



HIKMET KÖSEOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

**PROSTAT PATOGENEZİNDE
YENİ ADAY GENLERİN
IN SILICO BELİRLENMESİ VE ANALİZİ**

HİKMET KÖSEOĞLU

**DANIŞMAN
PROF.DR. AYŞE NUR BUYRU**

**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Doktora öğrencisi Hikmet KÖSEOĞLU tarafından Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU'nun danışmanlığında hazırlanan "Prostat Patogenezinde Yeni Aday Genlerin In Silico Belirlenmesi ve Analizi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/01/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU
İ.Ü.-Cerrahpaşa Rek. Cerrahpaşa Tıp Fak.
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turgut ULUTİN
İ.Ü.- Cerrahpaşa Rek. Cerrahpaşa Tıp Fak.
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER
İ.Ü. İstanbul Tıp Fak.
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent TÜRKERİ
Acıbadem Üni.Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Hikmet KÖSEOĞLU



İTHAF

İçimdeki öğrenme merakımın mimarı, öğrendikçe “ne kadar az bildiğimi keşfedeceğim” bilincini aşıl原因 sevgili ANNEME ithaf ediyorum,

TEŞEKKÜR

Öncelikle, Doktora sürecinde bana akademik ve mesleki anlamda destek olan ve değerli katkılarda bulunan danışman hocam **Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU**'ya,

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Genetik Doktora Programı dahilinde hem teorik dersler hem de aktardıkları pratik bilgileri ile bana eğitimimde katkıları bulunan tüm değerleri hocalarıma,

Bu uzun yıllar içinde bana abi-kardeş kadar yakın ve her daim yardımcı olan, kendileri için her zaman en iyisini dilediğim sevgili arkadaşlarım **Soydan DOĞAN, Didem SEVEN, Seda EKİZOĞLU, Filiz ÖZDEMİR, Elif YAVUZ, Esin TUNA, Damla ÜLKER, İdil TURGUT, Pelin BULUT, Betül SEYHAN, Asuman ÇELEBİ, Ceren ORHAN, Aslı KARACAN ve Elif DARBUKA**'ya

TEŞEKKÜR EDERİM...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **TDK-2016-22213**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	16
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Prostat Bezi	17
2.2. Selim Prostat Hiperplazisi (Büyümesi).....	18
2.3. PROSTAT KANSERİ	20
2.4. Prostat Kanseri Genetiği	26
2.5. Protein Kinaz A (PKA).....	30
2.6. STK11 (LKB1)	36
2.7. In silico analiz (Yolak Analizi).....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Gereç	39
3.1.1. Çalışma Materyali	39
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	39
3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler	40
3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler.....	40
3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	41
3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR.....	41
3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR’da Kullanılan Primer Dizileri	42
3.2. Yöntem.....	42
3.2.1. Dokudan RNA Eldesi.....	42
3.2.2. Spektrofotometrik Analiz.....	43

3.2.3. cDNA Eldesi	44
3.2.4. STK11 VE PRKACA Genlerinin İfade Analizleri	44
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	96
KAYNAKLAR	105
HAM VERİLER	115
FORMLAR	116
ETİK KURUL KARARI	117
PATENT HAKKI İZİNİ	118
İNTİHALRAPORU İLK SAYFASI.....	119
ÖZGEÇMİŞ	120

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. EAU Prostat Kanseri Risk Grubu Sınıflaması.....	22
Tablo 2. ISUP 2014 Dereceleri.....	24
Tablo 3. PSA değerleri ve biyopside kanser saptanma olasılıkları.....	25
Tablo 4. Yolak analiz programları.....	38
Tablo 5. cDNA sentezinde kullanılan tampon ve çözeltiler.	41
Tablo 6. Hedef ve kontrol genlerinin primer dizileri.....	42
Tablo 7. Taze dokudan RNA Eldesi	43
Tablo 8. cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları.....	44
Tablo 9. İfade analizi karışımının hazırlanması.....	45
Tablo 10. Gerçek Zamanlı PZR Tepkime Koşulları.....	46
Tablo 11. Pathway Studio analiz ile prostat kanserinde ilişkili gen grupları	47
Tablo 12. Prostat Hastalığı ve Gen İlişkisi	57
Tablo 13. Cerrahi yöntemler ve alınan dokulardaki ifade sonuç ilişkisi	60
Tablo 14. Selim prostat hiperplazisi hastalarına uygulanan cerrahi yöntemler.....	61
Tablo 15. Hastaların DM durumları ve metformin kullanımı	61
Tablo 16. Hastaların sigara kullanım oranları	62
Tablo 17. Parametrik değerler için normalite değerlendirmesi	62
Tablo 18. Prostat hastalarının prostat hacim ve PSA karşılaştırması	63
Tablo 19. Normal ve Prostat Hiperplazi Örneklerinde STK11 Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri.....	65
Tablo 20. Normal ve Prostat Hiperplazi Örneklerinde PRKACA Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri.....	66
Tablo 21. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Sigara kullanımı ve STK11 gen ifadesi	68
Tablo 22. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Sigara kullanımı ve PRKACA gen ifadesi.....	69
Tablo 23. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında DM Varlığı ve STK11 gen ifadesi .	69
Tablo 24. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında DM Varlığı ve PRKACA gen ifadesi	70
Tablo 25. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Metformin kullanımı ve STK11 gen ifadesi.....	70

Tablo 26. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Metformin kullanımı ve PRKACA gen ifadesi.....	71
Tablo 27. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Yaş Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi.....	71
Tablo 28. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Yaş Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi.....	71
Tablo 29. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PSA Gruplarına Göre STK11 gen ifadesi	72
Tablo 30. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PSA Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi.....	72
Tablo 31. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi	72
Tablo 32. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre PRAKACA gen ifadesi.....	73
Tablo 33. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PRKACA ve STK11 gen ifade ilişkisi..	73
Tablo 34. Prostat Kanserli hastaların preop/postop PSA değerleri ve Kanser Hacim/Prostat Hacim Oranı.....	73
Tablo 35. Lokalize Prostat Kanseri Hastalarında Klinikopatolojik Bulgular.....	74
Tablo 36. Normal ve Prostat Kanseri Örneklerinde STK11 Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri.....	76
Tablo 37. Normal ve Prostat Kanseri Örneklerinde PRKACA Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri.....	78
Tablo 38. Prostat Kanseri Hastalarında Sigara kullanımı ve PRKACA gen ifadesi	80
Tablo 39. Prostat Kanseri Hastalarında Sigara kullanımı ve STK11 gen ifadesi.....	80
Tablo 40. Prostat Kanseri Hastalarında DM Varlığı ve STK11 gen ifadesi.....	80
Tablo 41. Prostat Kanseri Hastalarında DM Varlığı ve PRKACA gen ifadesi.....	81
Tablo 42. Prostat Kanseri Hastalarında Metformin kullanımı ve STK11 gen ifadesi ...	81
Tablo 43. Prostat Kanseri Hastalarında Metformin kullanımı ve PRKACA gen ifadesi.....	81
Tablo 44. Prostat Kanseri Hastalarında Yaş Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi.....	82
Tablo 45. Prostat Kanseri Hastalarında Yaş Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi	82
Tablo 46. Prostat Kanseri Hastalarında PSA Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi	82
Tablo 47. Prostat Kanseri Hastalarında PSA Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi.....	83

Tablo 48. Prostat Kanseri Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre STK11 gen ifadesi	83
Tablo 49. Prostat Kanseri Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi.....	83
Tablo 50. Prostat Kanseri Hastalarında Patolojik T evresine göre gen ifade değişimleri	84
Tablo 51. Prostat Kanseri Hastalarında ISUP derecesine göre gen ifade değişimleri....	84
Tablo 52. Prostat kanserli hastalarda gen ifade değişimleri ile klinikopatolojik özelliklerin Spearman korelasyonu katsayıları	85
Tablo 53. Prostat Kanseri Hastalarında PRKACA ve STK11 gen ifade ilişkisi	85
Tablo 54. Prostat hastalarında STK11 ve PRKACA genlerinin qPCR sonuçları.....	86
Tablo 55. Prostat histolojisine göre STK11 ve PRKACA gen ifade değişim karşılaştırması	86
Tablo 56. STK11 ve PRKACA gen ifade değişimleri.....	87
Tablo 57. STK11 ve PRKACA genleri ifade değişimi ile prostat hacim ve PSA ilişkisi	87
Tablo 58. ROC analizi değişken değerlendirme sonuçları	88
Tablo 59. Kanser tanısında değerlendirilen parametrelerin farklı eşikler için sensitivite ve spesifisite değerleri	89
Tablo 60. ROC analizi değişken değerlendirme sonuçları	92
Tablo 61 . Kanser tanısında değerlendirilen parametrelerin farklı eşikler için duyarlılık ve özgüllük değerleri	93

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prostat Zonları	17
Şekil 2. Selim Prostat Hiperplazisi	18
Şekil 3. Selim Prostat Hiperplazisi histopatolojik kesit [11]	18
Şekil 4. İmmün enflamasyona bağlı stromal hiperplazi [25]	20
Şekil 5. Prostat Kanseri histopatolojik kesit [11]	23
Şekil 6. Gleason Dereceleri	24
Şekil 7. Kromozom 8p11-8p21 bölgesi ve içerdiği genler (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/)	27
Şekil 8. İnsan protein kinazların dahil olduğu 9 ana grubu gösteren dendrogram [117]	31
Şekil 9. Ökaryotik protein kinaz süper enzim ailesinin ortak korunmuş katalitik alt ünitesi	32
Şekil 10. PKA holoenzimin farklı düzenleyici ve katalitik alt birimleri	32
Şekil 11. PRKACA 5' ekzon farklı başlama kodonuna bağlı ilk 15 amino asitte farklılık gösteren Ca1 ve Ca2 [130].	33
Şekil 12. Ca1 ve Cβ1 alt birimlerindeki özgün imza amino asitlerindeki farklılık [127]	34
Şekil 13. PKA holoenzimin şematik çalışması	34
Şekil 14. STK11 ve enerji yolak ilişki şeması	37
Şekil 15. STK11 ve PRKACA etkileşimi	59
Şekil 16. Verilerin (yaş, prostat hacmi ve PSA) normalite dağılım grafikleri	63
Şekil 17. Selim prostat hiperplazisinde STK11 gen ifade değişimi	64
Şekil 18. Selim prostat hiperplazisinde PRKACA gen ifade değişimi	64
Şekil 19. Prostat kanserinde STK11 gen ifade değişimi	75
Şekil 20. Prostat kanserinde PRKACA gen ifade değişimi	75
Şekil 21. Prostat hastalarında çalışma dokularındaki (tümör ve hiperplazi) parametreler ile kanser tanısı için değerlendirilen ROC eğrileri	88
Şekil 22. Prostat hastalarında normal prostat dokularındaki parametreler ile kanser tanısı için değerlendirilen ROC eğrileri	92
Şekil 23. STK11-AMPK yolağı	97

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AKAP	A-kinase anchoring proteins
AMP	Adenosine monophosphate
AMPK	AMP-activated protein kinase
APC	Adenomatous polyposis coli
ATP	Adenosine triphosphate
BCL2	B-cell lymphoma 2
BPH	Benign prostate hyperplasia
BRCA2	Breast cancer 2
cAMP	cyclic AMP
CCL2	C-C motif chemokine ligand 2
CCR7	C-C motif chemokine receptor 7
CD4	Cluster of differentiation 4
CDK	Cyclin-dependent kinase
CDKN1B	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
cDNA	Complementary DNA
CTGF	Connective tissue growth factor
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNAJB1	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B1
dNTP	Deoxyribonucleotide triphosphate
EAU	European Association of Urology
EGF	Epidermal growth factor
ERG	ETS-related gene
ETV1	ETS translocation variant 1
ETV4	ETS translocation variant 4
FGF	Fibroblast growth factor
FLI1	Friend leukemia integration 1 transcription factor
FOXA1	Forkhead box protein A1
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1
IGF	Insulin-like growth factor
ISUP	International Society of Urological Pathology
LKB1	Liver kinase B1
LNCaP	Cell line; human lymph node metastatic lesion of prostatic adenocarcinoma
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
mRNA	Messenger RNA
mtDNA	Mitochondrial DNA
MTOPS	Medical Therapy of Prostatic Symptoms
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1
NHEJ	Non-homologous end joining
NKX3.1	NK3 Homeobox 1
PC-3-M	Cell Line ; human Caucasian prostate adenocarcinoma

PGE2	Prostaglandin E2
PI3K	Phosphatidylinositol 3'-kinase
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PKA	Protein Kinase A
PRKACA	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha
PRKACB	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit beta
PRKACG	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit gamma
PSA	Prostate Specific Antigen
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
qRT-PCR	Quantitative real-time polymerase chain reaction
RARB2	RARB retinoic acid receptor beta
RASSF1A	Ras association domain-containing protein 1
RB	Retinoblastoma
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
RNA	Ribonucleic acid
SPOP	Speckle-type POZ protein
STK11	Serine/threonine kinase 11
STRAD	STE20-Related Kinase Adaptor Alpha
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TGF-α	Transforming growth factor alpha
TGF-β	Transforming growth factor beta
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease 2
TNM	Tumour, Node, Metastasis
TURP	Transurethral resection of the prostate
TWIST2	Twist family BHLH transcription factor 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

ÖZET

Köseoğlu H. Prostat patogenezinde yeni aday genlerin in silico belirlenmesi ve analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Amaç In silico ön değerlendirme neticesinde çalışmamızda prostat patogenezinde PRKACA ve STK11 ifade düzeylerinin saptanması ve klinik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem Ocak 2016 ve Haziran 2017 arası ameliyat olan selim prostat hiperplazili ve lokalize prostat kanserli 60'şar hasta çalışmaya alındı. Hastaların normal ve patolojik taze prostat dokularından STK11 ve PRKACA ifade analizi yapıldı.

Bulgular 60 adet selim prostat hiperplazisi hastası dokusundan 50'sinde, 60 lokalize prostat kanseri hastası dokusundan 57'sinde kontrol gen, STK11 ve PRKACA ifadeleri elde edilebildi. STK11 ifadesi hem selim prostat hiperplazisi hem de prostat kanserin benzer yaklaşık %60 oranında artmış olarak saptanırken PRKACA gen ifadesinde benzer yaklaşık %60 oranında azalma saptanmıştır. Gen ifadeleri arasında ilişki saptanmadı. Büyük prostat hacimlerinde PRKACA gen ifadesi anlamlı olarak artmış olarak saptandı ($p=0,01$) ve tersine STK11 gen ifadesi ise anlamlı olarak azalmış ($p=0,046$) saptandı. Tüm prostat hastalarındaki ortak laboratuvar, prostat ölçümleri, klinik değerlendirmeler, gen ifade değerleri, qPCR parametreleri kanser tanısı öngörmedeki etkinlikleri ROC analizleri ile değerlendirildi. PSA Dansitesi/ Ct (STK11) {AUC=0,895 $p=0,001$ (%95 CI 0,836-0,953)} ve PSA Dansitesi*[Ct(PKA)/Ct(STK11)] {AUC=0,893 $p<0,001$ (%95 CI 0,834-0,952)} yüksek eğri alan değerleri ile tek başına PSA dansitesi veya PSA ölçümüne göre prostat kanseri öngörmede daha etkin bulunmuştur.

Sonuç Selim prostat hiperplazisi ve lokalize prostat kanserinde STK11 ve PRKACA gen ifade oranları benzer olup gen ifadeleri özellikle prostat doku hacmi ile ilişkili saptandı. PSA Dansitesi/ Ct (STK11) ve PSA Dansitesi*[Ct(PKA)/Ct(STK11)] oranları, tek başına PSA ölçümü ve dansitesine göre prostat kanseri öngörmede daha etkin bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostat, Adenokanser, Selim Prostat Hiperplazisi, STK11, PRKACA, Gen İfadesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2016-22213

ABSTRACT

Koseoglu H. Determination and analyses of candidate genes in the pathogenesis of prostatic diseases. İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Health Science, Department of Genetics. İstanbul. PhD Thesis. **2018.**

Objective Candidate genes functioning in prostate cancer-associated pathways were pre-determined by in silico analyses. PRKACA and STK11 genes were investigated to determine their correlation with prostatic diseases and clinical parameters.

Methods Two groups of sixty patients operated for benign prostatic hyperplasia (BPH) or clinically localized prostate cancer between January 2016 and June 2017, were included in study. Gene expression analyses of both STK11 and PRKACA were performed using both fresh normal and pathological prostate tissues from all patients.

Results Relevant gene expression could be determined in 50/60 of patients with BPH and 57/60 of patients with prostate cancer. STK11 gene expression was increased and PRKACA gene expression decreased in approximately 60% of both BPH and prostate cancer tissues. Regardless of pathology, a correlation between prostate volume and expression was noted for both genes. In larger prostates, PRKACA gene expression was significantly increased ($p=0,01$) while STK11 gene expression significantly decreased ($p=0,046$). With ROC analyses including clinical parameters, laboratory and qPCR parameters to predict prostate cancer, ratio of PSA Density/cycle threshold for STK11 {AUC=0,895 $p=0,001$ (95% CI 0,836-0,953)} was found to predict prostate cancer more effectively when compared to PSA density or PSA alone.

Conclusions Similar but inverse rates of changes in the expression of STK11 and PRKACA genes were observed for both BPH and prostate cancer. Expression of STK11 and PRKACA genes were correlated with the volume of the prostate. The ratio defined by the PSA Density/cycle threshold for STK11 gene was found as an effective parameter to predict prostate cancer.

Keywords : Prostate, Adenocarcinoma, Benign Prostate Hyperplasia, STK11, PRKACA, Gene Expression

The present work was granted by the Research Fund of İstanbul University. Project No: TDK-2016-22213

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanser olup, tanı konulan tüm kanserlerin %15'ini kapsamaktadır [1]. Prostat kanseri, kansere bağlı ölümler içerisinde %10'luk oran ile akciğer ve bronş kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır [2]. Bu nedenle prostat kanserinin erken tanısı klinikte büyük öneme sahiptir. Prostat kanseri tanısında günümüzde kullanılan en önemli belirteç PSA (prostata özgün antijen) 'dır. PSA'nın 4 ng/ml ve üzerinde olduğu 50 yaş ve üzeri erkeklerde rutin prostat biopsisi uygulamasının prostat kanseri öngörmedeki etkinliği %30 olarak bildirilmiştir [3]. Daha düşük eşik değerlerinin biyopsi ve prostat kanseri saptama etkisinin araştırıldığı 19 bin hasta katılımlı bir çalışmada 2,5 ng/ml eşik değerinde prostat kanseri saptama oranı %24, duyarlılık %37 özgüllük %73 olarak bildirilmiştir [4]. Prostat biyopsisinin yinelenmesi durumunda ise prostat kanseri saptama oranı %20 olarak bildirilmiştir [5].

Sonuç olarak PSA ya dayalı invazif girişimlerde yine de yalancı negatifliğin yüksek olması tanısal girişim olarak transrektal ultrasonografi ile prostat Tru-Cut iğne biyopsi tekrarlarının ve girişime bağlı komplikasyonların artmasına neden olmaktadır [6]. Komplikasyonlar içerisinde yer alan ölüm riski biyopsi sonrası 3 aylık dönemde kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu (%13) bildirilmiştir [7].

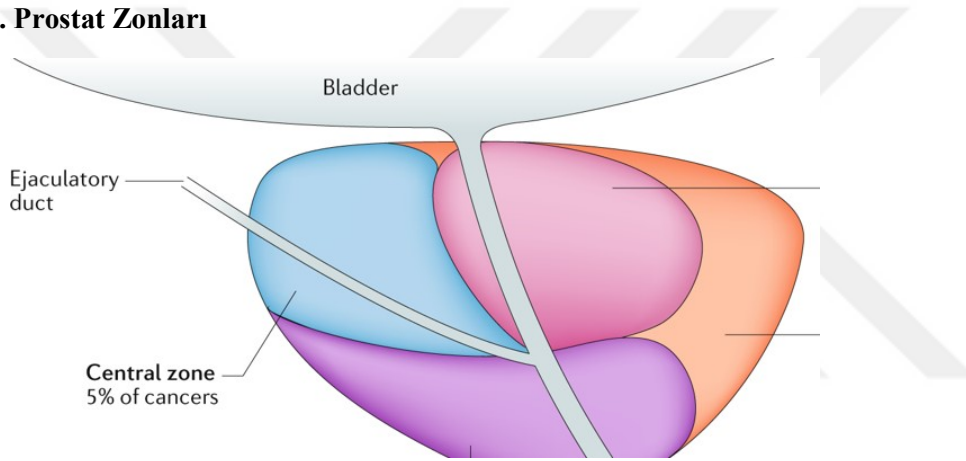
Bu amaçla moleküler farklılıkların araştırıldığı prostat kanseri ve selim prostat büyümesi arasındaki farkı gösterebilecek klinik etkinliğe sahip tekrarlanabilir array testlerinin geliştirilmesi, özellikle prostat kanseri ve selim prostat büyümesinde yer alan apoptoz ve hücre büyümesi ile ilişkili genlerde farklılıkların belirlenmesi ve tedavilerinde etkin olabilecek yolların ortaya çıkartılması önem taşımaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda selim prostat büyümesi ve prostat kanseri gibi prostat patolojilerinin patofizyolojisini aydınlayabilecek gen/genleri önce veri tabanlarından (UniProt, OMIM, Genetic Association Database, Pathway Studio) in silico analiz ile saptayıp bunlar içerisinde seçili gen/genler ile ifade analizi ve gen ifadelerinin selim prostat büyümesi ve prostat kanseri kliniko-patolojik özellikleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

Prostat bezi, erkeklerde embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren, endodermden köken alan ürogenital sinüsten gelişir. Prostat bezi, iki loblu ters çevrilmiş koni şeklinde mesane boynunda üretranın başlangıç kısmını çevreleyen bir salgı organı olup fibromüsküler bir stroma içerisinde lümen çapı 40 mikron ile 2 mm arasında değişen 30–50 tane tübüloalveolar bezden oluşmaktadır. Bezler 16-32 adet salgı kanalı ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır [8]. İlk kez McNeal tarafından prostat 3 temel belirleyiciye (histolojik özellik, kanal topografisi, üretra ve ejakülatuar kanal ile ilişkisi) göre zonlara ayrılmış olup günümüzdeki son hali Şekil 1’de gösterilmektedir [9].

Şekil 1. Prostat Zonları



Prostat zonları :

Transizyonel zon: Distal ve proksimal üretranın birleştiği yerde bulunan bu zon **selim prostat büyümesinin kaynaklandığı bölge** olmasının yanı sıra prostat kanserlerinin %20'sinin kaynaklandığı bölgedir.

Santral zon: Prostat tabanına yakın kısımda üretrayı saran bez yapılarından oluşan piramit benzeri bölgedir. Her iki seminal vezikül ve vaz deferensler bu bölümde birleşip ejakülatör kanalları oluşturarak verumontanumdan prostatik üretraya açılır. Prostat kanserlerinin %5'i bu zondan gelişir.

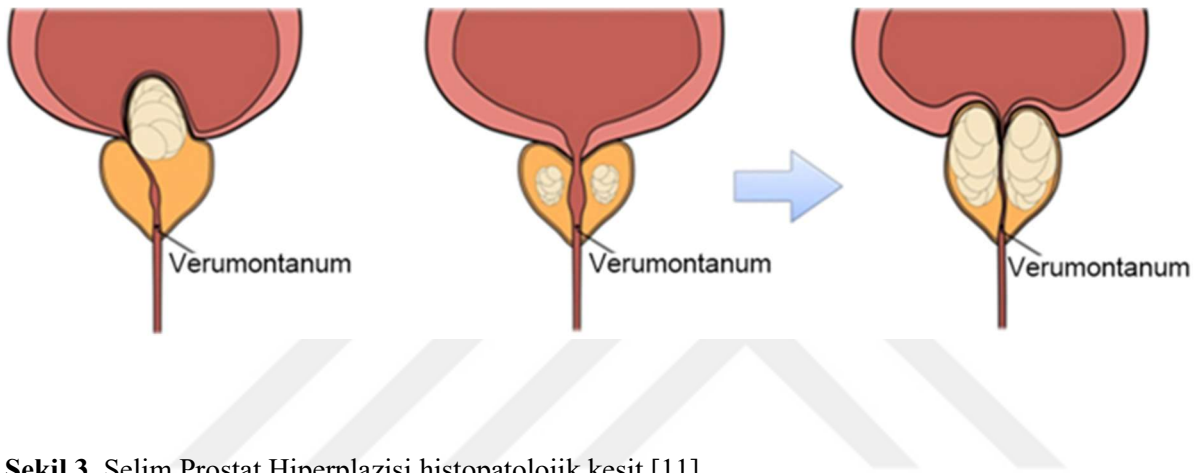
Periferal zon: En büyük kısım olup glandüler dokuların %75'i bu zonda bulunur. Prostatın posterior, apikal ve lateral kısımları bu zondan oluşur. **Prostat adenokanserlerinin %80 kadarı bu zondan gelişir.**

Anterior fibromüsküler stroma: Prostatın anterior kısmında yer alır ve bez yapısı oluşumu içermez, fibröz ve müsküler yapılardan oluşur. Bu tabaka mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın ön yarısını sararak bir sfinkter oluşturur.

2.2. Selim Prostat Hiperplazisi (Büyümesi)

Selim prostat büyümesi histopatolojik olarak prostatın periüretral alanında bulunan epitel ve stroma hücrelerindeki sayı artışı (hiperplazisi) ile karakterizedir [10]. Bu durum, Şekil 2 ve Şekil 3’de görüldüğü gibi üretra etrafında artan hiperplastik dokunun idrar akımında direnç oluşturmaya bağlı işeme güçlüğü, tam boşaltamama vb. işeme semptomlarına ve de idrar sıklığı, ani sıkışma gibi depolama semptomlarına neden olabilir. Selim prostat hiperplazisinin cerrahi tedavisinde yer alan açık prostatektomi veya transüretral prostat rezeksiyonu işlemlerinde lümeni daraltan bu dokular alınmaktadır.

