem.* 29(6): 1007-1011.
- BİRCAN MK. (2008). Prostat Kanserinde Tümör Belirleyicileri. In: Balbay MD (ED). *Prostat.* 225-234.
- BİRCAN BR., GELİSTER TS., PARKER CJ. (1991). Transurethral resection of prostate under sedation and local anesthesia (sedoanalgesia). Experience in 100 patients. *Urology.* 38(2): 113-118.
- BOSTWICK DG., BURKE HB., DJAKIEW D. (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 101: 2371-2490.
- BÖKENKAMP A., VİJK J., LENTZE M. (2002). Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β 2mikroglobulin concentrations. *Clin Chem.* 1123-1126.
- BÖKENKAMP A., DOMANETZKİ M., ZİNCK R., SCHUMANN G., BYRD D., BRODEHL J. (1999). Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem.* 45: 1866-1868.
- BRAY F., SANKİLA R., FERLAY J., PARKİN DM. (2002). Estimates of cancer incidence mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* 38: 99-166.
- BUTLER E. A., FLYNN F. V. (1961). The occurence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol.* 14: 172-178.
- CAİNE M., RAZ S., ZEİGLER M. (1975). Adrenergic and cholinergic receptors in human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urology.* 47: 193-202.

- CATALONA WJ., LOEB A. (2005). The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol.* **48**: 541-545.
- CATHCARD HM., HUANG R., LANHAM IS., CORDER EH. (2005). Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. *Neurology.* **64**: 755-757.
- CHAPPLE CR., ISSA M., WOO H. (1999). Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* **35**: 119-128.
- ÇİMERMAN N., BRGULJAN PM., KRASOVEC M., SUSKOVİC S., KOS J. (2000). Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* **300**: 83-95.
- CLAUSEN J. (1961). Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc. Soc. exp. Bio. (N.Y.)* **107**: 170-172.
- D'ANCANA FC., FRANÇİSCA EA., WİTJES WP. (1997). High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of BPH. Result of a prospective randomized study with 1- year follow up. *J Urol.* **158**: 120-125.
- DİNÇEL Ç. (2013). Üroonkoloji. 2. Baskı, Avrasya Üroonkoloji Derneği, İzmir, sf. 3-30.
- DJAVAN B., MARBERGER M. (1999). Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonist in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* **36**: 1-13.
- DONOVAN JL., KAY HE., PETERS DJ. (1997). Using the ICSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-BPH study. International Continence Society-Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol.* **80**: 712-721.
- EKİEL I., ABRAHANSON M. (1996). Folding-related dimerization of human cystatin C. *Am Soc Bioc Mol Bio.* 271(3): 1314-1321.
- FİLLER G., BÖKENKAMP A., HOFMANN W. (2005). Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem.* **38**: 1-8.
- GHİSO J., PONS-ESTEL B., FRANGİONE B. (1986). Hereditary cerebral amyloid angiopathy : the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun.* 136(2): 548-54.
- GİTES RE. (1991). Carcinoma of the prostate. *N Eng J Med.* **324**: 236-245.
- GÖKKUŞU CA., ÖZDEN TA., GÜL H., YILDIZ A. (2004). Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Bioc.* **37**: 94-97.
- GRONBERG H. (2003). Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* **361**: 859-864.

- GRUBB A. (1992). Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 20-27.
- GRUBB A., ABRAHAMSON M., OLAFSSON I., TROJNAR J., KASPRZYKOWSKA R., KASPRZYKOWSKI F., GRZONKA Z. (1990). Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase-interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler.* **371**: 137-144.
- GRUBB A., SIMONSEN O., STURFELT G., TRUEDSSON L., THYSELL H. (1985). Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 – mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 218(5): 499-503.
- GUESS HA., HEYSE JF., GORMLEY GJ. (1993). The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* **22**: 31.
- HAMIL K., LIU Q., SIVASHANMUGAM P., YENUGU S., SAUNDARARAJAN R., GROSSMAN G. (2002). Cystatin 11: a new member of the cystatin type 2 family. *Endocrinology.* 143(7): 2787-2796.
- HO SM., LEE MT., LAM HM., LEUNG YK. (2011). Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol metab clin North Am.* 40(3): 591-614.
- HOCHWALD G. M., THORBECKE G. J. (1962). Use of antiserum against cerebrospinal fluid in demonstration of trace proteins in biological fluids. *Proc. Soc. exp. Bio. (N.Y.)* **109**: 91-95.
- ISAACS JT., COFFEY DS. (1989). Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* **2**: 33-50.
- JANOWSKI R., KOZAK M., JANKOWSKA E., GRZONKA Z., GRUBB A., ABRAHAMSON M., JASKOLSKI M. (2001). Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three dimensional domain swapping. *Nature Structural Biology.* **8**: 316-320.
- JIBORN T., ABRAHAMSON M., GADALEANU V., LUNDWALL A., BJARTELL A. (2006). Aberrant expression of cystatin C in prostate cancer is associated with neuroendocrine differentiation. *BJU International.* **98**: 189-196.
- JIBORN T., ABRAHAMSON M., WALLIN H., MALM J., GADALEANU V., ABRAHAMSON A., BJARTELL A. (2004). Cystatin C is highly expressed in the Human Male Reproductive System. *Jornal of Andrology.* **25**: 564-572.
- KABANDA A., JADOUL M., LAUWERYS R., BERNARD A. (1995). Low molecular weight proteinuria in chinese herbs nephropathy. *Kidney Int.* 48(5): 1571-1576.