Şekil 2. Selim Prostat Hiperplazisi



Şekil 3. Selim Prostat Hiperplazisi histopatolojik kesit [11]



Ancak, selim prostat hiperplazisi her zaman erkeklerde işeme yakınmalarına neden olmadığı gibi hiperplaziye bağlı idrar akım gücü ile yakınılan işeme semptomları arasında tam bir ilişki de bulunmamaktadır [12]. Prostat hiperplazisine bağlı orta-şiddetli semptom sıklığı Olmstead County çalışmasında beşinci dekatta %13’den sekizinci dekatta %28’e yükseldiği gösterilmiştir [13]. Yine, Baltimore Longitudinal Study of Aging çalışmasında 60 yaş ve üzeri

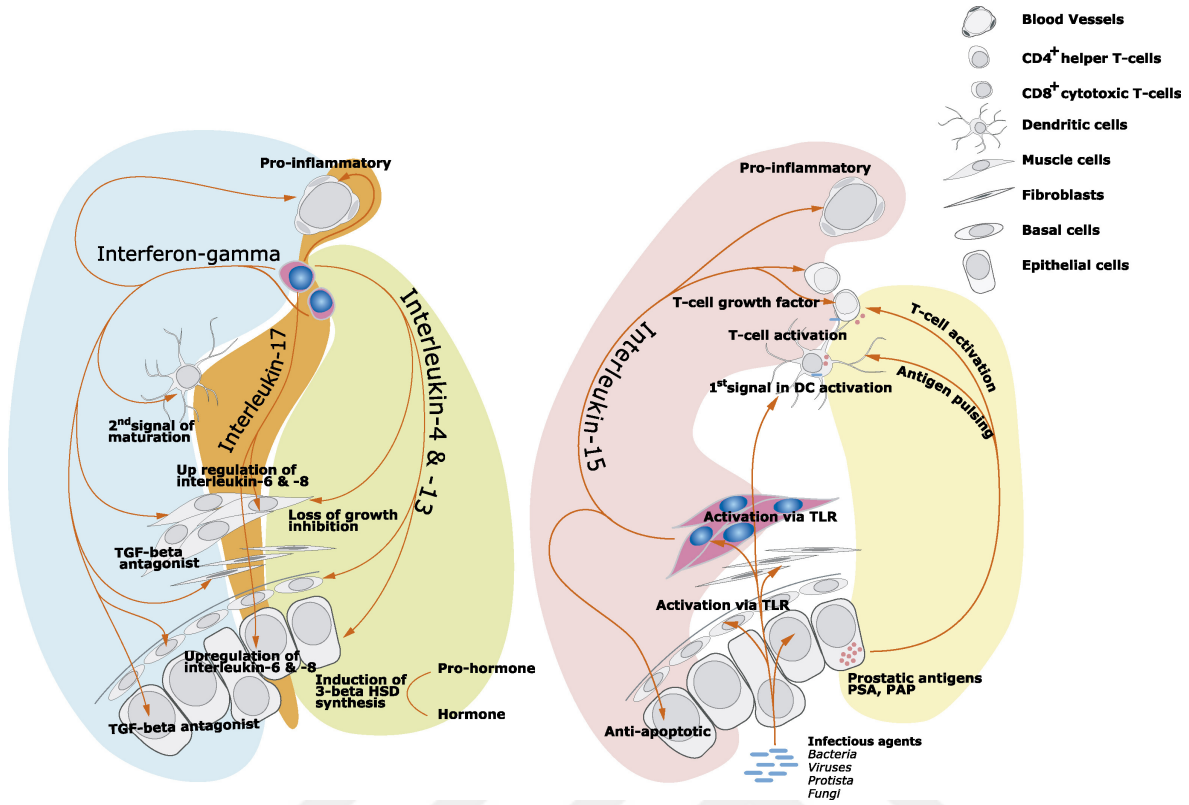
erkeklerde işeme semptomu varlığı yaklaşık %60 ve 20 yıllık cerrahi olasılığı %39 olarak belirtilmiştir [14].

Prostat hiperplazisindeki artışın moleküler etyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte epitel ve stroma hücrelerindeki proliferasyonun artması veya apoptozun azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. 20 yıllık prospektif bir çalışmada yüksek başlangıç serum dihidrotestosteron düzeylerinin selim prostat hiperplazi artışı ile ilişkili olduğu ve yine yüksek testosteron/dihidrotestosteron oranının selim prostat hiperplazisi riskini %42 azalttığı gösterilmiştir [15]. Testosteron, ilgili almaçları aracılığı ile vücutta çoğu organ ve dokuda doğrudan etki göstermekte iken prostat bezi hücrelerinde etkisini gösterbilmesi için öncelikle çekirdek zarına bağlı 5 α -redüktaz ile dihidrotestosterona dönüşmesi gerekmektedir [16]. Vücutta iki farklı gen tarafından kodlanan iki farklı tip 5 α -redüktaz enzimi bulunmaktadır [17]. Tip 1 5 α -redüktaz prostat dışı dokularda daha baskın olup Tip 2 5 α -redüktaz prostatta daha baskın olarak bulunur. Selim prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılan dutasterid her iki tip enzimi de engellerken finasteird sadece Tip 2 5 α -redüktazı engeller [18].

Prostat bezinde epitel hücre sayısındaki artış stroma, bazal membran ve epitel hücreleri arasındaki karmaşık parakrin etkileşim ile de düzenlenmektedir [19]. Normalde baskılayıcı etkisi olan stromal hücre dışı bir matris proteinindeki bozukluk sonucu baskılayıcı etkinin ortadan kalkması selim prostat hiperplazisine neden olabilir [19]. Yine, hiperplastik prostat dokusu içerisinde yeni bez yapılarının oluşması, stromadaki “*embriyonik mekanizmaların yeniden uyanmasına*” bağlı olabilir [20].

Selim prostat hiperplazisi etiyolojisinde FGF-1, FGF-2, FGF-7, FGF-17, VEGF, IGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin etkin olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır [21-24]. Kronik enflamasyona bağlı sürecin büyüme faktörleri üzerinden hiperplaziye neden olduğu da öne sürülen etiyolojilerdendir. Selim prostat hiperplazisinde henüz tam aydınlatılmamış bir nedenle CD4+ T lenfositleri prostatta immün yanıt başlatarak proenflamatuar IL-17 artışına ve sonucunda prostat hiperplazisinde stromal büyümeyi başlatan IL-6 ve IL-8 üretiminde önemli bir artışa neden olur (Şekil 4) [25]. Stromal enflamasyonu olan selim prostat hiperplazili hastalarda stromal enflamasyonu olmayanlara göre prostat hacminin daha fazla olduğu ve işeme akım hızının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir [26]. Önemli klinik çalışmalardan olan hem *The Medical Therapy of Prostatic Symptoms* (MTOPS) çalışması hem de *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) çalışması ile kronik enflamasyonun, özellikle CD4 ilişkili enflamasyon düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [26, 27].

Şekil 4. İmmün enflamasyona bağlı stromal hiperplazi [25]



Selim prostat hiperplazisinde yukarıda da belirtildiği gibi üretra etrafındaki doku artışına bağlı direncin artışı işeme gücünü yaratmakla birlikte, her hastada benzer belirgin işeme gücünü veya idrar yakınmaları olmadığı gibi prostat boyutu ile işeme gücünü arasında mutlak bir ilişki de gösterilememiştir. Prostat bezinde stroma içerisinde yer alan prostat düz kasları önemli bir hacim tutmaktadır [28]. Adrenerjik sinir sistemi tarafından uyarılma sonucunda bu düz kaslar prostat üretral lümeni içerisindeki direnci etkin bir şekilde arttırmaktadır [29]. Selim prostat hiperplazisinin semptomatik tedavisinde kullanılan alfa-bloker ajanlar bu yanıtı ortadan kaldırmakla birlikte prostattaki pasif direnci azaltmaz. İnsan prostatında en sık görülen adreno-reseptör alt tipi, $\alpha 1A$ olup bu sistemin prostat hiperplazisi gelişimdeki rolü tam aydınlatılamamıştır.

2.3. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri erkeklerde tanımlanan en sık ikinci kanser olup, tanı konulan tüm kanserlerin %15'ini kapsamaktadır [1]. Otopsi serilerinde saptanma sıklığı 30 yaş altında %5 iken 79 yaş üzerinde %59'a (%48-71) yükselmektedir [30]. Dünya genelinde sıklığı benzer olmakla beraber prostat kanseri Afrika kökenlilerde Beyaz ırka göre nispeten yüksek olup Asya kökenlilerde daha düşüktür [1]. Ailesel prostat kanseri sıklığı %9 olup sporadik kanserlerdeki ortalama

görülme yaşına (55 yaş) göre 6-7 yıl daha erken ortaya çıkmakla birlikte hastalığın şiddeti ve seyri benzerlik göstermektedir [31].

Risk Etmenleri

- *Metabolik sendrom*: Hipertansiyon veya göğüs çevresinin 102 cm üzeri olması prostat kanseri açısından riski arttırmakla birlikte ilginç olarak üç ve daha fazla metabolik sendrom içeriğinin bulunması riski azaltmaktadır [32, 33].
- *Metformin*: Diğer oral antidiabetik ilaçlardan farklı olarak metformin kullananlarda kullanmayanlara göre prostat kanseri riski azalmaktadır (OR: 0.84; 95% CI: 0.74-0.96) [34].
- *Obezite*: Obezite, 63 yaş ve üzeri kişilerde agresif prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir (OR 1.55, 95% CI 1.14–2.11, p=0.005) [35].
- *Alkol tüketimi*: Yakın zamanlı bir meta-analizde 1,3-24 gram/gün kullanımdan başlayarak prostat kanseri riskinde doza bağımlı risk artışı gösterilmiştir. Bu risk 1,3-24 gram/gün için 1,08 iken 65 gram/gün üzerinde tüketimde 1,18 olarak saptanmıştır [36].
- *Fitoöstrojen* : Fitoöstrojen kullanımının prostat kanseri riskini azalttığı (OR 0.77 (95% CI 0.66-0.88)) bildirilmiştir. Ancak bu azalma Afrika kökenliler de gösterilememiştir [37].
- *Vitamin D*: Serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin altında olduğu olgularda prostat kanserinin agresif olma olasılığının arttığı (OR 2.64; 95% CI 1.25-5.59) gösterilmiştir [38].

Prostat Kanseri Sınıflaması

Klinik tanı, tedavi ve izlemde 2017 TNM ve EAU risk grubu sınıflaması olmak üzere mevcut iki sistem kullanılmaktadır [39, 40] .

TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) 2017 Prostat Kanseri Sınıflaması [39]

- **T**
 - Tx Tümör varlığı değerlendirilememektedir.
 - T0 Tümör yok
 - T1 Klinik olarak tanımlanmayan ve prostat muayenesinde normal
 - T1a diğer bir nedenle yapılan ameliyat sırasında saptanmış ve örneklerin %5'inden az olan tümör
 - T1b diğer bir nedenle yapılan ameliyat sırasında saptanmış ve örneklerin %5'inden fazla olan tümör
 - T1c Prostat muayenesi normal, prostat biyopsisinde tespit edilmiş tümör

- T2 Tümör prostat içinde sınırlı ve prostat muayenesinde hissedilebiliyor
 - T2a Prostatın bir lobunun yarısından azında tümör var
 - T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var
 - T2c Prostatın her iki lobunda da tümör var
- T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış
 - T3a Tümör prostat kapsülünü aşmış
 - T3b Tümör seminal veziküllere invaze olmuş
- T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara invaze olmuş; eksternal sfinkter, pelvik duvar, rektum, levator kasları
- **N**
 - Nx Bölgesel lenf noduna tümör invazyon varlığı değerlendirilememektedir.
 - N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok
 - N1 Bölgesel lenf bezi metastaz mevcut.
- **M**
 - Mx Uzak organlara tümör metastazı varlığı değerlendirilememektedir.
 - M1 Uzak organ metastazı var
 - M1a Bölgesel olmayan lenf bezlerinde metastaz mevcut.
 - M1b Kemik metastazı mevcut.
 - M1c diğer organlarda metastaz mevcut.

Patolojik TNM sınıflaması klinik TNM ile hemen hemen aynı olup T1c ve T2 alt grupları bulunmamaktadır ve radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulanan organa sınırlı prostat kanserleri pT2 olarak kabul edilir [39].

EAU Prostat Kanseri Risk Grubu Sınıflaması [40]

Bu sınıflama radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası biyokimyasal riskler açısından hastaların gruplandırılmasında kullanılır (Tablo 1).

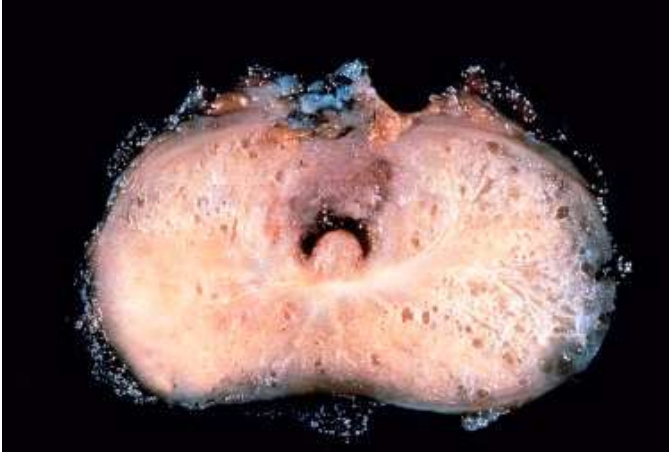
Tablo 1. EAU Prostat Kanseri Risk Grubu Sınıflaması

Düşük-risk	Orta-risk	Yükse-risk	
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	Herhangi PSA
ve GS < 7	veya GS 7	veya GS > 7	Herhangi GS
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN+
Lokalize hastalık			Lokal ileri hastalık

Prostat Kanseri Histopatoloji

Histopatolojik olarak prostat kanserlerinin %95'ten fazlası adenokarsinomdur (Şekil 5). Adenokarsinom dışındaki tümörler ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli tümörler, nöroendokrin tümörler ve mezenşimal tümörlerdir [41]. Prostat adenokarsinomlarda habis histopatoloji şiddeti ilk kez Donald F. Gleason tarafından tanımlanan Gleason derecelendirme ve skora sistemi ile tanımlanır [42]. En sık iki derecenin toplamı skor olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bu skorlar klinik ile daha yüksek ilişki gösteren ISUP (International Society of Urological Pathology) dereceleri olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2)..

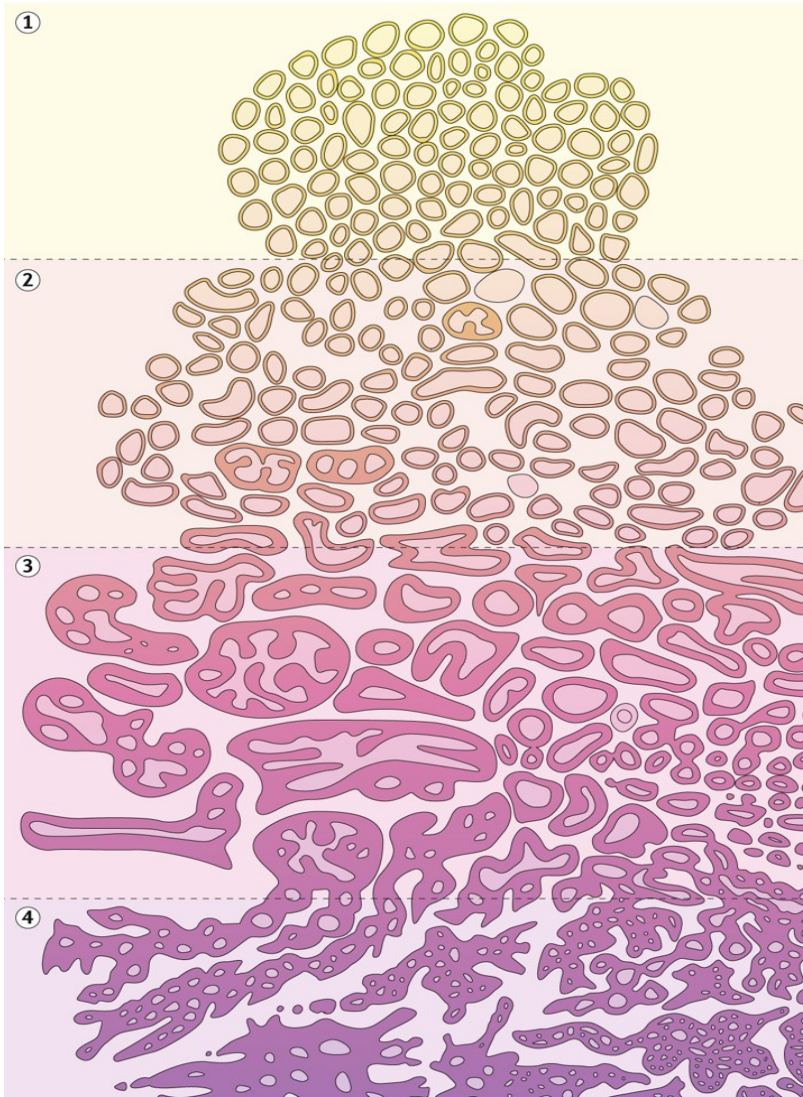
Şekil 5. Prostat Kanseri histopatolojik kesit [11]



Gleason Dereceleri

- 1:** Uniform, yakın düzenlenme gösteren, selim bezlere benzer oval yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklinde.
- 2:** İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, selim bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.
- 3:** İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Derece 1 ve 2'deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler, arada belirgin stromal alan mevcut
- 4:** İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.
- 5:** Glandüler farklılaşma olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriform yapılar.

Şekil 6. Gleason Dereceleri



Tablo 2. ISUP 2014 Dereceleri

Gleason Skor	ISUP Derece
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
>8	5

Prostat Kanserinde Tanı

Elli yaş üzeri erkeklerde veya ailede prostat kanseri öyküsü olan 45 yaş üzeri erkeklerde prostat kanseri riski artmaktadır [43]. Klinik değerlendirmesinde 40 yaşında PSA (Prostata Özgün Antijen) değeri 1 ng/mL üzeri olanlar ve 60 yaşında PSA değeri 2 ng/mL üzeri olanlarda prostat kanserine bağlı ölüm riski artmaktadır [44, 45]. Prostat kanseri açısından erken tanı isteyen erkeklerde bilgilendirme sonrası PSA testi ve rektal muayene yapılır [46]. Anormal rektal muayene veya yüksek PSA, prostat biyopsisi için endikasyon oluşturmaktadır [47, 48]. Anormal rektal muayene bulgusunda prostat kanseri riski %5-30 olarak gösterilmiştir [49, 50]. PSA değerleri ve biyopside kanser çıkma olasılıkları Tablo 3’de gösterilmektedir [51].

Tablo 3. PSA değerleri ve biyopside kanser saptanma olasılıkları

PSA (ng/mL)	Kanser Riski (%)	ISUP \geq 2 Kanser Riski (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Prostat kanseri şüphesi genelde rektal muayene ve PSA değerine dayanmaktadır. Histopatolojik tanı şüpheli rektal muayene veya yüksek PSA değeri nedeni ile yapılan prostat biyopsisi veya işeme yakınmaları nedeni ile uygulanan transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) veya açık prostatektomi ameliyatlarındaki doku tanısı ile konur. Prostat biyopsileri transrektal veya perineal olarak ultrasonografi eşliğinde Tru-Cut iğne biyopsisi ile toplam 10-12 odak (kor) olarak alınmaktadır.

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan hastalar risk gruplarına göre gerekli görüntüleme tetkikleri (prostat multi-parametrik MRI, abdominopelvik kesit görüntüleme ve kemik metastaz taraması) ile değerlendirilerek klinik TNM sınıflaması yapılmaktadır [52].

Prostat kanseri hastalığında sağaltım hastalığın evresine, lokalize hastalık olmasına, risk grubuna göre aktif izlem, bekle gör, radikal prostatektomi \pm lenf nodu disseksiyonu, radyoterapi, hormonoterapi ve kemoterapi tedavileri ile sağlanmaktadır [52].

2.4. Prostat Kanseri Genetiği

Prostat kanserinin karakteristik özellikleri diğer kanserlerde olduğu gibi çoğalma sinyallerini sürdürme, büyüme baskılayıcılardan kaçınabilme, hücre ölümüne direnme, sonsuz çoğalabilme potansiyeli, yeni damar oluşumunu uyarma, invazyon ve metastaz yapabilme ve immün sistemden kaçabilme özellikleridir [53, 54]. Bu karakteristik özelliklerin kazanılmasını sağlayan esas etmen ise genom dengesizliğidir [53, 54].

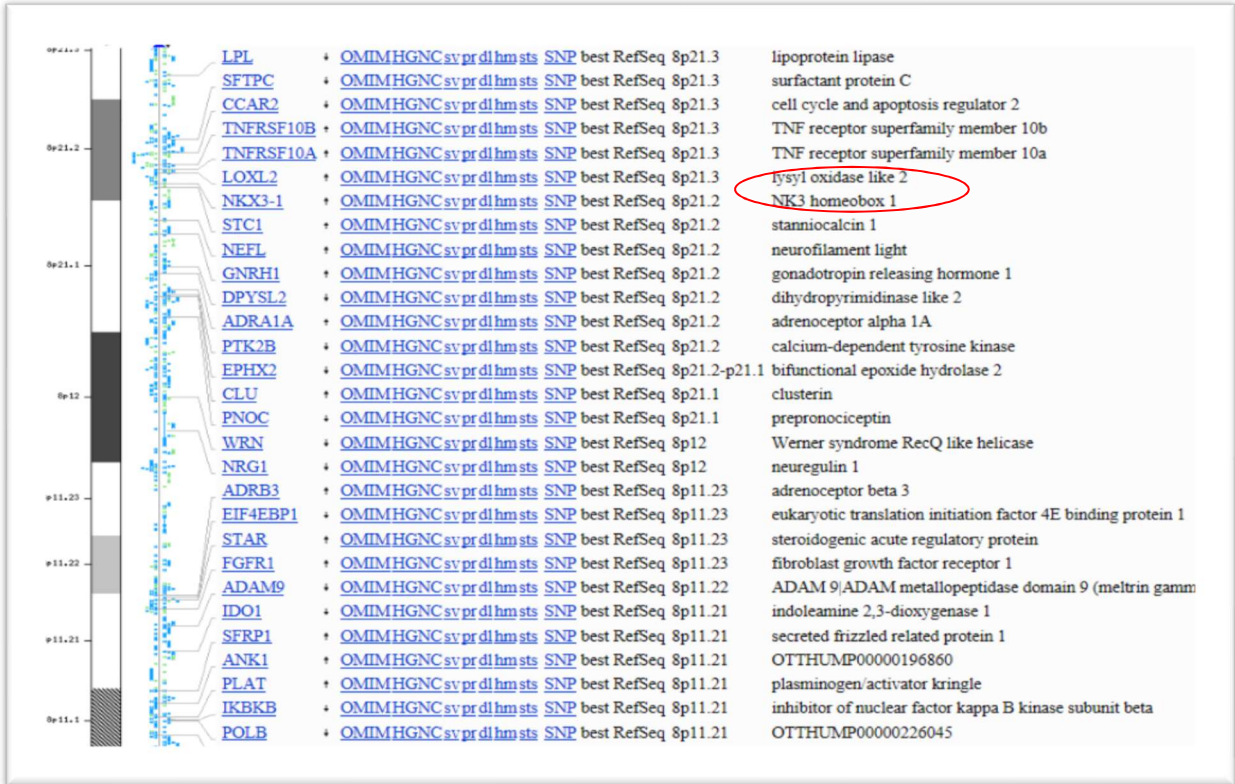
The Cancer Genome Atlas (TCGA) çalışmasında prostat kanseri moleküler değişime göre yedi alt gruba ayrılmıştır [55]. Dört alt grupta özellikle ERG (%46), ETV1 (%8), ETV4 (%4) ve FLI1 (%1) gen füzyonları ile SPOP (%11), FOXA1 (%3) ve IDH1 (%1) gen mutasyonları görülür [55]. Ancak henüz bu alt grupların tanı ve tedavideki yeri ortaya konmamıştır.

Genom Dengesizliği

Prostat kanserlerinin %61'inde allel tipleme ile heterozigotluk kaybı ve gen füzyonları olduğu gösterilmiştir [39]. En sık allel kayıpları kromozomların 16q (%60), 8p (%50), 10p (%55) ve 10q (%30) bölgelerinde görülür. Kromozom 2, 3, 7, 12, 13, 17, 18, 22, X ve Y 'de de düşük sıklıkta allel kayıpları tanımlanmış olsa da bunlara mutlaka kromozom 8, 10, veya 16'daki kayıpları eşlik eder [39, 56-58]. Kayıp miktarı arttıkça prostat kanseri histolojik derece şiddeti de artar [39]. Yukarıda belirtilen TCGA analizi sonucunda prostat kanserindeki gen füzyon oranının %59 olduğu bildirilmiştir [55]. Prostat kanseri olgularının %50-70'inde kromozom 8p (özellikle 8p11-8p21) kayıpları olduğu gösterilmiştir [39, 56, 59, 60]. Bu bölge 400'ün üzerinde gen içermekte (Şekil 7) olup bu bölgede özellikle araştırılan androjen tarafından düzenlenen prostata özgü bir homeobox geni olan NKX3.1 geni prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur [61-63]. Bu genin bir veya her iki allelinin kaybı farelerde prostat intraepitelyal neoplaziye (PIN) neden olmaktadır [64]. NKX3.1, ERG geni kırılma noktasındaki androjen reseptörüne bağlanarak TMPRSS2 ile füzyon oluşmasını engeller, bu nedenle NKX3.1 gen kaybı nonhomolog uç birleşmesini (NHEJ) kolaylaştırarak TMPRSS2-ERG füzyonlarında artışa neden olur [65].

Prostat kanseri ile ilişkili diğer bir gen değişikliği kromozom 10'da görülmekte olup 10q23.3 üzerine yerleşik PIK3/Akt yolağının negatif düzenleyicisi olan PTEN (phosphatase and tensin homolog) geninin kaybıdır ve sıklığı %60 olarak bildirilmiştir [66-70]. Prostat kanserinde PTEN kayıpları klinik olarak yüksek Gleason dereceleri ve TMPRSS2-ERG füzyonları, androjen-duyarsız hale gelme ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur [66-70].

Şekil 7. Kromozom 8p11-8p21 bölgesi ve içerdiği genler
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/>)



PTEN kayıpları 5 alt grupta toplanmaktadır: (1) Küçük intertisyel (70 bp-789Kb); (2) Büyük intertisyel (1-7 MB); (3) Büyük proksimal (3-65 MB); (4) Büyük Terminal (8-64 MB), ve (5) Yaygın (71-132 MB) [71]. Tüm *PTEN* kayıplarında farklı oranlarda 3q21.1-3q29 kazanımları ve 8p, *RBI*, *TP53* kayıpları ve *TMPRSS2-ERG* füzyonları bulunmaktadır [71].

Kromozom 16q23-q24 kayıpları ileri tümör evresi, yüksek Gleason skoru, lenf nodu metastazı ve pozitif cerrahi sınır gibi olumsuz hastalık parametreleri ile ilişkili bulunmuştur [58, 72, 73]. *ERG* füzyonları yüksek sıklıkta 16q kayıpları ile ilişkilendirilmiştir [58, 72, 73].

Kromozom 13q kayıpları prostat kanserlerinin %50'sinde görülmekte olup burada hücre döngüsünün negatif düzenleyicisi olan ve ilk tanımlanan tümör baskılayıcı gen olan *RB* yazılımsal eş baskılayıcı 1 geni ve diğer bir tümör baskılayıcı gen olan *BRCA2* geni bulunmaktadır [74]. 13q14.2 ve 13q14.3 bölgelerinin kayıpları erken biyokimyasal nüks ile ilişkilendirilmiştir [75].

Prostat kanserinde epigenetik değişikliklerin de rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Kantitatif metillenmeye özgü PCR çalışmalarında *APC*, *RARb2*, *RASSF1A* ve

diğer bazı genlerin metillenme düzeyindeki değişikliğin prostat kanser dokusunu 3-10 mm'ye kadar çevreleyen alanda devamlılık gösterdiği saptanmıştır [76, 77].

Mikroçevre

Prostat stromasının normal organ gelişiminde ve kanserleşmede önemli işlev gördüğü bilinmesine rağmen mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır [78, 79]. Prostat kanser hücrelerine yakın bölgelerden elde edilen fibroblast kültürlerinin epitel hücrelerinde tümör gelişimini uyardığı gösterilmiştir [80, 81]. Prostat kanseri ilişkili fibroblastlar, salgıladıkları SDF-1 ve TGF-beta-ilişkili CXCR4 üzerinden Akt yolağını etkinleştirir [82]. Lokalize prostat kanserinde stroma/epitel oranının ≥ 1.1 olması olumsuz hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir ve mikroarray gen ifade analizinde özellikle nörogenез, akson gelişimi ve DNA hasarı tamir mekanizmalarında yer alan genlerde ifade değişikliği olduğu gösterilmiştir [83-85]. Prostat stromasındaki fibroblastlarda p62 kaybının mTORC1/c-Myc yolağı üzerinden stromal IL-6 üretimini arttırarak enflamasyon ve kanser gelişimini desteklediği bildirilmiştir [86].

Erkek C3H/HeOuj farelerinde *E. coli* ile oluşturulan kronik prostatit zemininde prostat bezi atipisi/PIN gelişimi gözlenmiştir ki bu durum enflamasyon ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [87].

Çoğalma sinyallerini sürdürme

Mitokondri redoks yolağı ile ilişkili p66Shc-ROS yolağı androjen-ilişkili prostat kanser hücre çoğalmasını arttırmaktadır. Shc (Src homolog ve kolajen homolog) proteinleri tirozin kinaz sinyal yolaklarında adaptör protein olup, izoformlarından p66Shc dihidrotestosteron etkisi ile mitokondri içerisine geçmekte ve burada sitokrom c etkileşimi ile reaktif oksijen türevleri oluşturmaktadır. Bu reaktif oksijen türevleri üzerinden hücre çoğalması uyarılır [88, 89]. PI3K (phosphatidylinositol 3'-kinase) yolağı prostat kanseri büyüme faktörü ilişkili hücre büyümesinde etkindir. PI3K baskılanmasının apoptoz uyarıcı etkisi dihidrotestosteron veya EGF, TGF α ve heparin bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü gibi ErbB1 etkinleştirici ligandlar ile azalmaktadır [90]. Yine, kemik morfogenezik protein yolaklarının bozulması ve ERK/MAP kinaz (MAPK) yolağının büyüme faktörleri ile etkinleşmesi prostat kanseri gelişmesini ve ilerlemesini desteklemektedir [91].

Büyüme baskılayıcılardan kaçınabilme ve hücre ölümüne direnme

Kromozom 17p'de yer alan TP53 geni bir tümör baskılayıcı protein olan ve yazılımsal etkinleştirme, DNA bağlanma ve oligomerleşme alanları bulunan p53'ü kodlar. Hücre içerisinde p53 hücre döngüsünün kontrolü, apoptoz ve DNA tamirinde işlev görür. Kromozom 17p kayıpları özellikle ileri evre ve metastatik prostat kanserinde görülür [92-94]. Kromozom 18q21.33'de yerleşik BCL2 geni apoptozu engelleyen dış mitokondri zar proteinini kodlar. Bu genin aşırı ifadesi ileri evre hormon yanıtızsız prostat kanserinde görülür [95].

Kromozom 12p13.1'de yerleşik CDKN1B geni işlev kayıplarına prostat kanserinde sık rastlanır [96]. Genin kodladığı protein siklin-bağımlı kinazı (CDK) engelleyerek hücre döngüsünü G1 fazında kontrol eder. Prostat kanserinde kontrol yeteneğindeki kaybı, ifade azalması veya proteininin anormal fosforillenmesine bağlı aşırı yıkım ile ilişkili olabilir [97, 98].

Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) kromozom 9p21.3'a yerleşik olup kodladığı protein p53 stabilizatörü olarak görev yapmaktadır. Erken evre prostat kanserinde nadiren mutasyona uğramasına rağmen ileri evre prostat kanserinde büyük oranda mutasyona uğradığı bildirilmiştir [99].

Sonsuz çoğalabilme

Bir ribonükleoprotein polimeraz olan telomerler kromozom kararlılığında ve telomer uzunluğunun korunmasında önemlidir [100]. Telomeraz etkinliğinde artış olduğu prostat kanserinde ve yüksek dereceli PIN'de gösterilmiştir [101, 102]. Selim prostat hiperplazisinde, PIN ve prostat kanserinde yüksek düzeyde telomeraz işlev bozukluğu görülür ve bu durum genom dengesizliğine katkıda bulunur [103].

Yeni damar oluşumunu uyarma

Tüm dokularda olduğu gibi tümör kitlesi büyüdükçe daha fazla kan desteğine ihtiyaç duyulduğundan kanserleşmede yeni damar oluşumu oldukça önemlidir. Prostat kanserinde TGF- β 1 tarafından uyarılan anjiogenezi düzenleyen ps20 ve CTGF düzeylerinde artış olur [104, 105].

İnvazyon ve metastaz

Epitel kanserler ‘*epitel-mezenşim hücre dönüşümü*’ sonrası şekillerini, diğer hücreler ile bağlarını ve hücre dışı matrisi değiştirerek lokal invazyon ve metastaz yapabilirler. Prostat kanserinde mitokondri ribozom proteini olan S18-2 ifadesindeki anormal artış sonucunda TWIST2/E-kadherin sinyal yolağı üzerinde epitel-mezenşim hücre değişimi gerçekleşir ve CXCR4-ilişkili prostat kanser hücre göçü uyarılır [106]. miRNAlet-7a, CCR7/MAPK yolağı üzerinden prostat epitel-mezenşim hücre dönüşümünü ve invazyonu sağlar [107]. Androjen reseptörünün etkinliğinin kalkması prostat kanser hücrelerinde epitel-mezenşim hücre geçişini sağlayan CCL2 yazılım baskılayıcısının ifadesinin azalmasına neden olur. Bu durum, bir grup kastrasyon dirençli prostat kanserinde metastatik evreye geçişe yardımcı olmaktadır [108].

Enerji metabolizmasının yeniden programlanması

Erken evre prostat kanserlerinde enerji kaynağı aerobik solunum veya aerobik glikolizden ziyade büyük oranda lipitlere dayanır [109]. Sadece ileri evre prostat kanser dokusunda hücre içi glikoz alımı artar [110]. İleri evrelerde mtDNA içeriği önemlidir, düzeyi azaldıkça aerobik glikoliz artar [111]. Prostat kanserinde microRNA-132 (miR-132) ifadesindeki azalma Glut1 ifadesinde azalmaya ve sonuçta laktat üretiminde ve hücre içi glikoz alımında artışa neden olur [112].

İmmün sistemden kaçabilme

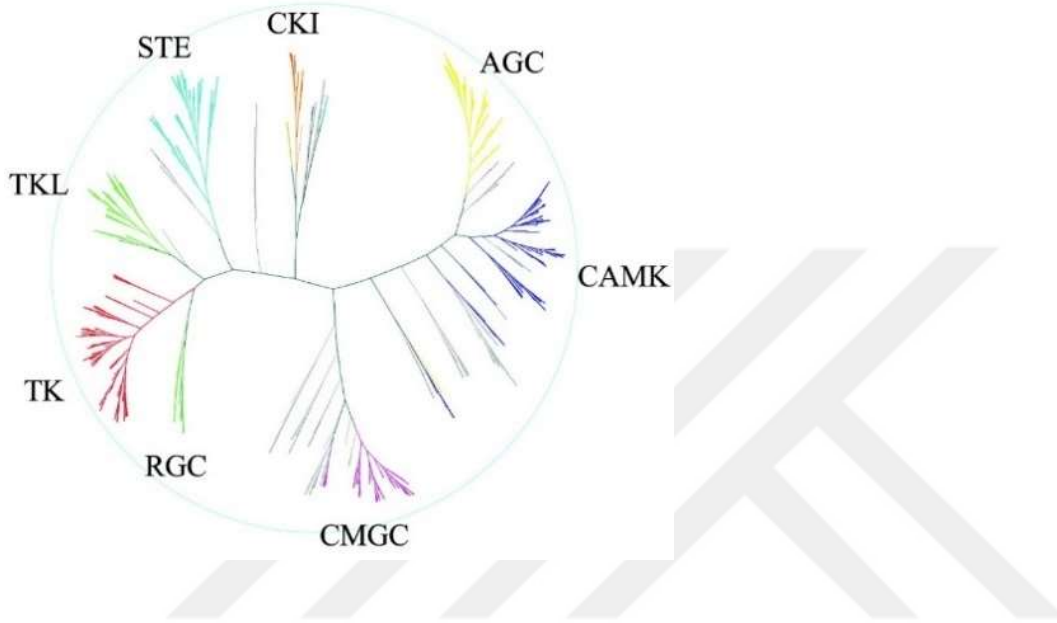
İnsan c-Myc transgenik fare modelinde adaptif immün sistemin *de novo* prostat kanserine neden olduğu öne sürülmüştür [113]. Prostat kanseri kaynaklı eksozomal PGE2 CD8+ T hücre yanıtını bozarak immün sistemin baskılanmasına neden olur [114].

2.5. Protein Kinaz A (PKA)

Hücre içi iletişimin omurgasını oluşturan protein fosforillenmesinden sorumlu enzimler, adenozin 5'-trifosfatın (ATP) γ -fosfat grubunu, üzerinde etki gösterecekleri protein yapısında bulunan genellikle serin, threonin, tirozin veya nadiren histin ve lizin amino asidine aktarılmasını sağlar [115, 116]. İnsan genomunda ifade edilen belirli dizilim grupları kullanılarak bu işlevi yapan 518 protein kinaz tanımlanmıştır [117]. Mevcut tanımlanan protein kinaz genleri (kinom) insan genomunun %1,7'sini oluşturmaktadır [117]. İnsan kinomunun maya, solucan ve sinek kinomu ile karşılaştırması sonucunda çoğu kinaz ailelerinin

metazoanlar boyunca korunduğunu göstermektedir [118]. İnsanda bulunan 189 protein kinaz alt-ailesinden sadece 51'i her dört türde de bulunur [118]. İnsan kinomu 9 ana protein ailesi içermektedir; *Tirozin Kinaz*, *Tirozin Kinaz-Benzeri Kinazlar*, *ACG Kinazlar*, *CAMK Kinazlar*, *CKI Kinazlar*, *CMGC Kinazlar*, *STE Kinazlar*, *RGC Kinazlar* ve *Diğer Kinazlar* (Şekil 8).

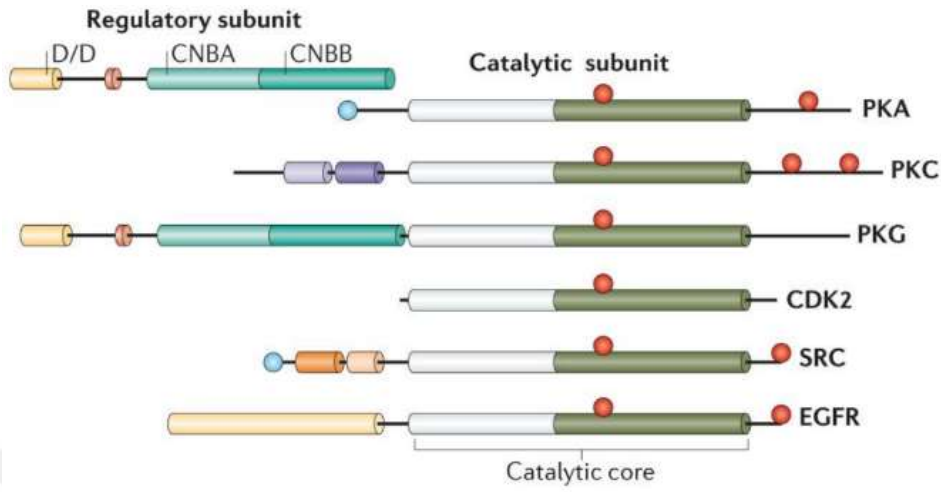
Şekil 8. İnsan protein kinazların dahil olduğu 9 ana grubu gösteren dendrogram [117]



ACG kinaz ana ailesi, serin/threonin kinaz A, G ve C ailelerinden oluşur. Bu enzim ailesinin ortak özelliği sitoplazmadaki siklik AMP (cAMP) veya lipid gibi ikincil habercilerin bölgesel derişimlerdeki değişimlere duyarlı olmasıdır. AGC kinazlar glikoz metabolizması ve hücre bölünmesi gibi pek çok hücrenel süreçleri düzenler [119, 120]. İlk kez glikojen metabolizmasında glikojen fosforilazı etkinleştiren kinazın keşfi ve bu kinazın cAMP ile ilişkisinin gösterilmesi ile 1992 yılında Edmond H. Fischer ve Edwin G. Krebs Nobel ödülü kazanmışlardır [121]. Bahsi geçen cAMP-bağımlı protein kinaz günümüzde protein kinaz A (PKA) olarak adlandırılmaktadır. PKA bir serin/threonin kinaz olup hücrenel yerleşimine göre pek çok substratın fosforillenmesinden sorumludur ve hücre sinyal yollarının önemli bir düzenleyicisidir [122, 123].

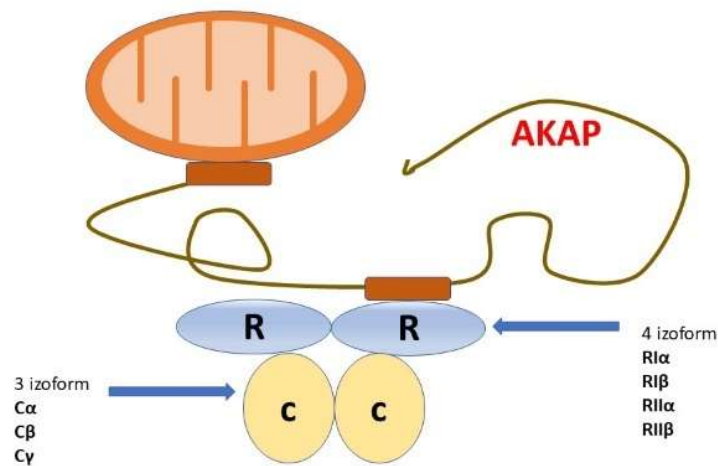
Ökaryot hücrelerde PKA, cAMP yokluğunda etkin olmayan holoenzim karmaşımı halinde bulunur. Holoenzim, düzenleyici dimer alt birim ve iki katalitik alt birimden oluşur. Ökaryot hücrelerde protein kinaz süper enzim ailesinde katalitik alt birimde korunmuş ortak katalitik merkez bulunmaktadır (Şekil 9).

Şekil 9. Ökaryotik protein kinaz süper enzim ailesinin ortak korunmuş katalitik alt ünitesi



Düzenleyici dimer alt birimler 4 farklı gen tarafından kodlanırken katalitik alt birimler 3 farklı gen tarafından kodlanır (Şekil 10). cAMP alması olan düzenleyici alt birimlerde siklik nükleotid bağlanma bölgeleri (CNB) bulunur. PKA holoenziminin özgüllüğü farklı düzenleyici ve katalitik PKA izoformlarının hücreye özgü ifade farklılığı, farklı substratlar yanında farklı hücre içi yerleşimi ile belirlenir. Hücre içi yerleşimleri büyük oranda A kinaz çapa proteinleri (AKAP) tarafından sağlanmakta olup bu proteinin özgün motifi amfifatik heliks olan PKA düzenleyici alt birimlere yüksek bağlanma gösterir [124, 125].

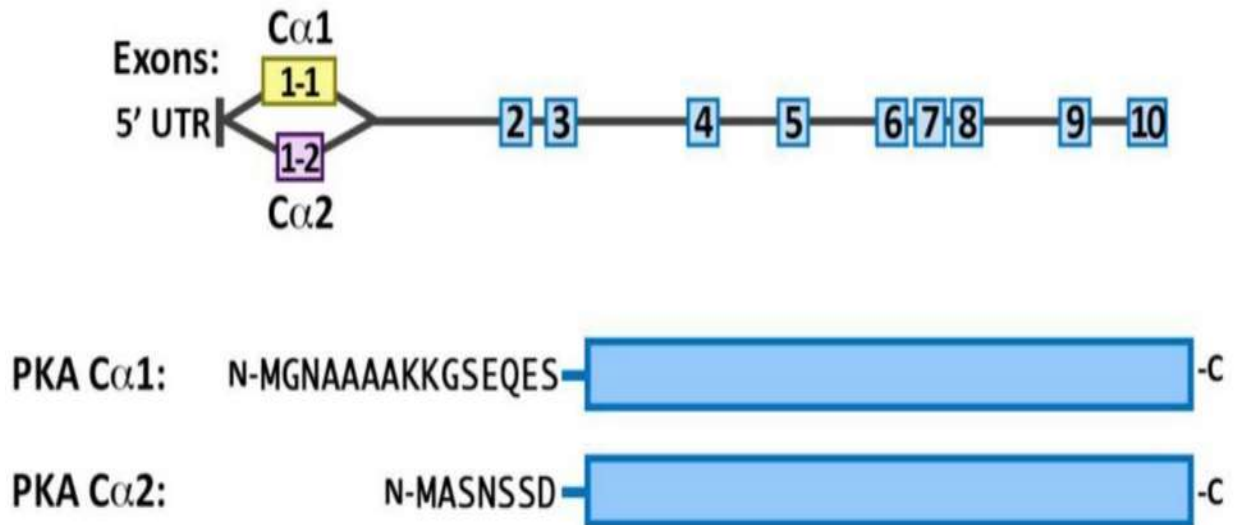
Şekil 10. PKA holoenzimin farklı düzenleyici ve katalitik alt birimleri



İnsanda 19. Kromozom p13.1 bölgesine yerleşik PRKACA geni PKA katalitik alt birimi alfa izoformunu ($C\alpha$) kodlar [126]. PRKACA geni 10 ekzon içermekte olup 351 amino asitlik bir protein kodlar [127]. Alternatif kırılmaya bağlı olarak insanda 3 yazılım ürünü tanımlanmıştır; $C\alpha 1$, $C\alpha 2$ ($C\alpha s$) ve $C\alpha 3$ (sırası ile NP_002721.1; NP_997401.1; NP_001291278.1) [63, 128, 129]. $C\alpha 1$ insan somatik hücrelerinde yaygın olarak görülmekte iken $C\alpha 2$ esas olarak sperm hücrelerinde ifade edilir [128, 129].

PKA katalitik alt birimi çoğu dokuda en sık $C\alpha$ olup ikinci sıklıktaki katalitik alt ünite, ilgili geni 16p12.2'ye yerleşik PRKACB olan $C\beta$ 'dir [131]. Daha nadir olan $C\gamma$ testiste ifade edilmekte olup ilgili geni PRKACG 9q21.11'e yerleşiktir [132]. PRKACA ve PRKACB aynı uzunlukta olup %93 dizilim benzerliği ve tüm 9 intronda benzer yerleşim gösterir (Şekil 11 ve Şekil 12).

Şekil 11. PRKACA 5' ekzon farklı başlama kodonuna bağlı ilk 15 amino asitte farklılık gösteren $C\alpha 1$ ve $C\alpha 2$ [130].

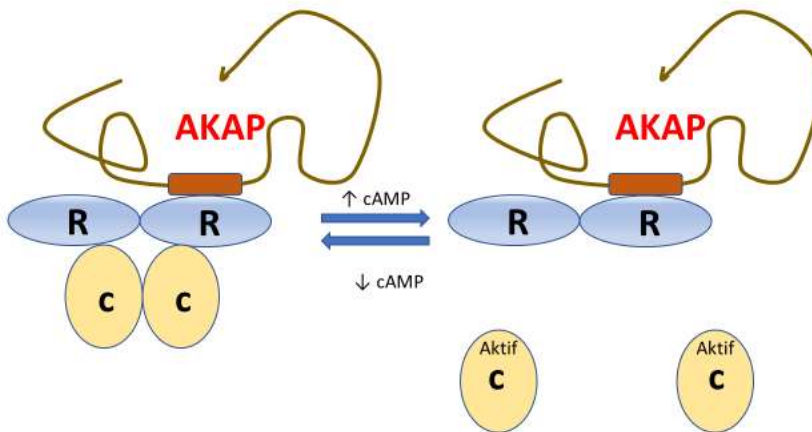


Şekil 12. Ca1 ve $\text{C}\beta 1$ alt birimlerindeki özgün imza amino asitlerindeki farklılık [127]



Temel olarak PKA holoenzim sisteminin şematik çalışma düzeni **Hata! Yer işareti başvurusu geçersiz.**'de gösterilmektedir. cAMP düzeylerindeki artış ile serbest kalan katalitik alt birimler protein fosforillenmesi ile farklı yollarda etkilerini gösterir.

Şekil 13. PKA holoenzimin şematik çalışması



Evrin boyunca korunmuş olması ve hücre içi yaygın protein fosforillenmesinde rol oynayan PKA'nın ve özellikle katalitik alt ünitesi olan PRKACA'nın bazı hastalık ve kanserler ile ilgisi olduğu gösterilmiştir. Cushing sendromuna neden olan adrenal kaynaklı adenom ve adrenokortikal tümörlerde PRKACA genine ait genetik değişiklikler gösterilmiştir [133, 134]. Meme kanserinde özellikle trastuzumab tedavisine dirençli olgularda PRKACA ifadesinde artış, fibrolamellar hepatoselüler karsinomda PRKACA ve DNAJB1 gen füzyonu tanımlanmıştır [135, 136].

Prostat kanseri ve PKA etkinliğine ilişkin çalışmalar daha çok metastatik kanser kökenli hücre kültürü deneylerine dayanmaktadır. Özellikle, bu çalışmalarda en sık kullanılan hücre kültürü LNCaP olup prostat kanseri lenf nodu metastazından türetilmiş ve androjen duyarlı bir hücre kültürüdür [137]. Gerek LNCaP kültüründe ve gerek androjen duyarlı olmayan diğer bir hücre kültürü olan PC-3-M kültüründe cAMP artışı veya sürekli etkin PRKACA ifadesi kültür hücrelerinde nöron çıkıntılarının gelişmesi, mitotik etkinliğin durması, nörona özgü enolaz üretimi gibi nöroendokrin özelliklerin gelişmesine neden olmaktadır [138-140]. Tümördeki bu nöroendokrin özelliklerin ortaya çıkışının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Nöroendokrin özelliklerin görülmediği prostat kanseri hastalarında 14 yıllık sağ kalım %68 iken nöroendokrin özelliklerin görüldüğü olgularda anlamlı olarak azalan bu sağ kalım oranı %50 olarak gösterilmiştir [141]. Mitozun durduğu nöroendokrin değişim gösteren hücre odakların çevresindeki prostat kanseri dokusunda mitoz oranında artış gözlenmektedir. Ancak, nöroendokrin değişim oranı ve mitoz oranı arasında belirgin ilişki gösterilememiştir [142].

Prostat kanser hücre kültüründe PKA etkinliği, EGF/IGF-I sinyal yolları ve androjen reseptörleri ile ilişkili olup prostat kanserinin androjen duyarsız ve/veya metastatik hale geçişinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [143, 144].

LNCaP hücre kültüründe nöroendokrin değişimde C β 1, C β 3 ve C β 4 alt tip ifadelerinin arttığı C β 2 alt tip ifadesinin azaldığı gösterilmiştir [145]. Bu nedenle C β 2'nin hücre çoğalmasından ve C β 3/C β 4'nin hücre farklılaşmasından sorumlu olduğu öne sürülmüştür [145]. İleri histolojik derecedeki (ISUP \geq 4) prostat kanserinde PKA alt katalitik birim C β 2 ifadesinin belirgin azaldığı ve bu azalmanın hastalık sağ kalımı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [146].

2.6. STK11 (LKB1)

İlk tanımlanan ismi ile karaciğer kinaz 1 (LKB1) olan STK11 (Serin/Treonin Kinaz 11) geni yaklaşık 50 kDa olan bir serin/treonin kinaz kodlamaktadır. İlk kez, mukokutanöz pigmentasyon, selim veya habis gastrointestinal hamartomöz polipler ile karakterize ve diğer bazı neoplaziler ile ilişkilendirilmiş olan otozomal dominant kalıtım gösteren nadir kalıtsal bir hastalık olan Peutz-Jeghers sendromunda (PJS) tanımlanmıştır [147-150].

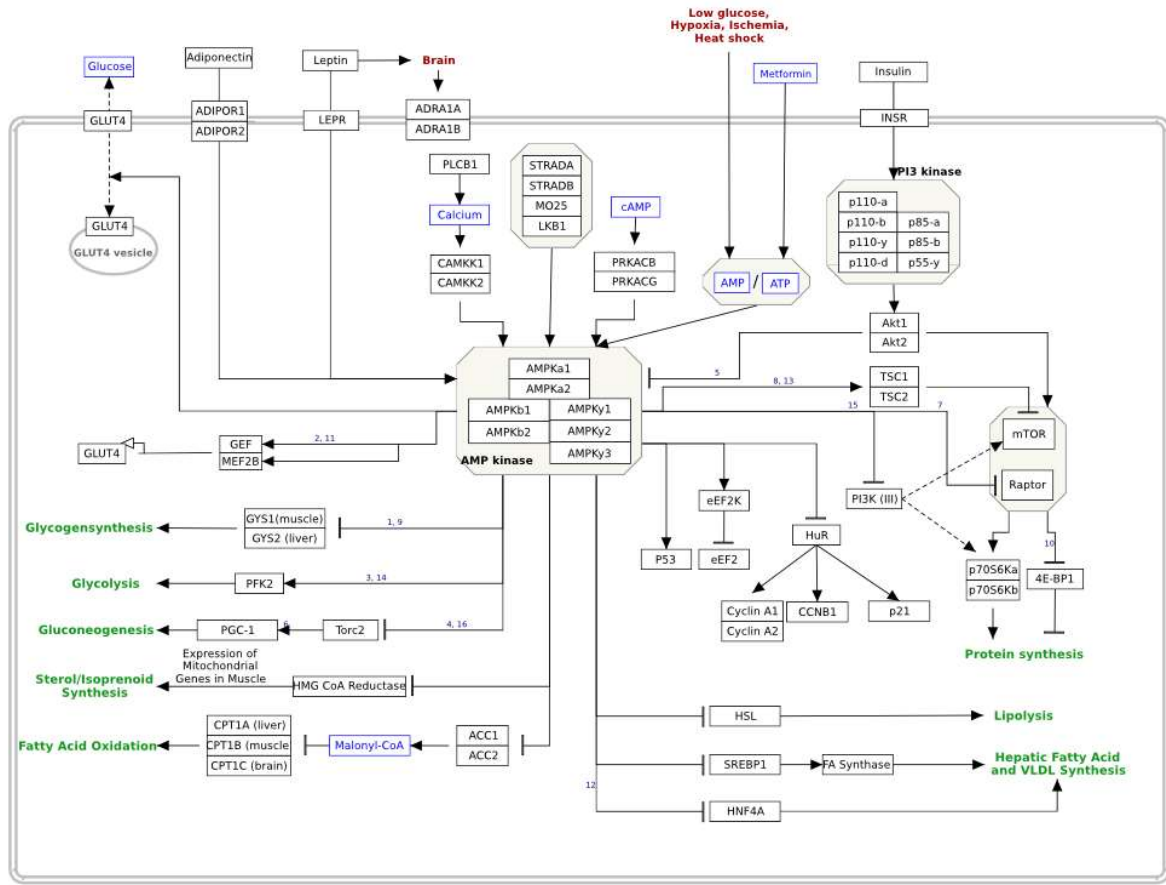
STK11 (Serin-treonin kinaz 11) geninin (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794>) kromozom içerisindeki yerleşimi 19. kromozomun kısa kolunun 13.3 bandı olup 13 ekzondan oluşmaktadır.

STK11 geni hücre metabolizması, polaritesi, hücre farklılaşması ve hücre çoğalması sürecinde merkezi düzenleyici olarak işlev görmektedir. Genin etkinliğini kaybetmesi hücrenin enerji stresi ile baş etmesini güçleştirerek alternatif kanser destekleyici metabolik düzenlemelere geçişe neden olur [151, 152]. STK11, embriyogenezde de oldukça önemli bir role sahiptir; farelerde her iki STK11 allelinin kaybı, embriyonik dönemde nöral tüp defekti, mezenşim hücre ölümü ve damar anomalilerinin eşlik ettiği in utero ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir [153]. STK11 genindeki eşey soylu mutasyonlar akciğer, meme, serviks, pankreas, testis ve baş boyun gibi kanserlerde de tanımlanmıştır [154-157]. İnsanda STK11 baskın olarak epitel hücrelerinde ve testisin seminifer tübüllerinde ifade edilmekte olup ifadesinin fetal dokularda daha da yüksek olduğu bildirilmiştir [158].