- KAPLAN SA., TE AE. (1995). Transurethral electro vaporization of the prostate (TVP): a novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. **45**: 566-573.
- LERNER UH., JOHANSON L., RANSJÖ M., ROSENQUIST JB., REINHOLT FP., GRUBB A. (1997). Cystatin C, an inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand*. **161**: 81-92.
- LÖFBERG H., GRUBB A. (1979). Quantitation of γ -trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin. Lab. Invest*. **39**: 619-626.
- LUNENFELD B. (2002). The ageing male: demographics and challenges. *World J Urol*. **20**: 11-16.
- MCCONNELLI JD. (1995). Prostatic Growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urology*. **76(1)**: 5-10.
- MELIA J., MOSS S., JOHN L. (2004). Rate of prostate specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *Br J Urol*. **94**: 51-56.
- MONTIRONI R., MAZZUCHELLI R., SANTINELLI A., SCARPELLI M., BELTRAN AL., BOSTWICK DG. (2005). Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies: pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum Pathol*. **36(6)**: 648-654.
- MUSSAP M., RUZZANTE N., VARAGNOLO M., PLEBANI M. (1998). Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*. **36(11)**: 859-865.
- NEWMAN D. (1999). More on cystatin C. *Clin Chem*. **45**: 718-719.
- NEWMAN DJ., THAKKAR H., EDWARDS RG., WILKIE M., WHITE T., GRUBB AO., PRICE CP. (1995). Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. **47(1)**: 312-318.
- NEWMAN DJ., THAKKAR H., EDWARDS RG., WILKIE M., WHITE T., GRUBB AO., PRICE CP. (1994). Serum cystatin C : a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Suppl*. **47**: 20-22.
- NILSON-EHLE P., GRUBB A. (1994). New Markers for the determination of GFR: iohexol clearance and Cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl*. **47**: 17-9.
- OESTERLING JE., CHAN DW., EPSTEIN JI., KIMBALL Jr AW., BRUZEK DJ., ROCK RC., BRENDLER CB., WALSH PC. (1988). Prostate specific antigen

- in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* **139**: 766.
- ÖZEN H., TÜRKERİ L. (2007). Üroonkoloji Kitabı 1. Cilt. Üroonkoloji Derneği. 1. Baskı, Ankara, sf. 438-470.
- PALSDOTTİR A., ABRAHAMSON M., THORSTEINSSON L., ARNASON A., OLAFSSON I., GRUBB A., JENSSON O. (1988). Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lanset.* **2**: 603-604.
- PARTİN AW., CARTER HB., CHAN DW., EPSTEIN JI., OESTERLİNG JE., ROCK RC., WEBER JP., WALSH PC. (1990). Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol.* **143**: 747.
- PERGANDE M., JUNG K. E., (1993). Sandwich enzyme immunoassay for cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem.* **39**: 1885-1890.
- RANDERS E., ERLANDS E J. (1999). Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med.* **37(4)**: 389-95.
- REİCH O., BACHMANN A., SCHNEEDE P. (2004). Experimental comparison of high power potassium-titanyl phosphate laser vaporization and transurethral resection of the prostate. *J Urol.* **171**: 2502-2504.
- REMZİ M., WALDERT M., DJAVAN B. (2004). Prostate cancer in the ageing male. *Rewiew. J Mens Health Gend.* **1(1)**: 47-54.
- ROEHRBORN CG., OESTERLİNG JE., OLSON PJ., PADLEY RJ., the HYCAT Investigator Group. Hytrin Community assessment Trial. (1997). Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. *Urology.* **50**: 556.
- STAMEY TA., CALDWELL M., McNEAL JE., NOLLEY R., HEMENEZ M., DOWNS J. (2004). The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol.* **172**: 1297-1301.
- STAMEY TA., KABALİN JN., McNEAL JE. (1989). Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. 11. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* **141**: 1076.
- TANAGHO E.A., MCANİNCH J.W. (1999). Smith Genel Üroloji (Çeviri Editörü: Kazancı, G.). 14. Baskı, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, sf. 392-397.
- UCHİDA K., GOTOH A. (2002). Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta.* **323**: 121-128.
- VAUGHAN D., IMPERATO- MC GİNLEY J., MC CONNELL J. (2002). Long-Term experience with finasteride in men with BPH. *Urology.* **60**: 1040-1044.

WASSON JH., BUBOLZ TA., LU-YAO GL. (2000). Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries:1984. to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. *J Urology*. **164**: 1212-1215.