STK11 hücresel enerji tüketimi ve üretimi arasındaki dengeyi kontrol altında tutan AMP-bağımlı kinazın (AMPK) etkinliğini düzenler ve AMPK'yı etkinleştirmesi hücrede, protein sentezi dahil olmak üzere anabolik işlemlerin azalmasına neden olur. AMPK-aracılı protein sentezinin kontrolü, memelilerde, memeli rapamisin hedefi (mTOR) aracılığıyla gerçekleşmektedir. mTOR, TCS2 (tuberous sclerosis complex 2)'nin fosforillenmesi sonucunda işlevi azalan bir kinazdır [159]. İlginç olarak, bu yolakta etkin olan STK11 işlev kaybında metforminin etkili olabileceği düşünülmektedir. Pankreas kanserinde metforminin STK11 ilişkili Snail ubikuitinleşmesini etkinleştirerek metastazı azalttığı öne sürülmüştür [160].

STK11 geni işlev kaybının prostat kanserinde kötü prognostik etmen olduğu ve invazyon ve hücre çoğalmasında önemli olduğu gösterilmiştir [161, 162].

Şekil 14. STK11 ve enerji yolak ilişki şeması



STK11 akson farklılaşması gibi hücre polaritesinin sağlanmasında PKA ve p90RSK gibi kinazlar tarafından fosforillenmeye ve psödokinaz Stradalfa ile etkileşime girmeye gerek duymaktadır [163, 164]. Yerel LKB1/STRAD birikimi ve PKA-bağımlı STK11 fosforillenmesi akson gelişimi için başlama sinyali oluşturur [165].

2.7. In silico analiz (Yolak Analizi)

Her ne kadar çoklu gen dizilerinin aynı anda çalışılması mümkün olsa da esas olarak yüksek çıktılı deneyler sonrasında veriler tek başına biyolojik sonuç oluşturmaz. Genler birbirleri ile etkileşime girerek çalıştıklarından çoklu verilerin biyolojik süreç, yolak ve ağlar içerisinde birbirleri ile etkilerinin saptanması için yazılım desteği gerekmektedir. Halen esas olarak DNA, RNA dizilerinin karşılaştırılması ile yeni bir dizinin yerinin araştırılması, türler arası korunmuş dizilerin saptanması vs. için yapılan araştırmalar bu kapsamda yer almaktadır.

Gelecek için, genetik yapının işlevsel bütünlüğü ve işlevsel alt birimlerinin daha kolay çözümlenebilmesi için daha detaylı ve derin yolak ve ağ yapılarının yazılımsal olarak çözümlenmesini mümkün kılan programların geliştirilmesi önemli bir hedefdir [166].

Günümüzde, araştırılan hastalığın mekanizması, özgün bir hastalığın gen ve ilişkili olduğu protein yapılarının aydınlatılması, ilaç olası hedeflerinin belirlenmesi gibi amaçlar için literatürde tanımlanmış bilgiler ile işlevsel değerlendirme yapan programlar henüz geliştirilme aşamasındadır. Bu amaçla hazırlanmış olan mevcut programlardan bazıları aşağıda Tablo 4’de listelenmiştir.

Tablo 4. Yolak analiz programları

GeneGo/MetaCore	www.genego.com
Ingenuity Pathway Analysis	www.ingenuity.com
Pathway Studio	https://mammalcedfx.pathwaystudio.com/
GenMAPP	www.genmapp.com
WikiPathways	www.wikipathways.org
cPath	cbio.mskcc.org/cpath
PANTHER	www.pantherdb.org
DAVID	david.abcc.ncifcrf.gov/
ToppGeneSuite	toppgene.cchmc.org/
Pathway Painter	pathway.painter.gsa-online.de/
WebGestalt	bioinfo.vanderbilt.edu/webgestalt/

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma Materyali

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay almıştır (Sayı : 83045809.604.01.02-161870 Tarih: 04/05/2016). Çalışmada kullanılan selim prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve bunların normal prostat dokuları Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD'ndan temin edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı yazılı onam vererek kabul eden erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 60 selim prostat büyümesi olan ve 60 lokalize prostat kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların operasyonlarında elde edilen prostat dokularından patolojik değerlendirilmesi sonrasında selim prostat hiperplazisi dokusu, prostat kanser dokusu ve ilgili hastanın normal olan prostat dokuları toplandı. Dokulardan elde edildikleri dönemde RNA elde edilerek, cDNA'ya çevrilmiş ve cDNA'lar bir sonraki aşamaya kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Doku alımından sonra yapılan bütün işlem basamakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda aşağıda belirtilen gereçler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Gereçler:

- -20°C Derin Dondurucu (İndensit, TÜRKİYE)
- -80°C Derin Dondurucu (Sanyo, JAPONYA)
- Distile Su Cihazı (Nüve, TÜRKİYE)
- Etüv (Hybaid, İNGİLTERE)
- Hassas Terazı (Shimadzu, JAPONYA)
- Bullet Blender Storm. Homojenizatör (Avarill Park. NY, ABD)
- Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD)
- Otomatik Pipetler (Eppendorf , ABD)
- Otoklav (Hirayama, JAPONYA)
- Vorteks (Velp Scientifica, ABD)
- Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich, ALMANYA)
- Applied Bio Systems 9700 Termal Döngü Cihazı (PCR) (ABI, SİNGAPUR)
- LightCycler 480-II Gerçek Zamanlı PZR Cihazı (Roche, ALMANYA)

3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler**3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler****PureLink™ RNA Mini Kit (Ambion, USA)**

- Parçalama Tamponu
- Yıkama Tamponu I
- Yıkama Tamponu II
- RNaz içermeyen su
- Spin Kartuşu
- Toplama Tüpü
- Geri Kazanım Tüpleri

3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo scientific, LİTVANYA)

- Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X
- Dietil pirokarbonatlı (DEPC) su
- Random Primer
- Deoksiniükleotid Karışımı (dNTP) (10 mM)
- RNA Engelleyici (20 U/μl)
- Ters Transkriptaz Enzimi (200 U/μl)

cDNA sentezinde kullanılan tampon ve çözeltiler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. cDNA sentezinde kullanılan tampon ve çözeltiler.

Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X	
Tris-HCl (pH:8,3)	250 mM
KCl	250 mM
MgCl ₂	20 mM
DTT	50 mM

3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR

LightCycler 480 SolGent™ 2X Real-Time PCR Smart Mix(SolGent™, GÜNEY KORE)

- 2X SolGent™ 2X Real- Time PCR Smart Mix Tepkime Karışımı
- Su

Dizyan Edilmiş STK11 ve PRKACA Gen Primerleri

- 20 μM Primer Karışımı

LightCycler 480 Multiwell Plate, White (Roche, ALMANYA)

3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR’da Kullanılan Primer Dizileri

Gerçek zamanlı PZR’da kullanılan hedef ve kontrol genlerinin primer dizileri

Tablo 6’da gösterilmiş olup tasarlandıktan sonra ticari olarak sentezlenmiştir.

Tablo 6. Hedef ve kontrol genlerinin primer dizileri

Primerler		Dizi
STK11	İleri	5'- AACCGGCCAAGAGGTTCT -3'
	Geri	5'- GATGGGCACTGGTGCTTC-3'
PRKACA	İleri	5'- CGAGCAGGAGAGCGTGAAAGAA -3'
	Geri	5'- CATGGCATAGTGGTTCCCGGTC-3'
G6PDH	İleri	5'-ATGCCTTCCATCAGTCGGATACA-3'
	Geri	5'-ATAGCCCACGATGAAGGTGTTTTTC-3'

3.2. Yöntem

3.2.1. Dokudan RNA Eldesi

STK11 ve PRKACA genlerinin prostat hiperplazisi, tümör ve ilişkili normal dokularındaki ifadelerinin gerçek zamanlı PZR yöntemi ile kıyaslanabilmesi için, toplamda 60 selim prostat hiperplazisi dokusu ve aynı hastaların normal prostat dokuları ile 60 prostat kanseri dokusu ve buna komşu normal dokular kullanıldı. Dokuların hepsi ameliyat sonrası patolojik değerlendirilmesi neticesinde alınmış dokulardır. Elde edilen dokulardan “PureLink™ RNA Mini Kit (Ambion, USA)” kullanılarak toplam RNA elde edildi. RNA eldesi yönteminin akış şeması Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Taze dokudan RNA Eldesi

30-50 mg doku + 500µl parçalama tamponu + 5µl β-merkaptotanol

Homojenleştirme

26000 x g 5" oda ısısı

Üst sıvı + %70 soğuk etanol.

12000 x g 15" oda ısısı

700 µl yıkama tamponu 1

12000 x g 15" oda ısısı

500 µl yıkama tamponu 2

12000 x g 15" oda ısısı

100µl RNAzsız dH₂O 1" oda ısısı

12000 x g 2" oda ısısı

-80°C'de saklanmak üzere RNA'lar elde edilir

3.2.2. Spektrofotometrik Analiz

RNA'ların miktarı ve saflığı ND-1000 NanoDrop spektrofotometrede ölçüldü. RNA örneklerinin 260nm /280nm oranlarından saflık değerleri ~2 olan örnekler ile çalışmaya devam edildi.

3.2.3. cDNA Eldesi

RNA miktarı ve saflığına uygun olarak cDNA derişimleri 300 ng/ μ l olacak şekilde ayarlandı. RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo scientific, LİTHUANİA) kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. cDNA tepkime karışımı ve koşulları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları

cDNA Sentez Tepkime İçeriği	İlk Derişim	Son Derişim
Random Hexamer Primer (0.2 μ g / μ l)	100 μ M	5 μ M
Dietilpirokarbonat ile muamele edilmiş su	12 μ l' ye tamamlandı.	
Kalıp RNA (300 ng/ μ l)		
Elde edilen 12 μ l' lik karışım 80°C ' de 3 dakika inkübe edildi.		
Ters Transkriptaz tepkime tamponu	5X	1X
Deoksinükleotid Karışımı (dNTP)	10 mM	1 mM
RNA engelleyici	20 U / μ l	1 U / μ l
Ters Transkriptaz	200 U / μ l	10 U / μ l
37°C' de 90 dakika inkübe edildi.		
94°C' de 2 dakika inkübe edildi.		

Elde edilen cDNA'lar kısa süreli saklama için -20°C'de, uzun süreli saklama için -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.4. STK11 VE PRKACA Genlerinin İfade Analizleri

Çalışmada kullanılan prostat (hiperplazi, kanser ve normal) dokularındaki STK11 ve PRKACA gen ifadeleri, gerçek zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi ile analiz edildi. Bu yöntem, floresan işaretli boyalar kullanılması ile eş zamanlı olarak DNA sentezlenmesi ve miktarının tespit edilerek izlenmesine dayanmaktadır. Floresan sinyali analiz sırasında PZR ürünü ile doğru orantılı olarak artıp sonuçlar sentez esnasında elde edilmektedir. Light Cycler 480-II cihazında yapılan bu çalışma, Light Cycler Software kullanılarak analiz edildi. PZR

deneyi için floresan boya içeren PowerUP™ SYBR® Green Master Mix tepkime karışımı ve normalize etmek için *G6PD* geni kullanıldı. Negatif kontrol olarak ise cDNA örneği bulunmayan ancak ileri-geri primer, nükleaz içermeyen su ve PowerUP™ SYBR® Green Master Mix içeren karışım kullanıldı. Tepkime, Light Cycler 480 Multiwell Plate içerisinde ve her bir doku örneği, hedef gen ve kontrol gen ayrı kuyularda çalışılarak gerçekleştirildi. Gerçek zamanlı PZR yönteminin içeriği ve koşulları Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. İfade analizi karışımının hazırlanması

	<i>STK11</i> geni			<i>PRKACA</i> geni			<i>G6PD</i> geni		
	İlk derişim	Hacim	Son derişim	İlk derişim	Hacim	Son derişim	İlk derişim	Hacim	Son derişim
SolGent™ 2X Real-Time PCR Smart Karışımı	2X	7,5 µl	1X	2X	7,5 µl	1X	2X	7,5 µl	1X
İleri Primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM
Geri Primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM
dH ₂ O	-	3,5 µl	-	-	3,5 µl	-	-	3,5 µl	-
cDNA		3 µl			3 µl			3 µl	
Toplam Hacim	15 µl			15 µl			15 µl		

Tablo 10. Gerçek Zamanlı PZR Tepkime Koşulları

Analiz modu	Döngü	Bölüm	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/s)	Hedef Sıcaklık	Süre	Ölçüm
Denatürasyon						
Yok	1	-	4.4 (°C/s)	95°C	15 dakika	Yok
Çoğalma						
Miktar ölçümü	38	Bozunma	4.4 (°C/s)	95°C	15 saniye	Yok
		Bağlanma	2.2 (°C/s)	62°C	30 saniye	Yok
		Uzama	4.4 (°C/s)	72°C	30 saniye	Tek
Soğuma						
Yok	1	-	2.2 (°C/s)	50°C	10 saniye	Yok
Melting curve						
	1	-	0.11 (°C/s)	95°C	-	-

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Selim prostat hiperplazisi ve prostat kanseri ile ilişkili normal prostat dokularındaki STK11 ve PRKACA genlerindeki ifade değişikliklerini saptamak için; göreceli mRNA miktarları $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak hesaplanmıştır [167]. Bunun için hedef genlere ve referans gene ait Ct değerlerinden yararlanılmıştır. Ct değerlerinden $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri aşağıda gösterilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = 2^{-[Çalışma dokusu (Hedef gen Ct'si-Referans gen Ct'si)-Normal doku (Hedef gen Ct'si-Referans gen Ct'si)]}$$

Literatürde tanımlandığı gibi denklem sonucunda elde edilen $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değeri 0,90 ile 1,10 aralığına göre değerlendirildi. Elde edilen değer 0,90'dan küçük ise ilgili gen ifadesinin normal dokudaki ifadesine göre azaldığı, 0,90 ile 1,10 arasında ise normal dokudaki ifadesine göre değişmediği, 1,10'den büyük ise ifadesinin normal dokudaki ifadesine göre artmış olduğu kabul edildi [167].

İstatistik analizleri IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmış olup istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlanmıştır

4. BULGULAR

Deneyisel çalışmaya başlamadan önce prostat patogenezinde etkili yolak ve genleri belirlemek için Pathway Studio analiz programını kullandık. Prostat kanseri için yapılan gen ilişki analizi Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Pathway Studio analiz ile prostat kanserinde ilişkili gen grupları

Yolak p-değeri Jaccard benzerliği	
Apoptoz 3,84E-74 0,087845	SIAH2;E2F1;TNFAIP8;APP;FASLG;MAPT;TP63;IFNG;KRT8;HMGB1;CXCR4;CASP8;CASP7;MAPK1;DDIT3;FAS;TF;TNFSF15;CDK1;EP300;IL17A;TNF;AKT1;NLRP1;NCF1;UNC5B;CDK11A;EGLN3;PAK1;TLR2;MAPK3;RPS6KB1;CDKN2A;TP53;NFKB1;SHH;TWIST1;LGALS1;BCL2L1;BID;TP73;CXCR2;FOXO3;PRKDC;DYRK2;GJA1;BMX;SATB1;NAIP;PAK2;STK11;BAK1;CTNNB1;ADAM17;FGF2;XAF1;r_Atg5;EPB41L3;BCL2;FHIT;BCL2L11;PDCD1;DSG2;CHEK2;TNFRSF1B;ALOX15B;JAK2;AHR;FOXO1;ERCC2;HCAR2;MAPK14;PTEN;HMOX1;GADD45A;BAX;STK4;DAPK3;AXIN1;SGPL1;EPHA2;HIP1;GPER;PYCARD;CASP9;ABL1;NTN1;RFK;OCLN;S100A9;TNFRSF10A;MAL;DAPK1;TNFRSF11B;EAF2;MAP3K1;CASP10;MAP3K7;PTPN6;HINT1;TP53INP1;MAPK8;SIRT1;CDH1;ROCK1;MCL1;PPP1R13L;NR4A1;TNFSF10;TNFRSF10C;BIRC5;LMNB1;PLG;PML;PRKCE;TNFRSF10D;LMNA;PSME1;SFN;CADM1;PRKCD;HRAS;TRAF7;GSN;IL1A;EPHA7;RAF1;BCL2A1;RBM5;YWHAH;PTK2;BIRC6;DLC1;CASP3;MX1;PRKD1;PEG10;NFKBIA;NGFR;GLI2;OSM;MAGED1;AKT2;RABEP1;BNIP3;PTK2B;TCHP;TNFSF14;IGFBP3;BUB1B;BRCA1;NDUFA13;TGFB1;CD14;CSE1L;SIX1;PEA15;VIM;GAPDH;STEAP3;TNFRSF12A;RAD21;SGK1;SFRP2;FADD;CYCS;MLL;S100A8;CFLAR;TRPV2;FGFR3;LTA;XIAP;TGFB2;IL1B;CLPTM1L;NUPR1;CASR;DICER1;PHLDA3;CXCR3;PIM2;ID1;ATM;APC;YWHAZ;GPX1;DAB2IP;TNFSF12;TNFRSF21;ARG2;FGF8;MKNK2;CST3;SRA1;NGFRAP1;CDK5;PAK6;PDCD5;TNS4;PAWR;TIAF1;STAT1;BIRC3;SEMA3A;TP53AIP1;AIFM1;SLC5A8;MSH2;PARM1;KRT18;PDCD4;ERBB4;CARD14;FGFR2;PRKCB;CASP5;BTK;GRK5;DHCR24;RNF41;MAP2K4;ZBTB16;RHOB;DAXX;BIRC7;PIM3;PRUNE2;ECE1;MAPK7;WVVOX;IL24;PRKCA;MAP2K7;CSNK2A1;TSPO;NBN;PAK4;PKP1;TM6;PSMB6;HTATIP2;OGT;PIM1;BAG1
ATP bağlanma 6,78E-27 0,074656	PRKCZ;CHD5;LIG4;PLK1;CDK9;HSPA1L;DYRK2;MSH6;EPHB2;SIK3;ACLY;BMX;TOP2B;NAIP;PAK2;ICK;ABCC6;EPHB3;PBK;DDR2;ACSL4;PEBP1;ABL2;EPHA2;PIK3CD;MCM7;MAP3K1;MCM5;UBE2I;PRKCI;MCCC2;ABCC4;MYH11;P2RY2;MCM2;EPHA7;JAK1;GAK;PRKD1;CETN1;XRCC3;PIK3CG;RAD51B;PTK2B;PKN3;HK2;ATAD2;HELLS;XRCC2;WEE1;MSH3;PDPK1;NEK2;CHUK;CKB;IKBKE;NRBP1;RAD51C;ADCY10;CHD1;EPHA1;EPHB6;PFKFB2;EPHA10;ABCC1;P2RY1;OAS1;PRKD2;BTK;GRK5;RNASEL;FES;AGK;MYO1C;MAP2K7;PIK3C2B;HSPE1;EPHA6;EPHA5;LATS1;UBA7;MYO1A;PIK3CA;ABCG2;GSK3B;MAP2K1;RUNX1;TAP1;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;CFTR;FER;ACSL3;TRAP1;MAPK1;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;MYH9;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;NLRP1;MAPKAPK2;CDK11A;MTOR;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;TP53;IGF1R;IRAK4;ACACA;ATP12A;TRPM4;PRKDC;TRPV1;PDGFRB;IKBKB;ABCG1;BMPR1A;STK11;UBE2S;BMPR1B;UBE2C;AURKA;CDK2;EGFR;EPHA3;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFR;ERCC2;MAPK14;NLK;SPHK1;STK4;DAPK3;ERBB2;RUNX3;CDK4;UBE2N;ABL1;DDX5;RFK;ASS1;DAPK1;HSPA5;ILK;P2RX7;MTHFD1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;VCP;RUNX2;SPHK2;ABCA1;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;LATS2;MAK;KIT;MET;CDK6;PRKCE;RUVBL1;PRKCD;ACVR2A;PKM;RAF1;PTK2;TRPM7;CHD8;RPS6KA1;RET;FYN;HSPA1A;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PGK1;NME1;PKN1;MAP3K2;BUB1B;RPS6KA3;NDUFA13;TGFB1;GCK;PMS2;ABCB1;MKI67;KDR;ERBB3;CSF1R;ADRBK1;XRCC6;SGK1;PRKD3;PIK3CB;ABCA2;SGK3;AURKC;TAF1;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FKBP4;FLT1;CDC6;DICER1;ACTA2;PIM2;ATM;GNE;NOD2;MAPK4;MKNK2;NPR1;CDK5;PAK6;MERTK;MLH1;CHKA;PTK6;MAPK9;SMARCA4;HYOU1;MSH2;EPHB4;TEK;TOP2A;ERBB4;MYO6;FGFR2;PRKCB;MAP2K4;PIM3;AGAP2;MAPK7;P

	RKCA;CSNK2A1;PMS1;ENTPD2;RECQL4;PAK4;HSPD1;BRIP1;RAD51;ENPP1;PIM1;AXL;FGFR1;HSPA8;PTK7
Sitoplazma 7,4E-138 0,137167	WASF3;GPT;TTR;PRKCZ;NQO1;RAP1A;DLEC1;SULT1E1;SENP1;SKP2;PARK7;GHRHR;CTH;LIG4;MMP14;WNT5A;FOXO4;HDAC4;CASP7;SOD3;PLK1;SCRIB;MAD2L1;SET;TYR;REG3A;RARB;TACC1;NCF1;SPRY2;FHL2;FKBP5;PPP2CB;ANXA1;PLA2G7;TGFB3;TGFB3;RELA;SSTR1;LGALS1;CDK9;ANXA3;AKR1B1;VAV3;UCHL1;SRD5A3;ARRB2;SIK3;ACLY;BMX;PER2;NAIP;CYBA;UXT;GSTM1;WNT11;RAC3;AFAP1;PIN1;IGFBP6;MTRR;ADA;SSTR2;NEDD4L;VIPR1;ODC1;KAT5;SERPINB2;KLF6;UPRT;FHIT;SSTR3;IL18;LPXN;ACSL4;SFRP4;PEBP1;CRY2;NES;ITGB4;HTR1B;CACNA1C;ABL2;PER3;TCF3;CCDC88A;HIP1;TPM2;PYCARD;CBX5;PELP1;ACTN4;PIK3CD;NTN1;S100A9;ANXA2;RBL2;STARD3;MAP3K1;NPAS2;SLC9A1;ALDH7A1;NPM1;HINT1;GSTA2;EGR3;CRY1;UBE2I;PRKCI;ENO1;REG4;TP53INP1;RNF31;DDC;MC1R;SHQ1;SLC18A2;UBE3A;PPP1R13L;SRD5A2;HOOK3;HSD17B11;CTTN;RASSF2;MYH11;CAMP;NUSAP1;COL1A1;ARHGDI;TAGLN;SPARC;S100A6;S100A11;PDE4D;BCL2A1;JAK1;WNT2;MME;TRIM13;MX1;PRKD1;PEG10;NFKBIA;NGFR;ANXA5;AKR1C2;WDR77;UBIAD1;XRCC3;PIK3CG;PTK2B;TRIM24;PKN3;IL16;STAT6;RREB1;PGM1;GSTP1;GJB2;WISP2;LPAR1;DACH1;PEA15;CARM1;AQP3;KPNA2;LILRB2;RNF14;OAT;RPSA;WEE1;SFRP2;PDZD2;PDPK1;NKX25;AFP;NEK2;ALDH1A3;ANP32A;USP7;TRPV2;CHUK;CKB;JUP;TRIM36;IKBKE;TRIM68;TCTN1;RAD51C;BNC1;KCNMA1;ADCY10;URI1;YWHAZ;FOXP2;PKD1;ZEB2;MAEA;TLN1;CTNND1;ADAM10;HDGF;CBL;PFKFB2;ABCC1;GSTT1;GLS;NAT2;FOXP1;DAG1;TYMS;PTMA;ETS1;VASH1;PARM1;CDC37;NAT1;PODXL;DMBT1;OAS1;DPYD;APOD;AMFR;VCL;TROAP;PRKD2;BTK;ALOX15;GRK5;RNASEL;CHI3L1;CPEB4;DAXX;LTA4H;PRUNE2;ATRN;MYO1C;EEF1A1;MAP2K7;HSPE1;MLST8;RFWD2;RBM3;CDH3;KLK6;FILIP1L;GSTA1;MT2A;SORBS1;TPM1;HPN;PSMB6;LATS1;PAM16;FDPS;OGT;TRPC1;USP9Y;SKA1;CIRBP;PTTG1;GSK3B;E2F1;MAP2K1;EIF3D;BMP4;NAMPT;APP;MAPT;RASGRP3;SMAD2;TP63;IRS2;IL13;ESR1;FOXP3;CALCA;CFTR;HES1;FER;ITGB1;HMGB1;CXCR4;CASP8;NOX1;DIAPH3;MAPK1;GEMIN4;STAB2;DDIT3;MLXIPL;BDNF;FAS;CHEK1;NOS2;CDK1;SMAD3;CCL2;AGT;CAMKK2;TLR4;EDN1;EP300;HDAC1;MYD88;FGFR4;AKT1;SPAG8;MAPKAPK2;SMAD4;NOTCH1;NR3C1;GLI1;MTOR;EGLN3;TGFB1;FBXW7;INS;TLR2;HIF1A;PTPN11;LEP;MAPK3;RELB;NUCB2;RPS6KB1;KISS1;HDAC2;MDM2;CDKN2A;TP53;GHRL;AR;NOS3;PARP1;NFKB1;XPC;ACACA;HSF1;SREBF1;WT1;NEDD9;IFI16;BCL2L1;BID;TP73;BCL3;PAX6;ATG4C;HNRNPA2B1;FOXO3;CDH13;GJA1;GHR;SNAI2;CTSB;F3;PDGFRB;POMC;PTGS1;SNAI1;IKBKB;EPAS1;STK11;PTGS2;ESR2;CTNNB1;HSF2;NFATC1;IL1RN;SIRT3;MYC;PGR;ADAM17;CCNA2;HNRNPA1;CCNE1;AURKA;TGFB2;FGF2;XAF1;CDK2;Atg5;BMP2;BCL2;EGFR;PARP9;DTX3L;BCL2L11;PPARG;PARP14;BRAF;ULK1;JAK2;FASN;AHR;SHC1;RHOA;FOXO1;SOD2;IL15;PDGFRA;RASSF1;PABPC1;MAPK14;PTEN;SPHK1;MT1X;GADD45A;ADM;BAX;PRDX2;STK4;ERBB2;TNFSF11;INPP4B;VEGFA;SOCS1;GPER;SLC2A1;CTSK;RUNX3;CDK4;KDM3A;BGLAP;BRCA2;CASP9;CYP19A1;ABL1;GJB1;RFX;XPO1;FOXA2;EIF4EBP1;HSPA5;TARBP2;ILK;CD44;LIN28B;CXADR;ID2;RAC1;SH3GLB2;P2RX7;TERT;MAP3K7;NTRK1;LYN;GAS6;FOS;TWIST2;PTPN6;DNMT3B;TSC2;ARNT;SOCS2;HDAC6;IGF2R;DMTN;RUNX2;NFE2L2;TIMP3;AGTR1;MAPK8;SIRT1;CDH1;ROCK1;PARD3;PLA2G4A;CTBP1;ANO1;SRC;MED15;LMTK2;STAT5A;MCL1;AURKB;CCL5;STAT3;NR4A1;MUC1;HDAC3;LATS2;BIRC5;HEY1;PML;MAK;KIT;MEX3D;CDKN1A;MET;CCND1;DNMT1;MTR;CDK6;PRKCE;EIF2C2;LMNA;UPP1;SFN;LHCGR;T;IGF2BP2;AMH;DPYSL3;PRKCD;HRAS;ACVR2A;MAP1LC3B;HSPB1;GSN;CPNE3;RAF1;STAT5B;LGALS3;SERPINB5;CX3CL1;PTK2;ADRB2;SULT2A1;DLC1;CASP3;TLR9;BTRC;IDH1;SP1;CCR2;PTGFR;NCOR1;FGF1;PLCG1;ALB;SRY;MECP2;IRS1;FYN;LIF;HSPA1A;SPP1;AKT3;BECN1;PITX2;AKT2;SLIT2;FLT4;TLR3;BNIP3;NME1;TNFSF14;SOCS3;APEX1;NRG1;BMP6;SFRP1;BRCA1;RPS6KA3;PTHLH;CAV1;SIRT2;SDC1;ARRB1;GCK;CYLD;CRIP1;MKI67;KDR;SIX1;RAPGEF3;SND1;SRD5A1;HSD11B1;PHB;CYP27B1;VIM;GAPDH;PIK3R1;ARNTL;ALDH1A1;CTNNA1;ADRBK1;XRCC6;SGK1;FADD;SCARB1;RARA;NCOA1;MEN1;PIK3CB;BCAR1;ERG;ENO2;EZR;GSR;AURKC;CTCF;S100A8;CDKN1B;CFLAR;ENG;POU5F1;FGFR3;BMPR2;XIAP;FST;TGFB2;FGA;FKBP4;

	<p>FLT1;NCOA2;ATF2;EIF4E;CDC6;CASR;FH;ALOX12;HSD17B1;DICER1;CCR5;PHLDA3;ACTA2;CXCR3;FLCN;ID1;SOX2;ATM;SPAG9;RGN;APC;TSGA10;INHA;NCOA3;HIC1;PTOV1;SLC2A2;MIF;F13A1;MC2R;CRYAB;GPX1;CXCR7;FBLN5;AKR1C3;EZH2;KHDRBS1;NOD2;PCNA;DUSP10;KANK1;CLOCK;ELK1;CST3;CDC25C;PRDX3;CYP1A1;LPIN1;CDK5;CCND2;CCND3;MERTK;TRIM29;TFF1;ZEB1;AGER;HDAC5;MMP2;BMI1;CENPF;CD40;HPGD;PAWR;PDE4B;OPRM1;MMP1;STAT1;SOD1;BIRC3;LRP2;CHKA;MTDH;INO80B;MAPK9;DLG5;TGFB1I1;AIFM1;TSC22D1;SMAD7;GAD1;SULT2B1;PXN;TXN;WNT16;REL;FLNA;PDE11A;SLCO1B3;KRT18;COMT;PTRF;RPRM;APOE;PER1;TEK;LZTS1;CDC25B;PDCD4;CCNB1;ERBB4;CCNA1;CSNK2B;CD34;FGFR2;PRKCB;TSPY1;FOXM1;TACC2;CALR;DHCR24;CDKN1C;FKBP1A;MAP2K4;KCNH2;CDH11;SLC9A3R1;ARG1;ALOX5;MAPK7;POLB;CCNG2;WVVOX;ALDH1A2;RGS2;CREBBP;MDK;PRKCA;SERPINB1;WISP1;EGR1;SPRY1;LTF;NT5E;LRP1;IGF2BP3;PBX1;CDC25A;ERCC1;BMP10;TALDO1;PTPN13;HYAL1;AQP1;STMN1;CYP3A4;SOX4;DNM2;HSPD1;EEF2;RAD51;HTATIP2;RPTOR;PIM1;SSTR5;REST;FGFR1;TRAF6;CBS;FGF9;PTGES;HSPA8;BAG1;TNFAIP8;MT1G;COPS4;USP2;NEU2;LASP1;TPPA;TPT1;NMBR;CADM2;KDM5C;DYRK2;ST3GAL2;PAK2;ICK;MTAP;UAP1;EPB41L3;KIAA1524;RGS17;CEP55;ALOX15B;S100A7;ZNF259;ZKSCAN3;GSTO1;SLC30A7;PTP4A2;PA2G4;MAZ;TPBG;EIF3H;ITGA7;GAK;CETN1;AMACR;BIN1;RACGAP1;PACSIN2;GSTM3;ANXA11;PRDX4;NRBP1;FLNC;CHD1;RASGRF2;NGFRAP1;GNMT;GDI1;SEC14L2;SKIL;ARVCF;CEP57;GSTM2;CAND1;CARD14;SYNPO2;CCNDBP1;SART1;FES;EHBP1;SCRN1;PPP1CB;MYO1A;HEXIM1;SIAH2;LRPPRC;HMMR;SSTR4;PTGES2;CAV2;ADAM8;KRT8;WDR19;SOX7;LIMK2;HEPACAM;RPS6KA2;MTSS1;AXIN2;MTA1;SUMO3;KDM4A;CSNK1A1;ZKSCAN4;TXNRD2;MYH9;IRAK1;DVL2;HPRT1;CDK11A;PAK1;ZFP36;TDRD1;SETDB1;LIMK1;CAPN2;TMPRSS2;BARD1;IRAK4;SPOCK1;TNIP1;SLA;PLCE1;KRT5;HSPB2;PDLIM5;PPM1A;GLO1;MT1F;SLC7A5;MAP3K8;B2M;FZD4;FRS2;LIN28A;ERCC2;NEDD4;ELK4;NLK;DAPK3;AXIN1;SPRY4;FAM110A;NDRG3;UBE2N;ASS1;DAPK1;YY1AP1;HDAC9;TXNRD1;MTHFD1;SEPT9;ELF1;VCP;TFG;GOLPH3;ID4;CRABP2;CAPG;HGFAC;MAP2K5;LDHB;GRASP;AKAP12;USP15;NDRG1;PFN1;PSME1;MICAL2;RUVBL1;TSG101;PKM;MAGEA11;YWHAH;REPS2;WHSC1;BIRC6;RCHY1;TRPM7;SMYD3;KEAP1;ALDH3A1;SYNJ2;RPS6KA1;FABP5;GLI2;SH3PXD2A;ADAM9;MAGED1;ITIH4;ID3;TNK2;RABEP1;YBX1;PKN1;TCHP;WWP1;MAP3K2;SGTA;MAD1L1;RABGEF1;ASAP1;TUBB3;CAPN1;BUB1B;NDUFA13;CYGB;LGALS8;PRDX6;CSE1L;MCPH1;SCIN;PRKD3;CTNND2;TPD52;HNRNPK;OPHN1;DRG1;CA1;ELF3;SLC30A4;PRDX1;TRIM25;S100P;PBOV1;LST1;RNF126;GNE;SMOX;FOLH1;DAB2IP;BTG3;KPK1;MAPK4;TNFRSF21;MKNK2;SRA1;MT3;FERMT2;YAP1;PAK6;CD63;PDCD5;TNS4;KLK13;CDKN3;PTPRR;NDRG2;BRD4;TNS1;PTK6;ALKBH3;ZFXH3;EEF1A2;SARDH;KPNA7;LYPLA1;APOL3;LCP1;MED28;LRRC26;OTUB1;MYO6;HSPB8;APOBEC3B;PREX1;RASSF10;SNCG;BIRC7;PIM3;AGAP2;PINX1;ARL4C;MID1;ARHGDI;RECQL4;PAK4;TTLL5;LIMA1;USP4;QKI;BRIP1;RRM2;RAD9A;RB1CC1;KCTD11;PPA1;MSI2;FGD1;NASP</p>
<p>Sitozol 4,02E-96 0,125198</p>	<p>GPT;PRKCZ;NQO1;RAP1A;SULT1E1;SKP2;PARK7;CTH;FOXO4;HDAC4;CASP7;NEU2;SOD3;PLK1;MAD2L1;SET;TPPA;NCF1;SPRY2;PPP2CB;SIPA1;RELA;AKR1B1;VAV3;UCHL1;ARRB2;ACLY;BMX;TOP2B;PAK2;ICK;MSR1;MTAP;GSTM1;UAP1;RAC3;MTRR;ADA;NEDD4L;ODC1;KAT5;SERPINE2;FHIT;IL18;PPIA;ALOX15B;S100A7;ABL2;CCDC88A;TPM2;PYCARD;ACTN4;PIK3CD;RICTOR;S100A9;MCM7;MAP3K1;CASP10;NPAS2;ACP5;ALDH7A1;NPM1;GSTA2;DUSP3;PRKCI;MCCC2;ENO1;TP53INP1;CD151;RNF31;DDC;SHQ1;UBE3A;GSTO1;MYH11;CAMP;ARHGDI;S100A6;PDE4D;JAK1;NUF2;A2M;STAG1;MX1;EIF3H;PRKD1;EEF1G;NFKBIA;NGFR;WDR77;PIK3CG;NOTCH4;RPS2;PTK2B;TRIM24;ALAD;RACGAP1;STAT6;HK2;PGM1;GSTP1;APOA2;CARM1;KPNA2;RPSA;THY1;MTHFR;PDPK1;NUDT10;PACSIN2;ANXA7;NEK2;STEAP2;ALDH1A3;GSTM3;USP7;CHUK;CKB;JUP;IKBKE;AMD1;FLNC;ADCY10;YWHAZ;RPL31;RASGRF2;GFPT1;TLN1;CTNND1;NGFRAP1;CBL;PFKFB2;GNMT;GDI1;GSTT1;ADRA1D;GLS;NAT2;TYMS;SEC14L2;CEP57;GSTM2;CDC37;NAT1;OAS1;DPYD;VCL;BTK;ALOX15;SART1;RNF41;RNASEL;PAM;DAXX;LTA4H;FES;MYO1C;EEF1A1;MAP2K7;PIK3C2B;MLST8;RFWD2;GSTA1;PPP1CB;MT2A;SORBS1;TPM1;PSMB6;LATS1;FDPS;OGT;UBA7;SKA1;PIK3CA;PTTG1;SIAH2;GSK3B;MAP2K1;EIF3D;NAMPT;TAP1;APP;MAPT;SMAD2;TP63;PTGES2;CAV2;NTRK2;IRS2;LIMK2;RPS6KA2;JUN;FER;CASP8;CAT;DIAPH3;MAPK1;GEMIN4;MLXIPL;FAS;CSNK1A1;CHEK1;NOS2;CDK1;SMAD3;MYH9;PPARGC1A;PSIP1;IRAK1;DVL2;HDAC1;MYD88;AKT1;NLRP1;MAPKAPK2;SMAD4;NOTCH1;NR3C1;HPRT1;GLI1;MTOR;EGLN3;PAK1;HIF1A;PTPN11;ZFP36;MAPK3;RELB;NUCB2;LIMK1;SOS1;RPS6KB1;MDM2;CDKN2A;TP53;NOS3;NFKB1;IRAK4;ACACA;SREBF</p>

	<p>1;IFI16;BCL2L1;BID;PLCE1;TP73;KRT5;ATG4C;HSPB2;FOXO3;PRKDC;TRPV1;GJA1;RHEB;PDLIM5;RAB3B;IKBKB;EPAS1;TCEB1;STK11;BAK1;CTNNB1;NFATC1;PPM1A;PGR;UBE2C;CCNE1;AURKA;FGF2;XAF1;CDK2;BCL2;PARP9;BCL2L11;SLC7A5;PPARG;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;FASN;AHR;SHC1;RHOA;INSR;FOXO1;NEDD4;PABPC1;MAPK14;PTEN;HMOX1;NRP1;SPHK1;XRCC4;BAX;PRDX2;STK4;AXIN1;INPP4B;SOCS1;CDK4;UBE2N;CASP9;CYP19A1;ABL1;RFK;XPO1;ASS1;OCLN;EIF4EBP1;TARBP2;ILK;ID2;RAC1;RPS4Y1;TXNRD1;MTHFD1;GSK3A;MAP3K7;LYN;FOS;PTPN6;TSC2;SOCS2;HDAC6;DMTN;VCP;NFE2L2;SPHK2;NRD1;GOLPH3;MAPK8;ANPEP;ROCK1;CRABP2;PARD3;PLA2G4A;RALBP1;CTBP1;SRC;MAP2K5;STAT5A;MCL1;LDHB;AURKB;STAT3;LATS2;MYL9;BIRC5;PML;CTGF;NDRG1;CDKN1A;CCND1;MTR;CDK6;PRKCE;EIF2C2;LMNA;PSME1;UPP1;SFN;IGF2BP2;DPYSL3;PDE5A;PRKCD;HRAS;PKM;PTPN1;HSPB1;GSN;IL1A;CPNE3;RAF1;NOTCH3;STAT5B;AZIN1;YWHAH;PTK2;SULT2A1;ALOX5AP;DLC1;CASP3;BTRC;IDH1;CCR2;FGF1;CLU;ALDH3A1;PLCG1;SYNJ2;RPS6KA1;MECP2;IRS1;FYN;TIAM1;HSPA1A;MAGED1;AKT3;AKT2;PGK1;NME1;WWP1;MAP3K2;SOCS3;MAD1L1;SFRP1;BUB1B;RPS6KA3;CAV1;TACSTD2;ARRB1;GCK;CYLD;PRDX6;VIM;VDR;GAPDH;PIK3R1;ALDH1A1;CTNNA1;ADRBK1;RAD21;XRCC6;SGK1;FADD;CYCS;MEN1;PIK3CB;BCAR1;ENO2;EZR;OPHN1;GSR;S100A8;CDKN1B;CFLAR;POU5F1;RPL19;PGM3;ADRBK2;XIAP;TGFB2;CA1;FKBP4;IL1B;PRDX1;EIF4E;CDC6;TRIM25;TCF7L2;ALOX12;HSD17B1;RHOC;DICER1;NUDT11;ACTA2;SOX2;SPAG9;GNE;SMOX;APC;SLC2A2;CRYAB;GPX1;RPL37;AKR1C3;ADCYAP1;NOD2;RBP4;CLOCK;RPL7A;HMGA1;CDC25C;LPIN1;CDK5;FERMT2;CCND2;YAP1;AGER;HDAC5;CENPF;HPGD;PPP2R2A;PDE4B;NDRG2;STAT1;SOD1;BIRC3;CHKA;MAPK9;AIFM1;SMAD7;SULT2B1;TXN;REL;FLNA;PDE11A;KPNA7;COMT;PTRF;LZTS1;LYPLA1;CDC25B;LCP1;CAPN10;PDCD4;CCNB1;ERBB4;CCNA1;STAG2;CSNK2B;MYO6;PRKCB;CALR;PREX1;DHCR24;FKBP1A;MAP2K4;ZBTB16;RASSF10;CALD1;RHOB;AGAP2;ARG1;ALOX5;MAPK7;WVVOX;ALDH1A2;RGS2;PRKCA;ARHGDI;CSNK2A1;SPRY1;ANO7;IGF2BP3;CDC25A;TALDO1;STMN1;DNM2;HSPD1;RRM2;EEF2;RB1CC1;RPTOR;PPA1;REST;FGFR1;TRAF6;CBS;HSPA8;FGD1;BAG1</p>
<p>Hücre Polaritesi 7,99E-05 0,004047</p>	<p>GSK3B;PRKCZ;IGF1R;SHH;STK11;LMNA;PTK2;WNT7A;WEE1</p>
<p>insulin reseptör sinyal yolağı 5,83E-26 0,026464</p>	<p>PIK3CA;MAP2K1;PRKCZ;NAMPT;IRS2;FOXO4;MAPK1;CDK1;FGFR4;AKT1;MTOR;IGF2;INS;PTPN11;MAPK3;SOS1;RPS6KB1;IGF1R;SREBF1;FOXO3;FGF23;KRAS;RHEB;STK11;PPM1A;NRAS;FGF2;SHC1;FRS2;INSR;FOXO1;EIF4EBP1;GSK3A;TSC2;FGF10;FGF7;SMARCC1;HRAS;PTPN1;FGF19;RAF1;TLR9;FGF1;IRS1;AKT2;PIK3R1;PDPK1;PIK3CB;BCAR1;FGFR3;EIF4E;KL;FGF8;FGF6;FGFR2;IGFBP1;MLST8;SORBS1;RPTOR;FGFR1;FGF9</p>
<p>Kinaz etkinliği 2,31E-48 0,069079</p>	<p>PIK3CA;GSK3B;MAP2K1;PRKCZ;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;SKP2;FER;MAPK1;PLK1;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;MTOR;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;CDK9;PRKDC;DYRK2;EPHB2;SIK3;PLAU;BMX;PDGFRB;PAK2;IKBKB;ICK;BMPR1A;STK11;EPHB3;BMPR1B;PBK;CCNE1;AURKA;CDK2;EGFR;EPA3;DDR2;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFRA;ABL2;MAPK14;NLK;SPHK1;STK4;DAPK3;ERBB2;EPA2;CDK4;PIK3CD;ABL1;RFK;DAPK1;ILK;MAP3K1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;PRKCI;SPHK2;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;LATS2;AKAP12;MAK;KIT;CDKN1A;MET;CCND1;CDK6;PRKCE;PRKCD;ACVR2A;PKM;EPA7;RAF1;JAK1;PTK2;TRPM7;GAK;PRKD1;FLT3LG;RPS6KA1;RET;FYN;PIK3CG;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PTK2B;NME1;PKN1;PKN3;MAP3K2;HK2;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;GCK;KDR;ERBB3;PIK3R1;CSF1R;ADRBK1;SGK1;WEE1;PRKD3;PDPK1;PACSIN2;PIK3CB;NEK2;SGK3;AURKC;CDKN1B;TAF1;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CHUK;CKB;IKBKE;PIM2;ATM;GNE;MAPK4;MKNK2;EPA1;CDK5;PAK6;MERTK;PFKFB2;EPA10;CHKA;PTK6;MAPK9;EPHB4;TEK;CCNB1;ERBB4;CSNK2B;FGFR2;PRKCB;PRKD2;BTK;GRK5;CDKN1C;MAP2K4;PIM3;FES;MAPK7;AGK;AKAP4;PRKCA;MAP2K7;PIK3C2B;CSNK2A1;EPA6;PAK4;EPA5;LATS1;PIM1;AXL;FGFR1;PLAUR;PTK7</p>

Hücre zari
6,54E-12
0,085482

MAOA;PCSK6;PRKCZ;RAP1A;PCDH11X;RECK;IL25;ELOVL7;GHRHR;KLRK1;MMP14;TBXA2R;SCRIB;TYR;CLDN3;NCF1;SPRY2;FKBP5;SIPA1;ANXA1;HSD17B7;HSD17B8;TGFB3;AGPAT9;LFNG;SSTR1;TSPAN13;ANXA3;UCHL1;IL13RA2;STEAP1;EPHB2;SRD5A3;ARRB2;PLAU;ADOR A1;CYBA;VEGFB;PTGER1;ABCC6;MSR1;PTGER3;RAC3;NRAS;CYP3A5;ZDHHC14;ADA;SSTR2;VIPR1;CYP27A1;SERPINE2;SSTR3;LPXN;PTP4A3;DDR2;ACSL4;TNFRSF1B;ITGB4;HTR1B;CAC NA1C;SLC1A5;CYP1A2;EPHA2;CCDC88A;HIP1;SLC22A3;SERPINA5;S100A9;CMTM5;ANXA2;STARD3;CD68;MAP3K1;GRM1;SLC9A1;HTR2C;PECAM1;PRKCI;TRPM8;ABCC4;CD151;MC1 R;IL15RA;SLC18A2;SRD5A2;STEAP4;PIK3IP1;P2RY2;DARC;HSD3B2;S100A6;PDE4D;TLR6;A QP5;JAK1;F2RL3;MME;UGT1A1;TRIM13;GAS1;LRP6;PRKD1;FLT3LG;CALCR;NGFR;CEACAM 1;UBIAD1;DSG4;ITGA4;PIK3CG;NOTCH4;BDKRB2;PTK2B;LAPTM4B;CREB3L4;ACPP;KCNA3;GJB2;LPAR1;UGT2B7;AQP3;LILRB2;PVRL2;EFNB2;RPSA;THY1;PDPK1;TMEM79;FIGF;OR51E 1;TRPV2;FDFT1;ALCAM;CLPTM1L;CNTN3;RAMP1;JUP;TCTN1;KCNMA1;BCHE;VTCN1;ADCY 10;MMP16;NTSR1;CYP4B1;PKD1;NRG4;MAEA;TLN1;CTNND1;ADAM10;CYP2B6;EPHA1;EP HB6;CYP2D6;CBL;EPHA10;CD276;ADORA3;ABCC1;AGRN;ADRA1D;DAG1;TYMS;P2RY1;SLC 5A8;CANT1;PARM1;PODXL;DMBT1;EPHX1;COX2;AMFR;VCL;PRKD2;BTK;ALOX15;GRK5;MC AM;SLC7A7;PAM;ATRN;MYO1C;NCEH1;PCDH8;COX3;VIPR2;EPHA6;CDH3;FILIP1L;SORBS1;HPN;CD82;CACNA1D;EPHA5;SDF2;IL11RA;OGT;TRPC1;KCNK9;EFNA1;VKORC1;GSK3B;IL6R;BTNL2;APP;FASLG;MAPT;NTRK2;ESR1;DPP4;CFTR;FER;ITGB1;CXCR4;NOX1;CD4;GPAA1;ST AB2;IL4R;B3GNT2;CTLA4;TRPC6;FAS;TFRC;TLR4;ADAM15;TMPRSS6;TNF;FGFR4;AKT1;SPA G8;UCP2;NOTCH1;JAG1;NR3C1;MTOR;TLR2;ITGA2;PTPN11;NUCB2;RPS6KB1;TMPRSS4;IG F1R;NOS3;SHH;SREBF1;EDNRA;BCL2L1;BID;HAVCR2;CXCR2;TRPM4;CD274;FOXO3;CDH13;KRAS;CSF1;TRPV1;GJA1;GHR;SEMA4D;F3;PDGFRB;PTGS1;IKKB;ABCG1;BMPR1A;STK11;P TGS2;BAK1;CTNNB1;SIRT3;BMPR1B;ADAM17;SEMA3F;CCR7;SEMA3E;PGF;BCL2;EGFR;BCL 2L11;PDCD1;CD38;BRAF;ULK1;JAK2;PTCH1;RHOA;INSR;IL15;PDGFRA;HCAR2;HMOX1;NRP 1;SEC14L1;CNR1;SCN9A;BAX;ERBB2;DIRC2;SGPL1;LPL;TNFSF11;VEGFA;SEMA3B;CYP1B1;C D80;GPER;SLC2A1;CDK4;CYP19A1;GJB1;OCLN;TNFRSF10A;ILK;CD44;CXADR;TRPM2;RAC1;CXCR1;P2RX7;MAP3K7;NTRK1;LYN;FOS;PTPN6;TSC2;GPR110;IGF2R;DMTN;AGTR1;F2R;SP HK2;ABCA1;CDH2;CDH1;ANPEP;ROCK1;PARD3;EGF;HTR1A;ANO1;SRC;LMTK2;MCL1;TNFS F10;MUC1;SLC39A3;PML;KIT;MET;CCND1;LEPR;PRKCE;ACE;TNFRSF11A;SCN5A;LHCGR;F1 1R;CCR1;PLA2G2A;CADM1;PRKCD;HRAS;ACVR2A;MAP1LC3B;PTPN1;TRPV6;CYP17A1;RAF 1;NOTCH3;PDGFA;FSHR;CX3CL1;PTK2;ADRB2;NCAM1;CLEC14A;DLC1;VEGFC;TLR9;XPR1;C CR2;HFE;PTGFR;ADRB3;OLR1;FECH;RET;FYN;IL17RC;TMEM30A;AKT3;BECN1;AKT2;SLIT2;F LT4;TLR3;BNIP3;ROBO2;HSD17B12;NME1;ST6GALNAC2;TNFSF14;NRG1;TGFA;GNRHR;CA V1;TGFB1;SDC1;ARRB1;CD14;CYLD;ABCB1;CYP2E1;KDR;RAPGEF3;PLXNA2;ERBB3;SRD5A 1;HSD11B1;PHB;CYP27B1;PIK3R1;TNFRSF12A;HSD17B2;CSF1R;ICAM1;CTNNA1;ADRBK1;P RLR;SCARA3;SLC5A5;XRCC6;PCDH10;SGK1;IL6ST;SCARB1;AGTR2;L1CAM;ENO2;EZR;AZGP1 ;S100A8;ENG;FGFR3;ADRBK2;LTA;BMPR2;EPCAM;TGFB2;IL17RA;FKBP4;FLT1;CX3CR1;AT F2;CASR;ALOX12;RHOC;CCR5;PHLDA3;CXCR3;CD9;NOX4;HMGCR;UGT2B17;KL;APC;TSGA1 0;CYP11A1;HSD3B1;PTOV1;SLC2A2;PTGER4;MC2R;RRAD;CXCR7;SLC5A1;RASL11A;TNFSF1 2;CAMK2N1;SELE;GRPR;GPR34;ACHE;KHDRBS1;HLAA;NPR1;CYP1A1;ADIPOR2;LPIN1;ADIP OR1;CDK5;CCND2;CCND3;MERTK;AGER;MMP2;CD40;CYP7B1;CTSS;OPRM1;ITGAV;SCD;LR P2;SEMA3A;FCGR1A;THBD;MTDH;RND3;AIFM1;COX5A;SLCO1B3;EPHB4;COMT;PTRF;RPR M;TEK;LZTS1;CHGA;CCNB1;ERBB4;GHSR;CD34;FGFR2;EDNRB;PRKCB;ST6GALNAC1;ITGA6; DHCR24;FKBP1A;CLDN1;KCNH2;CACNA1G;RHOB;IL1R1;SLCO1A2;UGT2B15;CDH11;TLR1;S CG3;SLC9A3R1;HPSE;ECE1;ALOX5;ADAM12;F2RL1;CYSLTR1;PTGER2;RGS2;PRKCA;RXFP1;H CRTR1;SPRY1;NT5E;LRP1;TSPO;ENTPD2;ICOS;MGAT5;EPOR;AQP1;CD24;STMN1;TNFSF13B ;DNM2;BSG;ITGAX;ENPP1;GOLM1;SSTR5;GLIPR1;AXL;FGFR1;PTGES;TRPA1;DIO3;MGAT4C ;PLAUR;ITLN1;OSCP1;NMBR;CADM2;SIGIRR;UNC5B;SLC30A5;ST3GAL2;PAK2;EPHB3;NRCA M;EPB41L3;ORAI3;DSG2;KIAA1524;RGS17;ALOX15B;TLR10;CDON;SLC39A4;SLC30A7;MGA T1;PTP4A2;EPHA7;TPBG;ITGA7;CLPTM1;TMEFF2;STEAP3;PACSIN2;STEAP2;IGSF8;NRBP1;C OL23A1;FLNC;NEU3;EN2;LTB4R2;RASGRF2;FES;EHBP1;AGK;SLC39A1;LRIG1;CMTM3;ABCG 2;LRPPRC;SSTR4;TAP1;PMEPA1;PTGES2;CAV2;ADAM8;PTPRG;HEPACAM;ADAM7;ACSL3;T RAP1;TNFSF15;PDGFD;IRAK1;CXCR6;CXCL16;DVL2;PAK1;CAPN2;TMPRSS2;PLCE1;GCNT1;A TP12A;RHEB;PDLIM5;RAB3B;CD97;PPM1A;FXD4;CA9;GNA13;SLC7A5;EPHA3;SLCO1B1;L GR4;FZD4;FRS2;MST1R;NEDD4;HS3ST2;PLXNB1;AXIN1;CD164;GNA12;SPRY4;PTPRK;SPINT 1;TAPBP;MAL;PRSS8;SLC31A1;LCT;GOLPH3;S1PR5;CSF2RA;RALBP1;PAG1;MAP2K5;GRASP;