WASSON JH., REDA DJ., BRUSKEWITZ RC. (1987). A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. **138**: 195-198.

WHITE A., COKER AL., DU XL., EGGLESTON KS., WILLIAMS M. (2011). Racial/ethnic disparities in survival among men diagnosed with prostate cancer in Texas. *Cancer*. **117**(5): 1080-1088.

ZOU K.H., O'MALLEY A.J. (2007). Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation*. **115**: 654-657.

(T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014). Türkiye Kanseri İstatistikleri. Erişim: [www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf] Erişim Tarihi: 10/04/2014).

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Mehmet Ali TELLİ

Doğum Yeri-Tarihi: Tatvan-03/06/1987

Uyruđu: T.C.

Yabancı Dili: İngilizce

Medeni Durumu: Bekâr

Askerlik Durumu: Tecilli

Adresi: Ekizođlu Mahallesi, Çayboyu Cad. Tasarruf Apt. 140/13

İskilip/ÇORUM

Telefon: 0539 700 15 02

E-mail: mehmetalitelli@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Lise: Cengiz Topel Çok Programlı Lisesi, İzmir, 2005.

Lisans: Hitit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çorum, 2007-2011.

Yüksek Lisans: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D, Afyonkarahisar, 2011-2014.

I-YAYINLARI

A- ULUSAL BİLİMSEL KONGRELERDE SUNULAN BİLDİRİLER

A1-TELLİ, M. A., Coğrafi Bilgi Sistemlerinin (GIS) Faunistik Çalışmalarda Kullanımı, Niğde Üniversitesi, XVI. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, Niğde, 1-4 Temmuz, 2009 (Sözlü sunum).

A2-SALUR, A., MESCİ, S., TELLİ, M. A., Bazı Leptopodomorfların Türkiye'deki Yayılışları ve Ekolojik Özellikleri (Insecta: Heteroptera), Nevşehir Üniversitesi, 9. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi, Nevşehir, Ekim, 2009 (Poster sunum).

A3-TELLİ, M. A., Coğrafi Bilgi Sistemlerinin (GIS) Faunistik Çalışmalarda Kullanımı, Hitit Üniversitesi, Öğrenci Kongresi, Çorum, 19-20 Aralık, 2009 (Sözlü sunum).

A4-TELLİ, M. A., Böcek Sistematiğinde Karyotip Tekniği ve *Notonecta glauca* Linnaeus 1758 türünün (Insecta: Heteroptera) Karyotip Analizi, Gazi Üniversitesi, 17. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi Ankara, 14-17 Temmuz, 2010 (Sözlü sunum).

A5-SALUR, A., TELLİ, M. A., BAŞGÖZ, N., 2011, Çorum İli Osmancık İlçesi Odonata Faunası, Ahi Evran Üniversitesi, II. Türkiye Sulakalanlar Kongresi, Kırşehir, 22-24 Haziran, 2011 (Poster sunum).

A6-SALUR, A., TELLİ, M., A., KARAGÖZ, H., TELLİ, S., 2011, Gölbel Gölü Odonata Faunası, Ahi Evran Üniversitesi, II. Türkiye Sulakalanlar Kongresi, Kırşehir, 22-24 Haziran, 2011 (Poster sunum).

B-PROJELER

B1-Proje Adı: Çorum ili Osmancık ilçesi Odonata (Insecta) Faunası ve Ekolojisi (Proje tamamlandı)

Kuruluş: Tübitak-Bideb 2209

Proje Yürütücüsü : **Mehmet Ali Telli**

Yardımcı Araştırmacılar: Neslihan Başgöz

B2-Proje Adı: Çatak Tabiat Parkı Rodentlerinin Karyotipleri ve Genetik Farklılıkları (Proje tamamlandı)

Kuruluş: Tübitak-Bideb 2209

Proje Yürütücüsü : Sevda Telli

Yardımcı Araştırmacılar: **Mehmet Ali Telli**, Haşim Karagöz

B3-Proje Adı: Prostat Kanserli ve Benign Prostat Hiperplazili Vakalarda Serum Sistatin-C Düzeyleri (Devam ediyor)

Kuruluş: AKÜ-BAPDK

Proje Yürütücüsü : Prof. Dr. Tülay KÖKEN

Yardımcı Araştırmacılar: **Mehmet Ali Telli**

II. KATILDIĐI KURSLAR VE ALDIĐI SERTİFİKALAR

Amerikan Kùltür Derneği Dil Okulları, Çorum Şubesi A1 Seviyesinde İngilizce Kurs Programı, 15/10/2009.

Amerikan Kùltür Derneği Dil Okulları, Çorum Şubesi A2 Seviyesinde İngilizce Kurs Programı, 20/05/2010.

Amerikan Kùltür Derneği Dil Okulları, Çorum Şubesi B1 Seviyesinde İngilizce Kurs Programı, 03/08/2010.

III. KATILDIĐI DİĞER ETKİNLİKLER

“KOCATEPE ZAFER YÜRÜYÜŞÜ” Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar, 23-26 Ağustos 2009.