	<p>LMNB1;NDRG1;STX6;RUVBL1;TSG101;SDC2;IL17RD;ITGB8;BIRC6;SCARB2;ALOX5AP;TRPM7;PCDHGC3;SYNJ2;GLI2;PI16;ADAM9;LTC4S;MAGED1;TUSC3;TNK2;PKN1;TCHP;WWP1;COX1;ASAP1;CAPN1;NDUFA13;TACSTD2;GPR68;SLC39A6;QSOX1;SLC30A1;PSCA;PRKD3;SLC45A3;FADS1;ABCA2;CYP3A43;SLC30A4;SLCO2B1;FOLH1;DSC2;ATP6;SLC16A3;DAB2IP;SLC43A1;SLC16A4;MS4A8;TNFRSF21;RPL7A;ATP1B1;LPCAT1;RNF144A;CLDN4;FERMT2;CD63;PTPRR;MRC2;PTK6;CDCP1;FUT8;LCP1;MED28;LRRC26;MYO6;CLCA2;ST14;PREX1;RAB21;GPC6A;OR51E2;LPCAT2;ARL4C;KLRG2;EMP1;ANO7;ITGA9;ORAI1;TMBIM6;SEL1L;PCDH17;PTK7</p>
<p>Metal ion bağlanma 3,87E-20 0,084287</p>	<p>PRKCZ;ENPP2;TET1;CHD5;LIG4;RNF20;MMP14;RXRB;USP2;HDAC4;SOD3;LASP1;TYR;HMGCL;RARB;FHL2;PPP2CB;KMT2C;KDM5C;LFNG;MTF1;VAV3;ERCC5;STEAP1;SIK3;ACLY;USP39;BMX;TOP2B;NAIP;KLF10;CYBA;ICK;CYP3A5;ZDHHC14;ADA;KAT5;CYP27A1;KLF6;LPXN;DSG2;ADAMTS1;ALOX15B;CACNA1C;ABL2;CYP1A2;PPM1D;YY1;ENDOG;LOX;ZNF259;ACTN4;S100A9;MAP3K1;ACP5;EGR3;ZNF132;PRKCI;COL1A2;RNF31;S100A4;ZKSCAN3;MGAT1;MYCBP2;STEAP4;COL1A1;SPARC;S100A6;MCM2;S100A11;PDE4D;RBM5;MME;TRIM13;MAZ;ITGA7;PRKD1;CETN1;PEG10;FEN1;KLK4;DSG4;ITGA4;JAZF1;KDM5D;TRIM24;ALAD;RACGAP1;RREB1;PGM1;STEAP3;RNF14;WEE1;NUDT10;AFP;NEK2;STEAP2;POLM;KDM5B;TRIM36;TRIM68;MDM4;BNC1;KCNMA1;COL11A2;ADCY10;MMP16;FOXP2;CYP4B1;PRDM2;ZEB2;BAZ2A;ACAT1;ADAM10;CYP2B6;NGFRAP1;CYP2D6;CBL;KDM4B;FOXP1;ZNF250;CTCF;TRPS1;CANT1;OAS1;COX2;DPYD;AMFR;KLK3;TSHZ3;PRKD2;BTK;ALOX15;RNF41;RNASEL;PAM;LTAA4H;PRUNE2;NR2F6;MAP2K7;ELAC2;RFWD2;CDH3;PPP1CB;CACNA1D;LATS1;FDPS;SIAH2;PPARA;KDM4C;APP;RASGRP3;SMAD2;TP63;GATA2;ADAM8;GH1;ESR1;LIMK2;FOXP3;ITGB1;NOX1;CAT;MTA1;KDM4A;TF;NOS2;ZKSCAN4;SMAD3;NR1H4;CPA4;EP300;ADAM15;SMA4D;NOTCH1;UHRF1;NR3C1;HPRT1;GLI1;MPO;EGLN3;DROSHA;ITGA2;ZFP36;TDRD1;NUCB2;LIMK1;CAPN2;KDM4D;MDM2;TP53;AR;NOS3;PARP1;BARD1;SHH;ACACA;WT1;TP73;ATP12A;PDLIM4;CDH13;RHEB;BCL6;SNAI2;PDLIM5;PTGS1;SNAI1;BMPR1A;STK11;PTGS2;ESR2;BAK1;PPM1A;SIRT3;BMPR1B;PGR;GLO1;ZBTB7A;ADAM17;NR2F2;XAF1;CDK2;CA9;DTX3L;GNA13;PPARG;CHEK2;MMP3;BRAF;MAP3K8;LIN28A;SOD2;KDM6B;RASSF1;ERCC2;ESRRA;HMOX1;NRP1;NLK;MT1X;IDH2;STK4;ARSB;GNA12;CYP1B1;KDM3A;CYP19A1;ABL1;RFK;LIN28B;HDAC9;ZNF366;PCGF2;TERT;MAP3K7;GAS6;DNMT3B;HDAC6;TSHZ2;TIMP3;OVOL1;NRD1;CDH2;SIRT1;CDH1;ANPEP;ROCK1;PLA2G4A;MAP2K5;MMP13;AURKB;NR4A1;CRP;TNFSF10;LATS2;MYL9;BIRC5;PML;KIT;MEX3D;CDKN1A;DNMT1;MTR;PRKCE;EIF2C2;ACE;TNFSF11A;MICAL2;PDE5A;PRKCD;ACVR2A;PKM;TRAF7;GSN;CYP17A1;RAF1;MMP9;IL17RD;ZFX;KAT8;REPS2;WHSC1;RCHY1;TRPM7;SMYD3;ESRRG;IDH1;SP1;PLCG1;ALB;FECH;GLI2;PPARD;FYN;KLF5;MLPH;ADAM9;TNK2;NME1;COX1;MAP3K2;APEX1;SUZ12;RABGEF1;IGFBP3;ASAP1;CAPN1;BRCA1;ANGPT2;SIRT2;TGFB1;KLF4;CYGB;CYLD;RXRA;CYP2E1;CRIP1;CYP27B1;VDR;PRLR;RARA;SIRT6;OVOL2;PRKD3;MLL;MAN2C1;ENO2;TGM4;CYP3A43;CTCF;S100A8;PGM3;PON1;BMPR2;XIAP;TGFB2;CA1;ATF2;NR1I2;TRIM25;ALOX12;KLK1;DICER1;NUDT11;MMP7;KLF8;PIAS1;MGMT;RNF126;GNE;RGN;FOLH1;CYP11A1;HIC1;F13A1;HSPG2;CRYAB;DSC2;RPL37;SPON2;ARG2;MB;MKNK2;LPCAT1;FTO;RNF144A;CYP1A1;MT3;TIMP2;TRIM29;ZEB1;HDAC5;MMP2;CYP7B1;PDE4B;MMP1;ITGAV;CREB5;SOD1;THRB;BIRC3;LRP2;TNS1;RSF1;INO80B;TGFB11;ALKBH3;SMAD7;ZFHX3;PXN;COX5A;SPARCL1;PDE11A;COMT;LCP1;TIMP1;ESRRB;TOP2A;CSNK2B;PRKCB;ITGA6;APOBEC3B;CALR;ZBTB16;BIRC7;CDH11;AGAP2;ARG1;ECE1;ALOX5;ADAM12;POLB;LPCAT2;CREBBP;PRKCA;MID1;RXFP1;EGR1;CYP2C19;LTF;NR2C2;NT5E;LRP1;ITGA9;RECQL4;LIMA1;NR2C1;USP4;CIZ1;BRIP1;RRM2;CYP24A1;ITGAX;ZNF217;ENPP1;PPA1;REST;TRAF6;CBS;MMP11;SULF2;FGD1;MGAT4C</p>
<p>Negatif hücre proliferasyon düzenleyici 9,26E-81 0,075472</p>	<p>RB1;PTTG1;SOX9;MAP2K1;BMP4;SSTR4;CTBP2;DLEC1;SMAD2;CAV2;IFNG;SOX7;FOXP3;RPS6KA2;JUN;CTH;ITGB1;AXIN2;FOXO4;HDAC4;SMAD3;AGT;IGF1;HDAC1;TNF;RARB;SMAD4;SPRY2;NOTCH1;IFNB1;IGFBP7;TGFB1;TLR2;CEBPA;TGFB3;KISS1;SSTR1;CDKN2A;TP53;NOS3;HSF1;WT1;IL6;PAX6;CDH13;GJA1;BCL6;ADORA1;KLF10;STK11;PTGS2;ESR2;BAK1;IL8;CTNNB1;IGFBP6;SSTR2;TGFB2;FGF2;BMP2;BCL2;SERPINE2;SSTR3;PPARG;SFRP4;ALOX15B;ADAMTS1;JAK2;PTCH1;SOD2;PTEN;HMOX1;PPM1D;ADM;BAX;STK4;CD164;CUL4A;PTPRK;GPER;NKX31;NPM1;NTRK1;LYN;TWIST2;PTPN6;TSC2;F2R;FGF10;TP53INP1;CTBP1;STAT3;PLG;PML;CDKN1A;CDK6;SFN;PLA2G2A;HRAS;TSG101;S100A11;IL1A;RAF1;RBM5;DLC1;VEGFC;GNRH1;WDR77;BMP7;LIF;HSPA1A;OSM;BECN1;BDKRB2;SLIT2;PTK2B;TRIM24;NME1;LDOC1;IGFBP3;SFRP1;GNRHR;PTHLH;CAV1;KLF4;WISP2;RXRA;PHB;CYP27B1;VDR;CXCL1;SFR</p>

	<p>P2;SCIN;RARA;OVOL2;DPT;MEN1;MLL;INHBA;AZGP1;CDKN1B;FGFR3;TGFB2;MSX1;IL1B;SST;CDC6;CD9;NOX4;MDM4;PIM2;BCHE;APC;DAB2IP;BTG3;HMGA1;TIMP2;TFF1;ZEB1;PAWR;CDKN3;OPRM1;MXI1;DLG5;TGFB11;ETS1;ERBB4;CSNK2B;FGFR2;DHCR24;CDKN1C;RNF41;ZBTB16;SLC9A3R1;PINX1;BTG2;ALDH1A2;IL24;PRKCA;SPRY1;COL4A3;HYAL1;RARRES1;SOX4;BRIP1;SSTR5;REST;PTGES</p>
<p>Nükleotid bağlanma 4,44E-24 0,076338</p>	<p>PRKCZ;RAP1A;LIG4;PLK1;CDK9;HSPA1L;DYRK2;MSH6;EPHB2;SIK3;ACLY;BMX;TOP2B;NAIP;PAK2;ICK;ABCC6;EPHB3;RAC3;NRAS;PBK;FHIT;DDR2;ACSL4;PEBP1;CRY2;SRSF9;GSPT1;ABL2;EPA2;PIK3CD;MCM7;MAP3K1;HINT1;MCM5;CRY1;UBE2I;PRKCI;MCCC2;ABCC4;GNL3;MYH11;MCM2;EPA7;JAK1;RBM5;GAK;PRKD1;XRCC3;PIK3CG;RAD51B;PTK2B;PKN3;HK2;ATAD2;HELLS;DACH1;WEE1;MSH3;PDPK1;NEK2;CHUK;CKB;ARL11;IKBKE;RAD51C;ADCY10;CHD1;EPA1;HDGF;EPHB6;PFKFB2;EPA10;ABCC1;TYMS;SKIL;DPYD;AMFR;PRKD2;BTK;GRK5;RNASEL;CPEB4;FES;AGK;MYO1C;MAP2K7;PIK3C2B;RBM3;EPA6;EPA5;LATS1;MYO1A;CIRBP;PIK3CA;ABCG2;GSK3B;MAP2K1;TAP1;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;CFTR;FER;ACSL3;TRAP1;MAPK1;RBM1Y;CSNK1A1;RBM1Y;CHEK1;CDK1;MYH9;PPARGC1A;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;NLRP1;MAPKAPK2;HPRT1;MTOR;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;ACACA;ATP12A;TRPM4;HNRNPA2B1;PRKDC;KRAS;TRPV1;RHEB;PDGFRB;RAB3B;IKBKB;ABCG1;BMPR1A;STK11;UBE2S;BMPR1B;UBE2C;HNRNPA1;AURKA;CDK2;EGFR;GNA13;EPA3;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;RHOA;INSR;MST1R;PDGFRA;ERCC2;PABPC1;MAPK14;NLK;SPHK1;STK4;DAPK3;ERBB2;GNA12;CDK4;ABL1;DDX5;RFK;ASS1;DAPK1;HSPA5;ILK;RAC1;MTHFD1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;VCP;SPHK2;ABCA1;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;LATS2;MAK;KIT;MET;CDK6;PRKCE;RUVBL1;IGF2BP2;PDE5A;PRKCD;HRAS;ACVR2A;PKM;RAF1;PTK2;TRPM7;CHD8;SYNJ2;RPS6KA1;RET;FYN;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;NME1;PKN1;MAP3K2;TUBB3;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;GCK;ABCB1;KDR;RAPGEF3;ERBB3;CSF1R;ADRBK1;XRCC6;SGK1;PRKD3;PIK3CB;ABCA2;SGK3;AURKC;TAF1;DRG1;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CDC6;RHOC;DICER1;ACTA2;NOX4;PIM2;ATM;GNE;RRAD;RASL11A;NOD2;MAPK4;MKNK2;NPR1;CDK5;PAK6;MERTK;CHKA;PTK6;MAPK9;RND3;SMARCA4;EEF1A2;HYOU1;MSH2;EPHB4;TEK;TOP2A;ERBB4;MYO6;FGFR2;PRKCB;MAP2K4;RAB21;RHOB;PIM3;AGAP2;MAPK7;ARL4C;PRKCA;CSNK2A1;NT5E;IGF2BP3;ENTPD2;RECQL4;PAK4;DNM2;HSPD1;BRIP1;EEF2;RAD51;PIM1;AXL;FGFR1;MSI2;HSPA8</p>
<p>Çekirdek 5,72E-73 0,11573</p>	<p>PRKCZ;TET1;CHD5;SULT1E1;SEN1;SKP2;PARK7;CTH;LIG4;RXRB;FOXO4;HDAC4;CASP7;ATF3;ETV6;SOD3;PLK1;MAD2L1;SET;SETD7;RAR;TACC1;FHL2;FKBP5;PPP2CB;KMT2C;SIPA1;ANXA1;HMGN5;TGFB3;RELA;MTF1;TWIST1;LGALS1;CDK9;AKR1B1;UCHL1;MSH6;ARRB2;ACLY;TOP2B;SATB1;PER2;KLF10;UXT;SMARCE1;GADD45GIP1;PIN1;MTRR;PHF8;NEDD4L;VIPR1;KAT5;NEUROG1;HNF1B;KLF6;UPRT;FHIT;LPXN;SFRP4;PPIA;TNFRSF1B;CRY2;CACNA1C;SRSF9;PPM1D;YY1;PER3;TCF3;HOXA1;HIP1;LOX;PYCARD;ETS2;CBX5;PELP1;ACTN4;FLI1;S100A9;RBL2;MCM7;MSMB;NPAS2;GRM1;ALDH7A1;NPM1;HINT1;RFX6;NANOGP8;EGR3;MCM5;CRY1;UBE2I;PRKCI;ENO1;TP53INP1;IL15RA;SHQ1;GNL3;MYBL2;S100A4;UBE3A;PPP1R13L;RASSF2;NUSAP1;SMARCC1;NCOA4;ETV5;SPARC;S100A6;MCM2;S100A11;ETV4;JAK1;RBM5;HES5;MX1;PRKD1;PEG10;NFKBIA;NGFR;ANXA5;FEN1;WDR77;UBIAD1;XRCC3;NOTCH4;JAZF1;RAD51B;PTK2B;TRIM24;PKN3;CREB3L4;IL16;LDOC1;STAT6;RREB1;ATAD2;GSTP1;HELLS;DACH1;CARM1;KPNA2;RNF14;XRCC2;RPSA;WEE1;PDZD2;PDPK1;NKX2-5;NAB2;NEK2;ANP32A;USP7;CHUK;KDM5B;NUPR1;JUP;HOXB13;IKBKE;NFYA;TRIM68;MDM4;RAD51C;BNC1;URI1;YWHAZ;FOX2;PKD1;PRDM2;ZEB2;MAEA;HOXC8;CTNND1;ADAM10;HDGF;CBL;ABCC1;GSTT1;POU5F1B;FOX1;DAG1;ZNF250;CTCF;TYMS;SNURF;PTMA;TRPS1;ETS1;PARM1;OAS1;CCDC181;AMFR;TSHZ3;PRKD2;BTK;ALOX15;GRK5;HOXD3;CPEB4;MCAM;DAXX;LTA4H;PRUNE2;NR2F6;CBX3;MYO1C;EEF1A1;MAP2K7;RFWD2;RBM3;HOXC6;FILIP1L;GSTA1;MT2A;SORBS1;PSMB6;CACNA1D;OGG1;FDPS;OGT;CIRBP;RB1;PTTG1;SOX9;GSK3B;E2F1;MAP2K1;RUNX1;PPARA;NAMPT;FASLG;MAPT;SMAD2;TP63;GATA2;ESR1;FOXO3;CALCA;HES1;JUN;FER;HMGB1;CASP8;DIAPH3;SPOP;MAPK1;DDIT3;MLXIPL;RBM1Y;FAS;RBM1Y;CHEK1;NOS2;CDK1;SMAD3;NR1H4;PPARGC1A;CAMKK2;EP300;HDAC1;FGFR4;AKT1;SPAG8;MAPKAPK2;SMAD4;NOTCH1;NR3C1;GLI1;MPO;MTOR;BHLHE40;EGLN3;TGFB1;FBXW7;INS;HIF1A;ITGA2;PTPN11;CEBPA;MAPK3;RELB;NUCB2;RPS6KB1;HDAC2;MDM</p>

2;CDKN2A;TP53;AR;NOS3;PARP1;NFKB1;SHH;XPC;HSF1;SREBF1;WT1;NEDD9;IFI16;BCL2L1;TP73;BCL3;PAX6;HNRNPA2B1;FOXO3;PRKDC;GHR;BCL6;SNAI2;PDGFRB;PTGS1;SNAI1;IKBKB;EPAS1;STK11;PTGS2;ESR2;JUNB;CTNNB1;HSF2;NFATC1;IL1RN;MYC;PGR;CCNA2;HNRNPA1;CCNE1;NR2F2;AURKA;FGF2;XAF1;CDK2;BCL2;EGFR;PARP9;DTX3L;CD38;PPARG;PARP14;CHEK2;MMP3;BRAF;JAK2;AHR;SHC1;RHOA;INSR;FOXO1;IL15;PDGFRA;RASSF1;ESRRA;PABPC1;MAPK14;PTEN;HMOX1;SPHK1;GBX2;MT1X;GADD45A;BAX;STK4;ERBB2;SOCS1;GPER;RUNX3;CDK4;KDM3A;FOXA1;BRCA2;CASP9;ABL1;XPO1;FOXA2;EIF4EBP1;HSPA5;TARBP2;NKX-1;CD44;LIN28B;CXADR;ID2;SH3GLB2;ZNF366;TERT;LYN;FOS;TWIST2;PTPN6;DNMT3B;TSC2;ARNT;HDAC6;GPR110;IGF2R;DMTN;RUNX2;NFE2L2;OVOL1;FGF10;EVX1;CREB1;MAPK8;SIRT1;HMGB3;PALB2;PLA2G4A;CTBP1;E2F3;SRC;MED15;STAT5A;MCL1;AURKB;STAT3;NR4A1;MUC1;HDAC3;LATS2;BIRC5;HEY1;PML;MAK;KIT;MEX3D;CDKN1A;CCND1;DNMT1;CDK6;PRKCE;EIF2C2;LMNA;CUL3;SFN;LHCGR;T;MYB;IGF2BP2;PRKCD;HRAS;HSPB1;RAF1;NOTCH3;STAT5B;LGALS3;ZFX;PTK2;ADRB2;DLC1;CASP3;ESRRG;BTRC;ETV1;SP1;PLAC8;ADRB3;NCOR1;FGF1;CREM;CLU;TLE3;SRY;MECP2;PPARD;IRS1;FYN;KLF5;HSPA1A;AKT3;BECN1;PITX2;AKT2;FLT4;BNIP3;NME1;APEX1;NRG1;IGFBP3;TGFA;HOXA13;BRCA1;RPS6KA3;ANGPT2;PTHLH;KLF4;NANOG;ARRB1;GCK;CDX2;RXRA;MKI67;KDR;SIX1;SND1;ERBB3;PHB;VDR;GAPDH;PIK3R1;ARNTL;TFAP2E;ALDH1A1;RAD21;SLC5A5;XRCC6;SGK1;RARA;NCOA1;SIRT6;CYCS;OVOL2;MEN1;MLL;PIK3CB;ERG;ASCL1;AURKC;CTCF;CDKN1B;ENG;POU5F1;TAF1;FGFR3;ADRBK2;XIAP;FST;ANG;MSX1;TFAP2C;FKBP4;FLT1;NCOA2;ATF2;NR1I2;USF2;CDC6;CASR;TCF7L2;RHOC;KLF1;KLF8;NOX4;FLCN;ID1;SOX2;PIAS1;ATM;MGMT;RGN;APC;TSGA10;m_Pbsn;NCOA3;HIC1;PTOV1;MIF;CRYAB;SPDEF;MYCL1;GPX1;RASL11A;SUMO2;AKR1C3;EZH2;ACHE;KHDRBS1;PCNA;DUSP10;KANK1;CLOCK;ELK1;HMGA1;CDC25C;FTO;MYCN;LPIN1;CDK5;DUSP1;TIMP2;CCND2;CCND3;ZEB1;HDAC5;MMP2;BMI1;CENPF;HPGD;PAWR;TIAF1;PDE4B;ITGAV;STAT1;SOD1;THRB;BIRC3;MLH1;MTDH;INO80B;MAPK9;TGFB1I1;AIFM1;TSC22D1;SMAD7;SULT2B1;SMARCA4;TXN;REL;MSH2;FLNA;PAX2;KRT18;TCF21;PTRF;GABPA;PER1;LZTS1;CDC25B;ESRRB;PDCD4;CCNB1;TOP2A;ERBB4;CCNA1;STAG2;CSNK2B;FGFR2;PRKCB;TSPY1;FOXM1;TACC2;CALR;DHCR24;CDKN1C;MAP2K4;ZBTB16;MED1;RHOB;IL1R1;SLC9A3R1;POU2F1;HPSE;ALOX5;MAPK7;ADAM12;POLB;CCNG2;WVVOX;ALDH1A2;RGS2;CREBBP;PRKCA;INTS6;EGR1;LTF;NR2C2;LRP1;IGF2BP3;PBX1;CDC25A;ERCC1;NBN;NCOR2;PTPN13;AQP1;NR2C1;SOX4;DNM2;RAD51;HTATIP2;PIM1;REST;FGFR1;TRAF6;CBS;SERPINA3;PTGES;HSPA8;BAG1;MT1G;RNF20;COPS4;USP2;MED12;TPT1;KDM5C;SLC30A5;ERCC5;DYRK2;USP39;PAK2;ICK;MTAP;UAP1;PRCC;RGS17;ALOX15B;S100A7;ZNF259;HMG20B;CDY1B;ZNF132;DUSP3;ZKSCAN3;MYCBP2;PA2G4;NUF2;MAZ;STAG1;KDM5D;BIN1;RACGAP1;MSH3;ANXA7;POLM;ANXA11;HOXB3;NRBP1;CHD1;EN2;BAZ2A;NGFRAP1;KDM4B;GNMT;SEC14L2;SKIL;ARVCF;CEP57;IRX4;CAND1;PKP3;SYNPO2;CCNDBP1;SART1;PIK3C2B;ELAC2;SCRN1;PPP1CB;PRRX2;HEXIM1;ABCG2;SIAH2;LRPPRC;RBL1;CTBP2;KDM4C;PTGES2;CAV2;KRT8;SOX7;LIMK2;RPS6KA2;AXIN2;MTA1;SUMO3;KDM4A;CSNK1A1;ZKSCAN4;MYH9;PSIP1;IRAK1;DVL2;NLRP1;UHRF1;CDK11A;DROSHA;PAK1;WDR5;ZFP36;SETDB1;LIMK1;CAPN2;KDM4D;KDM1A;BARD1;SNRPN;TNIP1;HSPB2;TCEB1;POU4F1;PPM1A;IGFALS;ZBTB7A;MT1F;IFRD1;LIN28A;KDM6B;ERCC2;NEDD4;ELK4;NLK;XRCC4;DAPK3;AXIN1;TCF7;UBE2N;DDX5;ASS1;SIM2;YY1AP1;HDAC9;C11orf30;EAF2;TXNRD1;PCGF2;FBL;PGC;ELF1;TSHZ2;VCP;ID4;CRABP2;CAPG;MAP2K5;PBX3;LMNB1;USP15;FGF11;NDRG1;PFN1;LCOR;MEIS1;RUVBL1;TSG101;PKM;CUL4B;MAGEA11;KAT8;WHSC1;RCHY1;ALOX5AP;SMYD3;KEAP1;SETD8;HES6;CHD8;RPS6KA1;GLI2;LTC4S;ID3;TNK2;ARID5B;YBX1;PKN1;WWP1;MAP3K2;DCAF6;SUZ12;MAD1L1;BUB1B;NDUFA13;TACSTD2;H2AFZ;PMS2;CSE1L;FOXF1;PRKD3;CTNND2;HNRNPK;FADS1;DRG1;ELF3;PRDX1;TRIM25;DLX1;S100P;PBOV1;RNF126;SMOX;FOLH1;KLP1;MAPK4;MKNK2;SRA1;MT3;FERMT2;YAP1;PAK6;PDCD5;PTPRR;NDRG2;MXI1;CREB5;BRD4;PTK6;RSF1;ALKBH3;ZFH3;EEF1A2;KPNA7;EHF;MED28;MYO6;HSPB8;APOBEC3B;BIRC7;AGAP2;PINX1;ARL4C;CSNK2A1;PMS1;ANO7;RECQL4;TTLL5;PKP1;DDB2;USP4;QKI;TMBIM6;CIZ1;BRIP1;RAD9A;RB1CC1;FOXF2;FGD1;XRCC1;NASP

<p>Fosforillenme 2,41E-48 0,068382</p>	<p>PIK3CA;GSK3B;MAP2K1;PRKCZ;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;SKP2;FER;MAPK1;PLK1;CSNK1A1;CHEK1;HEK1;CDK1;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;MTOR;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;CDK9;PRKDC;DYRK2;EPHB2;SIK3;PLAU;BMX;PDGFRB;PAK2;IKBKB;ICK;BMPR1A;STK11;EPHB3;BMPR1B;PBK;AURKA;CDK2;EGFR;EPA3;DDR2;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFRA;ABL2;MAPK14;NLK;SPHK1;STK4;DAPK3;ERBB2;EPA2;CDK4;PIK3CD;ABL1;RFK;DAPK1;ILK;MAP3K1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;PRKCI;SPHK2;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;STAT3;LATS2;AKAP12;MAK;KIT;CDKN1A;MET;CDK6;PRKCE;PRKCD;ACVR2A;PKM;EPA7;RAF1;JAK1;PTK2;TRPM7;GAK;PRKD1;FLT3LG;RPS6KA1;RET;FYN;PIK3CG;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PTK2B;PGK1;NME1;PKN1;PKN3;MAP3K2;HK2;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;GSK3;KDR;ERBB3;PIK3R1;CSF1R;ADRBK1;SGK1;WEE1;PRKD3;PDPK1;PACSIN2;PIK3CB;NEK2;SGK3;AURKC;TAF1;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CHUK;CKB;IKBKE;PIM2;ATM;GNE;MAPK4;MKNK2;EPA1;CDK5;PAK6;MERTK;PFKFB2;EPA10;CHKA;PTK6;MAPK9;EPHB4;TEK;ERBB4;CSNK2B;FGFR2;PRKCB;PRKD2;BTK;GRK5;CDKN1C;MAP2K4;PIM3;FES;MAPK7;AGK;AKAP4;PRKCA;MAP2K7;PIK3C2B;CSNK2A1;EPA6;PAK4;EPA5;LATS1;PIM1;AXL;FGFR1;PLAUR</p>
<p>Protein karmaşımı 1,97E-35 0,0521</p>	<p>SOX9;GSK3B;TTR;PRKCZ;SMAD2;TP63;CAV2;GATA2;ESR1;FOXP3;CFTR;AXIN2;CASP8;HDAC4;MAPK1;SMAD3;SET;MYH9;HDAC1;MYD88;SMAD4;NR3C1;SIPA1;ANXA1;PAK1;FBXW7;PTPN11;CEBPA;MAPK3;SOS1;RELA;MDM2;CDKN2A;TP53;AR;PARP1;NFKB1;HSF1;SREBF1;BCL3;STK11;PTGS2;GSTM1;CTNNB1;MYC;KAT5;r_Atg5;BMP2;MMP3;CACNA1C;TCF3;AXIN1;PYCARD;ACTN4;BRCA2;SERPINA5;EIF4EBP1;ANXA2;ILK;CD44;CXADR;ID2;P2RX7;NTRK1;TSC2;HDAC6;VCP;PRKCI;CDH2;PARD3;DNMT1;RUVBL1;GSN;MMP9;EIF3H;NFKBIA;CHD8;ALB;MECP2;HSPA1A;MAGED1;BECN1;TUBB3;GSTP1;BRCA1;CAV1;TGFB1;SDC1;CDX2;PIK3R1;XRCC6;FADD;SCIN;MEN1;NEK2;CDKN1B;XIAP;FKBP4;PF4;EIF4E;ACTA2;KCNMA1;APC;YWHAZ;NOD2;RBP4;CD63;HDAC5;GDI1;SOD1;BIRC3;LRP2;SKIL;SMAD7;FLNA;PAX2;CDC37;PROS1;TOP2A;AMFR;MYO6;VCL;CALR;IL1R1;CREBBP;PRKCA;ORAI1;DDB2;DNM2;HSPD1;REST;TRPC1;TRAF6;HSPA8</p>
<p>protein hetero- oligomerleşme 0,000407 0,007891</p>	<p>MAP2K1;PRKCZ;CASP8;IGF1R;STK11;CTNNB1;BRAF;ILK;TSC2;SEPT9;CDH2;HRAS;IRS1;CTNNA1;FADD;JUP;BIRC3;KCNH2</p>
<p>Protein kinaz etkinliği 1,77E-52 0,064578</p>	<p>SOX9;GSK3B;MAP2K1;PRKCZ;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;FER;MAPK1;PLK1;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;CCL2;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;CDK11A;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;CDK9;PRKDC;DYRK2;EPHB2;SIK3;BMX;PDGFRB;PAK2;IKBKB;ICK;BMPR1A;STK11;EPHB3;BMPR1B;PBK;AURKA;CDK2;EGFR;EPA3;DDR2;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFRA;ERCC2;ABL2;MAPK14;NLK;STK4;DAPK3;ERBB2;EPA2;CDK4;ABL1;DAPK1;ILK;MAP3K1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;PRKCI;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;CCL5;LATS2;MAK;KIT;MET;CCND1;CDK6;PRKCE;PRKCD;ACVR2A;EPA7;RAF1;JAK1;PTK2;TRPM7;GAK;PRKD1;RPS6KA1;RET;FYN;PIK3CG;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PTK2B;TRIM24;PKN1;PKN3;MAP3K2;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;KDR;ERBB3;CSF1R;ADRBK1;SGK1;WEE1;PRKD3;PDPK1;NEK2;SGK3;AURKC;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CHUK;IKBKE;NRBP1;PIM2;ATM;MAPK4;MKNK2;NPR1;EPA1;EPHB6;CDK5;PAK6;MERTK;EPA10;PTK6;MAPK9;EPHB4;TEK;ERBB4;FGFR2;HSPB8;PRKCB;PRKD2;BTK;GRK5;MAP2K4;RNASEL;PIM3;FES;MAPK7;PRKCA;MAP2K7;CSNK2A1;EPA6;PAK4;EPA5;LATS1;AXL;FGFR1;PTK7</p>
<p>Protein fosforillenme si 4,45E-66 0,076604</p>	<p>PIK3CA;SOX9;GSK3B;MAP2K1;PRKCZ;APP;SMAD2;NTRK2;LIMK2;CALCA;RPS6KA2;FER;WNT5A;MAPK1;PLK1;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;CCL2;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;CDK11A;MTOR;TGFB1;PAK1;MAPK3;LIMK1;TGFB3;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;HSF1;CDK9;DYRK2;EPHB2;TRPV1;SIK3;BMX;PDGFRB;PAK2;IKBKB;ICK;BMPR1A;STK11;EPHB3;WNT11;BMPR1B;PBK;CCNE1;AURKA;TGFB2;CDK2;BMP2;EGFR;EPA3;DDR2;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFRA;ERCC2;ABL2;MAPK14;NLK;STK4;DAPK3;ERBB2;EPA2;RUNX3;CDK4;PIK3CD;ABL1;DAPK1;ILK;MAP3K1;P2RX7;ADM2;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;GAS6;PRKCI;CREB1;MAPK8;ROCK1;CTBP1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;CCL5;LATS2;BIRC5;MAK;</p>

	<p>KIT;CDKN1A;MET;CCND1;CDK6;PRKCE;PRKCD;ACVR2A;EPHA7;CPNE3;RAF1;JAK1;PTK2;BIRC6;TRPM7;GAK;PRKD1;RPS6KA1;RET;FYN;PIK3CG;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PTK2B;TRIM24;PKN1;PKN3;MAP3K2;IGFBP3;TGFA;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;KDR;ERBB3;PIK3R1;CSF1R;ADRBK1;SGK1;WEE1;RARA;PRKD3;PDPK1;ERG;NEK2;SGK3;AURKC;ENG;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CHUK;IKBKE;NRBP1;PIM2;ATM;MAPK4;MKNK2;NPR1;ADAM10;EPHA1;EPHB6;CDK5;PAK6;CCND3;MERTK;EPHA10;BRD4;PTK6;MAPK9;EPHB4;TEK;CDC25B;CCNB1;ERBB4;FGFR2;PRKCB;PRKD2;BTK;GRK5;MAP2K4;RNASEL;PIM3;FES;MAPK7;PRKCA;MAP2K7;CSNK2A1;EPHA6;PAK4;EPHA5;LATS1;CCL11;PIM1;AXL;FGFR1;PTK7</p>
<p>Transferaz etkinliği 1,99E-33 0,077279</p>	<p>GPT;PRKCZ;SULT1E1;ELOVL7;SKP2;PLK1;SETD7;KMT2C;AGPAT9;LFNG;CDK9;DYRK2;EPHB2;ST3GAL2;SIK3;ACLY;PLAU;BMX;PAK2;ICK;EPHB3;MTAP;GSTM1;UAP1;PBK;ZDHHC14;KAT5;DDR2;ABL2;EPHA2;PIK3CD;MAP3K1;PRKCI;GSTO1;MGAT1;EPHA7;JAK1;UGT1A1;GAK;PRKD1;FLT3LG;UBIAD1;PIK3CG;PTK2B;PKN3;HK2;GSTP1;CARM1;UGT2B7;OAT;WEE1;PDPK1;PACSIN2;NEK2;GSTM3;POLM;FDFT1;CHUK;CKB;IKBKE;POLG;GFPT1;ACAT1;EPHA1;PFKFB2;GNMT;EPHA10;GSTT1;NAT2;TYMS;GSTM2;NAT1;PRKD2;BTK;GRK5;FES;AGK;MAP2K7;PIK3C2B;EPHA6;EPHA5;LATS1;FDPS;OGT;PIK3CA;GSK3B;MAP2K1;NAMPT;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;FER;MAPK1;B3GNT2;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;CAMKK2;IRAK1;EP300;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;HPRT1;MTOR;PAK1;SETDB1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;PARP1;IRAK4;GCNT1;PRKDC;PDGFRB;IKBKB;BMPR1A;STK11;BMPR1B;AURKA;CDK2;EGFR;PARP9;EPHA3;PARP14;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;FASN;INSR;MST1R;PDGFRA;MAPK14;NLK;SPHK1;HS3ST2;STK4;DAPK3;ERBB2;CDK4;ABL1;RFK;DAPK1;ILK;TERT;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;FBL;DNMT3B;LCT;SPHK2;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;LATS2;AKAP12;MAK;KIT;CDKN1A;MET;DNMT1;MTR;CDK6;PRKCE;UPP1;PRKCD;ACVR2A;PKM;RAF1;KAT8;PTK2;SULT2A1;WHSC1;TRPM7;SMYD3;SETD8;RPS6KA1;RET;FYN;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;NME1;PKN1;ST6GALNAC2;MAP3K2;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;GCK;KDR;ERBB3;PIK3R1;CSF1R;ADRBK1;SGK1;NCOA1;PRKD3;MLL;PIK3CB;TGM4;SGK3;AURKC;TAF1;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;ATF2;PIM2;ATM;UGT2B17;MGMT;GNE;NCOA3;F13A1;EZH2;MAPK4;CLOCK;MKNK2;LPCAT1;CDK5;PAK6;MERTK;CHKA;PTK6;MAPK9;SULT2B1;FUT8;EPHB4;COMT;TEK;ERBB4;CSNK2B;FGFR2;PRKCB;ST6GALNAC1;CDKN1C;MAP2K4;UGT2B15;PIM3;MAPK7;POLB;AKAP4;LPCAT2;CREBBP;PRKCA;CSNK2A1;MGAT5;PAK4;TALDO1;PIM1;AXL;FGFR1;CBS;MGAT4C;PLAUR</p>
<p>Transferaz aktivitesi Fosfor içeren gruplar 2E-53 0,064227</p>	<p>PIK3CA;GSK3B;MAP2K1;PRKCZ;NTRK2;LIMK2;RPS6KA2;FER;MAPK1;PLK1;CSNK1A1;CHEK1;CDK1;CAMKK2;IRAK1;FGFR4;AKT1;MAPKAPK2;MTOR;PAK1;MAPK3;LIMK1;RPS6KB1;IGF1R;IRAK4;CDK9;PRKDC;DYRK2;EPHB2;SIK3;BMX;PDGFRB;PAK2;IKBKB;ICK;BMPR1A;STK11;EPHB3;BMPR1B;PBK;AURKA;CDK2;EGFR;EPHA3;DDR2;CHEK2;BRAF;MAP3K8;ULK1;JAK2;INSR;MST1R;PDGFRA;ABL2;MAPK14;NLK;STK4;DAPK3;ERBB2;EPHA2;CDK4;PIK3CD;ABL1;DAPK1;ILK;MAP3K1;GSK3A;MAP3K7;NTRK1;LYN;PRKCI;MAPK8;ROCK1;SRC;MAP2K5;LMTK2;AURKB;LATS2;MAK;KIT;MET;CDK6;PRKCE;PRKCD;ACVR2A;EPHA7;RAF1;JAK1;PTK2;TRPM7;GAK;PRKD1;RPS6KA1;RET;FYN;PIK3CG;AKT3;AKT2;TNK2;FLT4;PTK2B;PKN1;PKN3;MAP3K2;BUB1B;RPS6KA3;TGFB1;KDR;ERBB3;CSF1R;ADRBK1;SGK1;WEE1;PRKD3;PDPK1;PIK3CB;NEK2;SGK3;AURKC;FGFR3;ADRBK2;BMPR2;TGFB2;FLT1;CHUK;CKB;IKBKE;NRBP1;PIM2;ATM;MAPK4;MKNK2;NPR1;EPHA1;EPHB6;CDK5;PAK6;MERTK;EPHA10;CHKA;PTK6;MAPK9;EPHB4;TEK;ERBB4;FGFR2;PRKCB;PRKD2;BTK;GRK5;MAP2K4;RNASEL;PIM3;FES;MAPK7;PRKCA;MAP2K7;CSNK2A1;EPHA6;PAK4;EPHA5;LATS1;AXL;FGFR1;PTK7</p>

Yukarıdaki prostat kanseri ile ilişkili olan genlerden selim prostat hiperplazisi ile ilişkili olabilecek genler Pathway Studio programında Sub-Network Enrichment Analysis (SNEA) ile değerlendirildiğinde etki sonucu bilinen ve bilinmeyen aday genler listelendi (Tablo 12).

Tablo 12. Prostat Hastalığı ve Gen İlişkisi

	Etki		Etki
ADIPOQ ---> BPH	Bilinmiyor	INS ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
ADIPOQ ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	JUN ---> BPH	Pozitif
AHR --- Prostat Kanseri	Negatif	JUN ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
AHR ---> BPH	Bilinmiyor	KIT ---> BPH	Bilinmiyor
ALOX5 ---> BPH	Pozitif	KIT ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
ALOX5 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	KLK2 ---> BPH	Pozitif
ANO1 ---> BPH	Bilinmiyor	KLK2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
ANO1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	KLK3 ---> BPH	Pozitif
AR ---> BPH	Bilinmiyor	KLK3 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
AR ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	LEP --- BPH	Negatif
BCL2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	LEP ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
BCL2 ---> BPH	Bilinmiyor	m_Akr1c14 ---> BPH	Bilinmiyor
CALR ---> BPH	Bilinmiyor	m_Akr1c14 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CALR ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MAPK1 ---> BPH	Bilinmiyor
CCL2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	MAPK1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CCL2 ---> BPH	Bilinmiyor	MAPK8 ---> BPH	Bilinmiyor
CCND1 ---> BPH	Pozitif	MAPK8 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CCND1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MIF ---> BPH	Bilinmiyor
CCR7 ---> BPH	Bilinmiyor	MIF ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CCR7 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MIR126 ---> BPH	Bilinmiyor
CDC37 ---> BPH	Pozitif	MIR126 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CDC37 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MIR143 ---> BPH	Bilinmiyor
CRP --- BPH	Negatif	MIR143 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CRP ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MIR145 --- Prostat Kanseri	Negatif
CXCL8 ---> BPH	Bilinmiyor	MIR145 ---> BPH	Bilinmiyor
CXCL8 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	MSMB ---> BPH	Bilinmiyor
CYP17A1 ---> BPH	Bilinmiyor	MSMB ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
CYP17A1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	NKX3-1 --- Prostat Kanseri	Negatif
CYP19A1 ---> BPH	Bilinmiyor	NKX3-1 ---> BPH	Bilinmiyor
CYP19A1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	NR1H3 --- BPH	Negatif
DKK3 ---> BPH	Pozitif	NR1H3 --- Prostat Kanseri	Negatif
DKK3 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	ODC1 ---> BPH	Bilinmiyor
EGF ---> Prostat Kanseri	Pozitif	ODC1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
EGF ---> BPH	Bilinmiyor	OXT ---> Prostat Kanseri	Pozitif

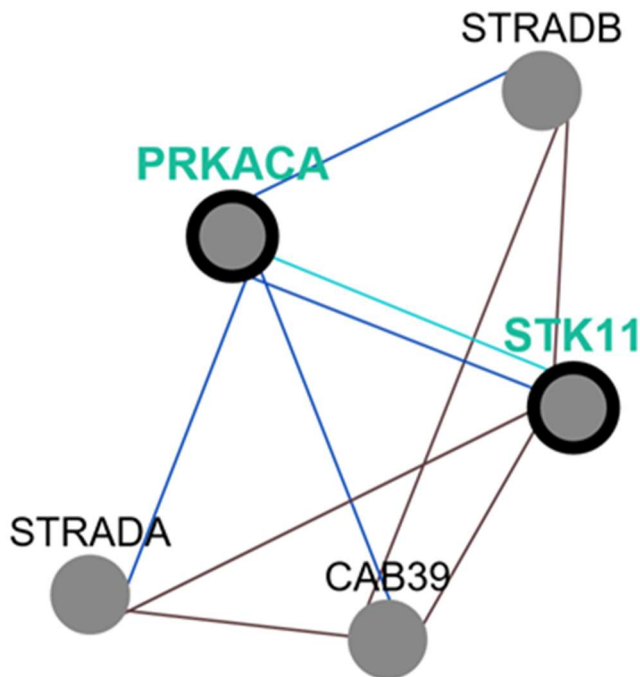
EGFR ---> BPH	Bilinmiyor	OXT ---> BPH	Bilinmiyor
EGFR ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	PAGE4 ---> BPH	Bilinmiyor
ESR1 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	PAGE4 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
ESR1 ---> BPH	Bilinmiyor	PCA3 ---> BPH	Pozitif
ESR2 --- Prostat Kanseri	Negatif	PCA3 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
ESR2 ---> BPH	Bilinmiyor	PDE5A --- BPH	Negatif
EZH2 ---> BPH	Bilinmiyor	PDE5A ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
EZH2 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	PGR ---> BPH	Bilinmiyor
FGF10 ---> BPH	Bilinmiyor	PGR ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
FGF10 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	PRKCD --- BPH	Negatif
FGF2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	PRKCD ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
FGF2 ---> BPH	Bilinmiyor	PRL ---> BPH	Pozitif
FGF7 ---> BPH	Bilinmiyor	PRL ---> Prostat Kanseri	Pozitif
FGF7 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	PTEN --- Prostat Kanseri	Negatif
FGFR1 ---> BPH	Bilinmiyor	PTEN ---> BPH	Bilinmiyor
FGFR1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	PTGS2 ---> BPH	Pozitif
FOLH1 ---> BPH	Pozitif	PTGS2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
FOLH1 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	RNASEL ---> BPH	Bilinmiyor
GATA3 --- Prostat Kanseri	Negatif	RNASEL ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
GATA3 ---> BPH	Bilinmiyor	SERPINA3 --- BPH	Negatif
GC ---> BPH	Bilinmiyor	SERPINA3 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
GC ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	SH3GLB1 --- BPH	Negatif
GH1 ---> BPH	Bilinmiyor	SH3GLB1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
GH1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	SHBG ---> BPH	Bilinmiyor
GHRH ---> BPH	Pozitif	SHBG ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
GHRH ---> Prostat Kanseri	Pozitif	SPINK1 ---> BPH	Bilinmiyor
GNRH1 ---> BPH	Bilinmiyor	SPINK1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
GNRH1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	SRD5A1 ---> BPH	Pozitif
GPER1 ---> BPH	Bilinmiyor	SRD5A1 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
GPER1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	SRD5A2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
GRP ---> BPH	Pozitif	SRD5A2 ---> BPH	Bilinmiyor
GRP ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	STAT3 ---> BPH	Bilinmiyor
HIF1A ---> Prostat Kanseri	Pozitif	STAT3 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
HIF1A ---> BPH	Bilinmiyor	STK11 ---> BPH	Bilinmiyor
HMGB1 ---> BPH	Bilinmiyor	STK11 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
HMGB1 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	TGFB1 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
HSD17B3 ---> BPH	Bilinmiyor	TGFB1 ---> BPH	Bilinmiyor
HSD17B3 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	THBS2 ---> BPH	Pozitif
IGF1 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	THBS2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif
IGF1 ---> BPH	Bilinmiyor	TNF ---> Prostat Kanseri	Pozitif
IGF2 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	TNF ---> BPH	Bilinmiyor

IGF2 ---> BPH	Bilinmiyor	TRAF6 ---> BPH	Bilinmiyor
IGFBP3 ---> BPH	Bilinmiyor	TRAF6 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
IGFBP3 ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor	VDR ---> BPH	Bilinmiyor
IL6 ---> Prostat Kanseri	Pozitif	VDR ---> Prostat Kanseri	Bilinmiyor
IL6 ---> BPH	Bilinmiyor	VEGFA ---> Prostat Kanseri	Pozitif
INS ---> BPH	Bilinmiyor	VEGFA ---> BPH	Bilinmiyor

Yolaklar içerisinde çoklu gen adayları içerisinde STK11 geni ve bu genin etkinleşmesi yani fosforillenmesinden sorumlu PRKACA geninin prostat patogeneziindeki ifade değişimini deneysel olarak araştırmaya karar verdik.

Şekil 15. STK11 ve PRKACA etkileşimi

(<http://www.pathwaycommons.org/pcviz/#pathsbetween/STK11,PRKACA>)



Çalışmamızda 60 adet taze selim prostat hiperplazi dokusu, 60 adet taze lokalize prostat kanseri dokusu ve 60'şar ilgili taze normal histolojide prostat dokuları olmak üzere toplamda 240 doku örneğinden STK11, PRKACA ve kontrol olarak G6PD genlerinin mRNA ifade düzeyleri qRT-PCR ile değerlendirilmiştir. BPH ve prostat kanseri hastalarından sırasıyla 10 ve 3 tanesinde çalışma dokusu, normal veya her ikisinde ilgili hedef STK11, PRKACA genlerinin ve kontrol G6PD geninin ifade edilmediği görüldü (BPH24, BPH37, BPH38, BPH40, BPH42, BPH46, BPH47, BPH48, BPH50, BPH57, Pca17, Pca40, Pca45). Bu nedenle istatistik analizleri 50 selim prostat hiperplazisi ve 57 lokalize prostat kanseri hastası üzerinden yapıldı. İfade alınmasının uygulanan cerrahi yöntemine göre farklılık gösterip göstermediği değerlendirildiğinde (Tablo 13) TUR-P hastalarının 10/45'inde (%22) hedef ve kontrol genlerinin ifadeleri alınmadığı ve bu oranın istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$). Bu durum diğer cerrahi yöntemlerden farklı olarak TUR-P işleminde doku kesme esnasında uygulanan yüksek elektrik akımının yarattığı yüksek ısıya bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 13. Cerrahi yöntemler ve alınan dokulardaki ifade sonuç ilişkisi

Hedef ve Kontrol Gen İfadeleri	TUR-P	Açık Prostatektomi	Radikal Prostatektomi	Toplam
Sonuç alınan	35	15	57	107
Sonuç alınamayan	10	0	3	13
Toplam	45	15	60	120

Tüm hasta grubunun yaş ortalaması $64,31 \pm 8,88$ yıl idi. Selim prostat hiperplazili ve lokalize prostat kanserli hastaların ortalama yaşları sırası ile $69,26 \pm 8,93$ ve $59,96 \pm 6,19$ yıl olup selim prostat hiperplazili hastalar daha yaşlı olarak değerlendirildi ($p<0,001$). Prostat kanserli hastaların hepsine tedavi amacı ile radikal prostatektomi ve bazılarında (12/57 [%21]) ilave pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olup selim prostat hiperplazisi hastalarına uygulanan cerrahi yöntemler Tablo 14'de belirtilmiştir.

Tablo 14. Selim prostat hiperplazisi hastalarına uygulanan cerrahi yöntemler

Cerrahi Yöntem	Hasta Sayısı	Yüzdellik Oran
Bipolar TURP	20	%40
Monolar TURP	15	%30
Açık Prostatektomi	15	%30

TUR-P: Transüretal prostat rezeksiyonu

Hastaların Diabetes Mellitus (DM) durumları ve metformin kullanımı Tablo 15’de belirtilmiştir. Gruplar arasında DM varlığı ve metformin kullanımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Hastaların DM durumları ve metformin kullanımı

DM	Selim Prostat Hiperplazisi	Prostat Kanseri
Yok	26 (%52)	28 (%49)
Var	24 (%48)	29 (%51)
Metformin Kullanımı		
Yok	%39	%41
Var	%61	%59

Çalışmaya dahil edilen tüm prostat hastalarının ($n=107$) genel olarak sigara kullanım oranı %38 olarak saptandı ($p=0,009$). Hastaların selim prostat hiperplazisi ve lokalize prostat kanserine göre sigara kullanım oranları Tablo 16’da belirtilmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,683$).

Tablo 16. Hastaların sigara kullanım oranları

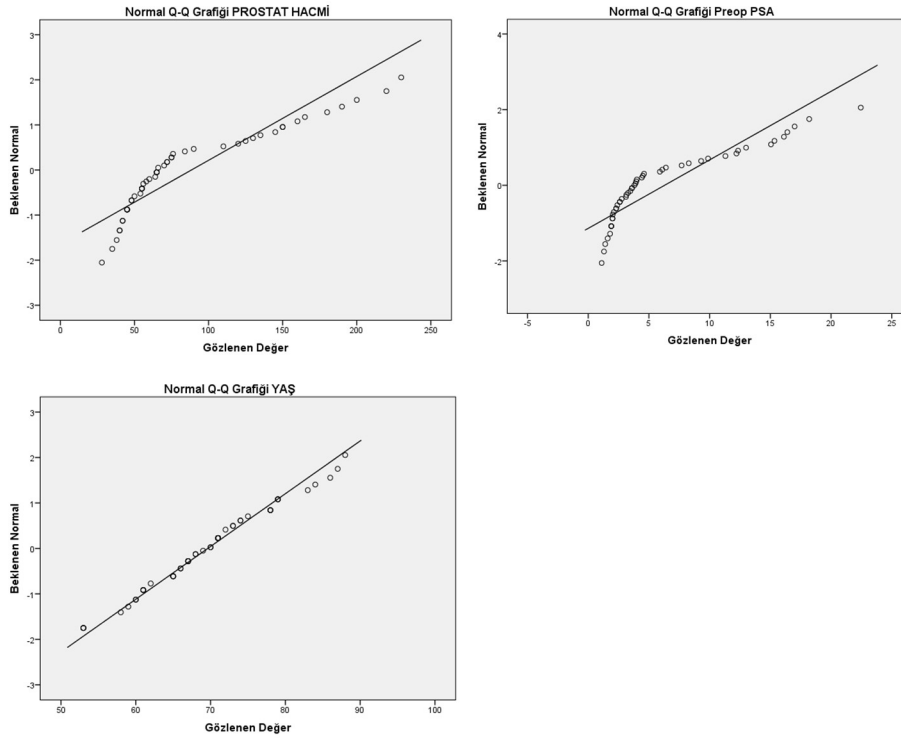
Siagara Kullanımı	Selim Prostat Hiperplazisi	Prostat Kanseri
Yok	33 (%66)	34 (%60)
Var	17 (%34)	23 (%40)

Prostat hastalarına ait parametrik verilerden prostat hacmi ve PSA değerlerinin homojen dağılımı göstermediği saptandı (Tablo 17 ve Şekil 16). Bu nedenle, bu verilerin kullanıldığı selim prostat hiperplazisi ve prostat kanseri istatistiksel karşılaştırmalarında medyan değerleri kullanılmış olup ilgili tablolarda medyanın yanında ortalama ve standart sapmaları da belirtilmiştir.

Tablo 17. Parametrik değerler için normalite değerlendirmesi

	Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors Significance Correction)		
	Statistic	df	p değeri
Prostat Hacmi	0,244	49	<u>0,000</u>
Preop PSA	0,253	49	<u>0,000</u>
Yaş	0,090	49	0,200

Şekil 16. Verilerin (yaş, prostat hacmi ve PSA) normalite dağılım grafikleri



Prostat hastalarının klinik durumlarına göre ameliyat öncesi değerlendirilen prostat hacimleri ve PSA değerleri Tablo 18'de gösterilmektedir. Açık prostatektomi olgularında prostat hacim ve PSA değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Radikal prostatektomi sonrası en son takip PSA değeri ortalama $0,06 \pm 0,19$ ng/ml olup medyan değer 0,01 olarak saptandı.

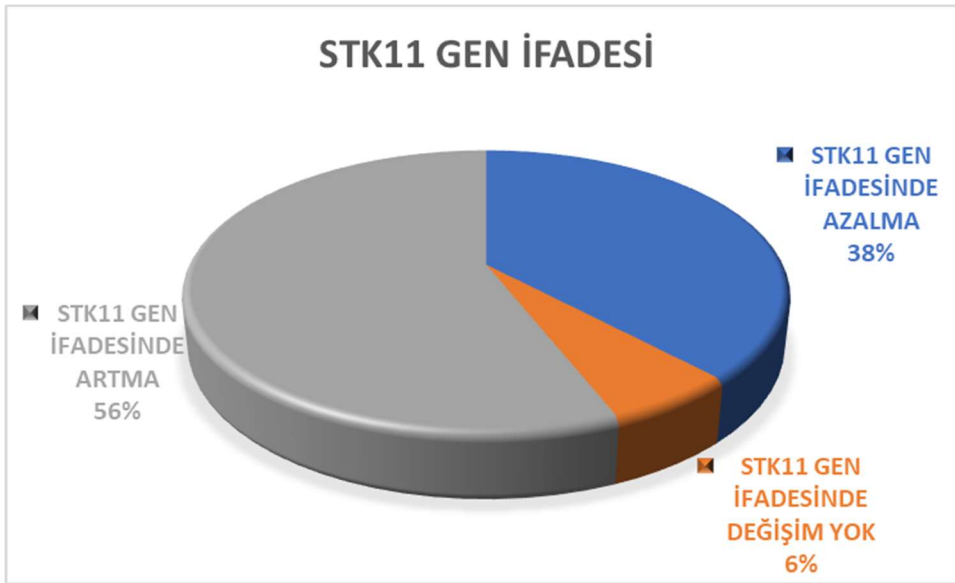
Tablo 18 . Prostat hastalarının prostat hacim ve PSA karşılaştırması

	Selim Prostat Hiperplazisi						Prostat Kanseri	
	TUR-P		Açık Prostatektomi		Toplam		Ortalama	Medyan
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan		
Prostat Hacim	58,63 ± 16,01	60	160,67 ± 36,54	150*	87,66 ± 53,5	65	50,61 ± 17,55	47
PSA	3,05 ± 1,37	2,68	13,64 ± 4,10	13*	6,29 ± 5,52	3,8	6,78 ± 2,97	6

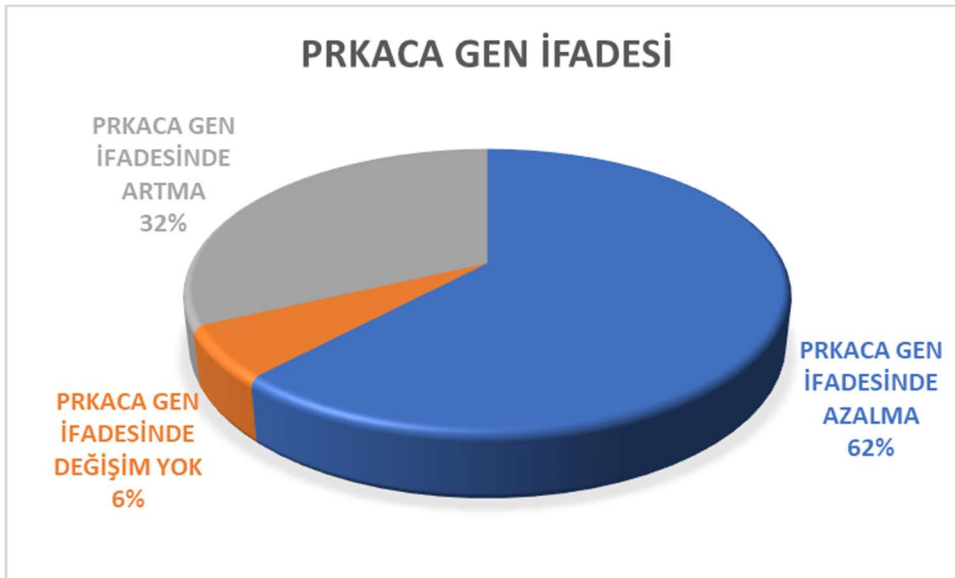
*: Kruskal-Wallis testi $p < 0,001$

Selim prostat hiperplazisi olan hastalarda STK11 gen ifadesi (%56) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken PRKACA gen ifadesinin (%62) istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 17 ve Şekil 18).

Şekil 17. Selim prostat hiperplazisinde STK11 gen ifade değişimi



Şekil 18. Selim prostat hiperplazisinde PRKACA gen ifade değişimi



STK11 ve PRKACA genlerinin selim prostat hiperplazisi dokularındaki ifade düzeylerinin normal dokulardaki ifade düzeylerine göre değişimi Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 19. Normal ve Prostat Hiperplazi Örneklerinde STK11 Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri

	Normal Doku		Hiperplazi Dokusu		2 ^{-ΔΔCt}	İFADE DEĞİŞİMİ
	STK11	G6PD	STK11	G6PD		
BPH01	27,82	30,29	27,92	30,53	1,1019	Değişim yok
BPH02	26,8	27,67	29,18	30,7	1,5692	Artmış
BPH03	32,16	34,07	29,49	30,8	0,6598	Azalmış
BPH04	30,99	32,65	30,75	32,9	1,4044	Artmış
BPH05	31,14	33,72	32,65	37,81	5,9794	Artmış
BPH06	30,63	35,52	30,99	31,27	0,0409	Azalmış
BPH07	31,73	34,5	31,8	33,89	0,6242	Azalmış
BPH08	33,8	37,66	31,34	32,9	0,2031	Azalmış
BPH09	31,93	37,89	31,78	32,74	0,0313	Azalmış
BPH10	26,66	19,96	29,77	24,54	2,7702	Artmış
BPH11	30,82	30,67	21,01	20,33	0,6926	Azalmış
BPH12	28,36	27,92	28,87	29,31	1,8404	Artmış
BPH13	28,53	32,95	30	31,15	0,1037	Azalmış
BPH14	29,48	35,3	28,8	33,99	0,6462	Azalmış
BPH15	29,3	34,95	29,31	35,18	1,1647	Artmış
BPH16	26,16	24,99	31,99	27,8	0,1233	Azalmış
BPH17	22,62	23,23	29,28	30,65	1,6935	Artmış
BPH18	32,96	28,03	30,8	28,95	8,4561	Artmış
BPH19	29,03	32,73	27,65	27,32	0,0612	Azalmış
BPH20	28,67	23,99	30,9	20,93	0,0256	Azalmış
BPH21	28,42	29,37	31,73	32,27	0,7526	Azalmış
BPH22	35,28	34,24	28,46	28,51	2,1287	Artmış
BPH23	33,55	36,64	30,84	37,85	15,1369	Artmış
BPH25	33,58	33,57	34,11	34,3	1,1487	Değişim yok
BPH26	27,67	19,99	36	35,96	199,4661	Artmış
BPH27	36,63	36,77	33,88	34,68	1,5801	Artmış
BPH28	30,52	28,03	36,28	36,96	9,0005	Artmış
BPH29	35,88	36,97	35,76	37,29	1,3566	Artmış
BPH30	32,54	36,09	32,1	34,96	0,6199	Azalmış
BPH31	31,81	32,4	31,84	33,93	2,8284	Artmış

BPH32	34,63	33,87	34,33	35,69	4,3469	Artmış
BPH33	33,3	34,82	32,9	36,43	4,0278	Artmış
BPH34	33,78	34	34,04	37,31	8,2821	Artmış
BPH35	32,59	31,71	37,82	37,54	1,5157	Artmış
BPH36	27,86	27,76	33,4	35,69	5,2416	Artmış
BPH39	29,19	31,28	31,58	34,28	1,5263	Artmış
BPH41	31,67	32,42	29,83	26,21	0,0484	Azalmış
BPH43	37,98	37,66	33,28	33,22	1,1975	Artmış
BPH44	32,8	35,04	28,7	21,96	0,002	Azalmış
BPH45	27,95	29,6	32,18	33,98	1,1096	Değişim yok
BPH49	32,38	22,93	33,93	36,99	5832,9096	Artmış
BPH51	26,67	16,13	29,72	32,59	10884,5942	Artmış
BPH52	31,98	37,96	26,8	32,09	0,6199	Azalmış
BPH53	31,59	33,34	28,98	34,37	12,4666	Artmış
BPH54	27,68	29,91	28,31	29,9	0,6417	Azalmış
BPH55	32,58	33,46	29,56	26,48	0,0643	Azalmış
BPH56	26,48	27,42	30,58	32,58	2,0849	Artmış
BPH58	30,24	31,03	29,65	32,36	3,7842	Artmış
BPH59	30,8	31,29	30,46	31,44	1,4044	Artmış
BPH60	29,86	31,59	32,78	32,2	0,2017	Azalmış

Tablo 20. Normal ve Prostat Hiperplazi Örneklerinde PRKACA Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri

	Normal Doku		Hiperplazi Dokusu		$2^{-\Delta\Delta Ct}$	İFADE DEĞİŞİMİ
	PRKACA	G6PD	PRKACA	G6PD		
BPH01	27,09	26,95	27,73	27,38	0,8645	Azalmış
BPH02	26,33	27,59	29,55	30,45	0,7792	Azalmış
BPH03	32,07	32	28,97	28,57	0,7955	Azalmış
BPH04	32,71	32,82	31,12	30,91	0,8011	Azalmış
BPH05	31,88	33,03	33,76	33,75	0,4475	Azalmış
BPH06	30,04	30,69	31,49	32,3	1,1173	Değişim yok
BPH07	31,76	32,84	30,78	30,97	0,5396	Azalmış

BPH08	30,38	28,68	32,96	31,52	1,1975	Artmış
BPH09	33,38	32,88	29,67	30,57	2,639	Artmış
BPH10	32,03	31,07	32,51	31,7	1,1096	Değişim yok
BPH11	32,57	31,16	30,2	30,37	2,9897	Artmış
BPH12	31,91	31,11	30,95	30,55	1,3195	Artmış
BPH13	29,13	28,68	31,59	31,44	1,2311	Artmış
BPH14	33,7	33,75	31,08	31,35	1,1647	Artmış
BPH15	28,56	28,88	34,28	31,73	0,1368	Azalmış
BPH16	30,02	28,89	30,77	28,98	0,6329	Azalmış
BPH17	28,68	29,61	31,34	31,58	0,6199	Azalmış
BPH18	31,55	29,66	29,08	28,49	2,4623	Artmış
BPH19	30,67	32,6	28,86	29,37	0,3737	Azalmış
BPH20	32,7	30,25	31,11	29,47	1,7532	Artmış
BPH21	36,18	35,76	28,17	28,73	1,9725	Artmış
BPH22	31,84	28,83	28,83	28,93	8,6338	Artmış
BPH23	30,23	29,72	31,5	32,37	2,6027	Artmış
BPH25	33,29	32,69	29,39	28,61	0,8827	Azalmış
BPH26	29,66	28,81	33,29	31,55	0,5396	Azalmış
BPH27	28,35	29,11	28,47	28,74	0,712	Azalmış
BPH28	27,96	28,3	27,91	28,72	1,3851	Artmış
BPH29	26,79	26,98	29,36	28,56	0,5035	Azalmış
BPH30	33,38	32,17	33,96	30,67	0,2365	Azalmış
BPH31	28,49	28,87	29,33	29,08	0,6462	Azalmış
BPH32	28,97	28,81	28,34	25,76	0,1869	Azalmış
BPH33	27,15	26,93	29,6	29,08	0,8123	Azalmış
BPH34	30,88	29,68	32,96	30,52	0,4234	Azalmış
BPH35	28,43	27,09	30,98	29,79	1,1096	Değişim yok
BPH36	30,98	32,78	29,21	27,28	0,0754	Azalmış
BPH39	32,16	34,07	30,6	29,82	0,155	Azalmış
BPH41	31,27	31,66	31,88	30,66	0,3276	Azalmış
BPH43	32	31,57	31,61	31,88	1,181	Artmış
BPH44	32,41	32,43	33,36	32,44	0,5212	Azalmış
BPH45	31,54	30,78	29,78	30,56	2,9079	Artmış

BPH49	32,42	31,44	30,88	29,7	0,8706	Azalmış
BPH51	26,36	26,43	25,83	24,64	0,4175	Azalmış
BPH52	28,31	27,5	29,37	27,22	0,395	Azalmış
BPH53	30,48	30,76	30,74	30,76	0,8351	Azalmış
BPH54	29,11	28,41	29,86	28,38	0,5824	Azalmış
BPH55	27,49	30	29,35	29,59	0,2073	Azalmış
BPH56	24,98	28,54	23,86	28,79	2,5847	Artmış
BPH58	28,17	28,25	28,3	28,14	0,8467	Azalmış
BPH59	27,67	28,53	27,28	27,42	0,6071	Azalmış
BPH60	27,85	27,34	27,38	27,3	1,3472	Artmış

Selim prostat hiperplazili hastalarda sigara kullanımına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 21, Tablo 22).

Tablo 21. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Sigara kullanımı ve STK11 gen ifadesi

SİGARA KULLANIMI	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	12 %36,4	1 %3	20 %60,6	33 %100
VAR	7 %41,2	2 %11,8	8 %47,1	17 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,394

Tablo 22. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Sigara kullanımı ve PRKACA gen ifadesi

SİGARA KULLANIMI	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	20 %60,6	2 %6,1	11 %33,3	33 %100
VAR	11 %64,7	1 %5,9	5 %29,4	17 %100
TOPLAM	31 %100	3 %100	16 %100	50 %100

*: p= 0,958

Selim prostat hiperplazili hastaların 21/50'sinde Diabetes Mellitus (DM) mevcut olup DM olgularının 13/21'inde metformin kullanımı mevcuttu. Selim prostat hiperplazili hastalarda DM varlığına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 23, Tablo 24).

Tablo 23. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında DM Varlığı ve STK11 gen ifadesi

DM	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	9 %34,6	1 %3,8	16 %61,5	26 %100
VAR	10 %41,7	2 %8,3	12 %50	24 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,644

Tablo 24. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında DM Varlığı ve PRKACA gen ifadesi

DM	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	16 %61,5	1 %3,8	9 %34,6	26 %100
VAR	15 %61,5	2 %8,3	7 %29,2	24 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,765

Selim prostat hiperplazili hastalarda metformin kullanımına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 25, Tablo 26).

Tablo 25. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Metformin kullanımı ve STK11 gen ifadesi

METFORMİN KULLANIMI	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	13 %35,1	2 %5,4	22 %59,5	37 %100
VAR	6 %46,2	1 %7,7	6 %46,2	13 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,706

Tablo 26. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Metformin kullanımı ve PRKACA gen ifadesi

METFORMİN KULLANIMI	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YOK	23 %64,2	2 %5,4	12 %32,4	37 %100
VAR	8 %61,5	1 %7,7	4 %30,8	13 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,955

Selim prostat hiperplazili hastalarda yaş gruplarına göre (69 yaş altı ve üstü) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 27, Tablo 28).

Tablo 27. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Yaş Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YAŞ ≤ 69	10 %10	1 %4	14 %56	25 %100
YAŞ > 69	9 %36	2 %8	14 %56	25 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,824

Tablo 28. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Yaş Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YAŞ ≤ 69	14 %56	1 %4	10 %10	37 %100
YAŞ > 69	17 %68	2 %8	6 %24	13 %100
TOPLAM	31 %100	3 %100	16 %100	50 %100

*: p= 0,444

Selim prostat hiperplazili hastalarda PSA değerine göre (3,8 ng/ml altı ve üstü) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 29, Tablo 30).

Tablo 29. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PSA Gruplarına Göre STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PSA ≤ 3,8	7 %27	1 %4	18 %69	26 %100
PSA > 3,8	12 %50	2 %8	10 %42	24 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: p= 0,145

Tablo 30. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PSA Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PSA ≤ 3,8	16 %61	1 %4	9 %35	26 %100
PSA > 3,8	15 %63	2 %8	7 %29	24 %100
TOPLAM	31 %100	3 %100	16 %100	50 %100

*: p= 0,765

Selim prostat hiperplazili hastalarda prostat boyutuna göre (67 gram altı ve üstü) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı olarak prostat hacmi azaldıkça STK11 ifadesinde artma ve PRKACA ifadesinde azalma saptanırken, prostat hacmi arttıkça ifadede azalma olduğu görüldü (Tablo 31, Tablo 32).

Tablo 31. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi

PROSTAT HACMİ	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
≤ 67 ml	6 %23	3 %12	17 %65	26 %100
> 67 ml	13 %54	0 %0	11 %46	24 %100
TOPLAM	19 %100	3 %100	28 %100	50 %100

*: **p= 0,033**

Tablo 32. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre PRAKACA gen ifadesi

PROSTAT HACMİ	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
≤ 67 ml	20 %77	0 %0	6 %23	26 %100
> 67 ml	11 %46	3 %13	10 %42	24 %100
TOPLAM	31 %100	3 %100	16 %100	50 %100

*: **p= 0,038**

Selim prostat hiperplazili hastalardaki STK11 ve PRKACA gen ifadeleri değişimleri ters yönlü olarak saptandı ancak istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 33).

Tablo 33. Selim Prostat Hiperplazisi Hastalarında PRKACA ve STK11 gen ifade ilişkisi

		STK11 İfadesi	PRKACA İfadesi
STK11 İfadesi	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,161
	p değeri	.	,265
	N	50	50
PRKACA İfadesi	Korelasyon Katsayısı	-,161	1,000
	p değeri	,265	.
	N	50	50

Prostat kanseri hastalarının hepsinde histopatoloji prostat adenokarsinomu olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası PSA değerleri ve ameliyatta çıkartılan prostat içerisindeki toplam kanser hacim yüzdesi ortalama ve medyan değerleri Tablo 34'de gösterilmektedir.

Tablo 34. Prostat Kanserli hastaların preop/postop PSA değerleri ve Kanser Hacim/Prostat Hacim Oranı

	Kanser Hacim/Prostat Hacim %	Preop PSA ng/ml	Postop PSA ng/ml
Ortalama ± Std. Sapma	24,96 ± 17,45	6,78 ± 2,97	0,065 ± 0,19
Medyan	23,00	6,00	0,001

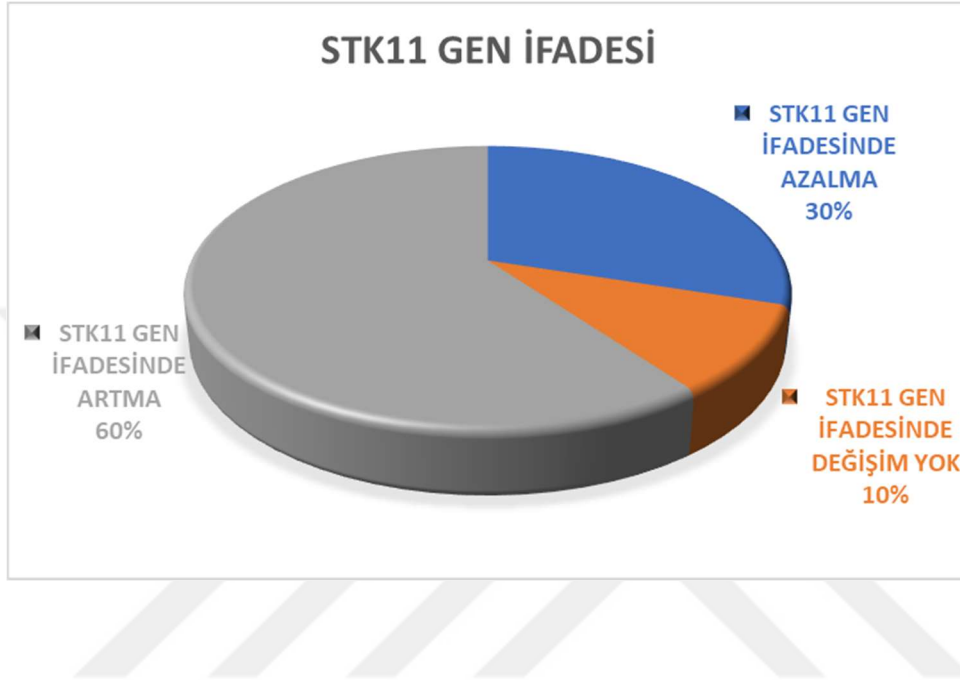
Prostat kanseri hastalarının diğer klinik ve patolojik özellikleri aşağıdaki Tablo 35'de verilmiştir.

Tablo 35. Lokalize Prostat Kanseri Hastalarında Klinikopatolojik Bulgular

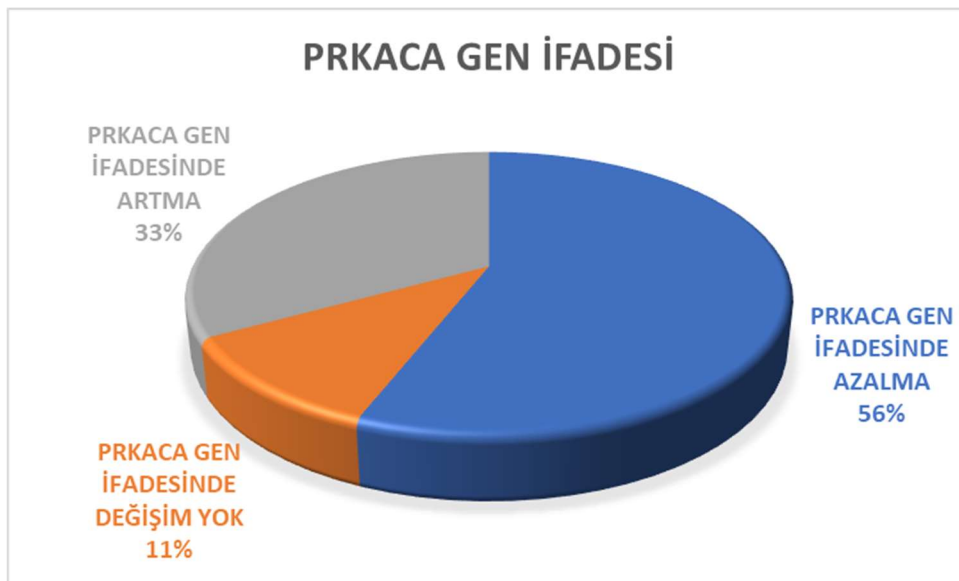
Klinik Parametreler	Hasta Sayısı	Yüzdellik Oran
ISUP Derece		
1	28	%49
2	13	%34
3	10	%17,5
4	4	%7
5	2	%3,5
pT		
pT2	54	%95
pT3a	2	%3,5
pT3b	1	%,1,5
pN		
pN0	55	%96,5
pN1	2	%,3,5
Cerrahi Sınır		
Negatif	49	%86
Pozitif	8	%14
Vasküler Tutulum		
Yok	53	%93
Var	4	%7
Lenfatik Tutulum		
Yok	45	%79
Var	12	%21
Perinöral Tutulum		
Yok	29	%51
Var	28	%49

Prostat Kanseri olan hastalardaki STK11 VE PRKACA gen ifade değişimlerinin dağılımını Şekil 19 ve Şekli 20’de gösterilmektedir. Prostat kanserinde STK11 gen ifadesi hastaların %60’ında artmış ve PRKACA gen ifadesi %56’ında azalmış olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Şekil 19. Prostat kanserinde STK11 gen ifade değişimi



Şekil 20. Prostat kanserinde PRKACA gen ifade değişimi



STK11 ve PRKACA genlerinin tümör dokusundaki ifade düzeylerinin normal dokulardaki ifade düzeylerine göre değişimi Tablo 36 ve Tablo 37’de gösterilmiştir.

Tablo 36. Normal ve Prostat Kanseri Örneklerinde STK11 Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri

	Normal Doku		Prostat Kanseri Dokusu		2 ^{-AACT}	İFADE DEĞİŞİMİ
	STK11	G6PD	STK11	G6PD		
Pca01	31,29	33,5	28,54	28,9	0,2774	Azalmış
Pca02	29,35	29,63	31,4	32,57	1,8532	Artmış
Pca03	30,95	32,67	31,19	32,43	0,717	Azalmış
Pca04	28,94	29,18	31,14	32,72	2,5315	Artmış
Pca05	31,3	31,79	30,02	31,31	1,7411	Artmış
Pca06	32,67	33,66	31,84	32,79	0,9727	Değişim yok
Pca07	31,42	29,97	32,62	33,22	4,1411	Artmış
Pca08	31,55	32,49	30,3	31,49	1,1892	Artmış
Pca09	33,15	33,33	30,98	32,78	3,0738	Artmış
Pca10	31,49	34,29	30,57	32,54	0,5625	Azalmış
Pca11	31,52	32,81	31,24	33,34	1,7532	Artmış
Pca12	29,85	30,83	31,8	33,54	1,6935	Artmış
Pca13	33,53	35,63	31,35	33,39	0,9593	Değişim yok
Pca14	29,29	29,68	30,4	31,74	1,9319	Artmış
Pca15	31,25	31,74	30,65	31,76	1,5369	Artmış
Pca16	29,65	29,78	30,75	32,54	3,1602	Artmış
Pca18	32,34	33,29	29,26	30,5	1,2226	Artmış
Pca19	31,04	31,77	29,55	29,93	0,7846	Azalmış
Pca20	29,31	30,83	31,29	32,58	0,8526	Azalmış
Pca21	30,37	31,89	28,89	28,3	0,2316	Azalmış
Pca22	32,48	32,6	31,86	32,72	1,6702	Artmış
Pca23	28,61	22,04	29,22	30,21	188,7065	Artmış
Pca24	28,67	29,46	31,74	33,05	1,434	Artmış
Pca25	27,8	28,91	29,57	30,51	0,895	Azalmış
Pca26	28,87	30,45	29,17	30,72	0,9794	Değişim yok
Pca27	27,49	29,66	29,17	31	0,79	Azalmış

Pca28	31,76	31,8	31,98	33	1,9725	Artmış
Pca29	19,76	13,92	26,84	23,48	5,579	Artmış
Pca30	25,16	27,36	23,3	27,39	3,7064	Artmış
Pca31	28,74	29,47	28,81	30,7	2,2346	Artmış
Pca32	29,76	31,35	30,01	31,55	0,9659	Değişim yok
Pca33	27,85	28,74	25,82	25,59	0,4601	Azalmış
Pca34	31,32	31,89	28,17	29,57	1,7777	Artmış
Pca35	29,95	31,02	26,4	26,98	0,712	Azalmış
Pca36	33,22	33,78	28,86	31,1	3,2043	Artmış
Pca37	27,79	28,2	30,2	30,83	1,1728	Artmış
Pca38	32,81	32,65	31,19	33,78	6,7272	Artmış
Pca39	30,7	32,91	29,09	31,14	0,895	Azalmış
Pca41	29,82	31,51	27,37	33,62	23,5883	Artmış
Pca42	34,35	34,27	29,53	32,08	6,1903	Artmış
Pca43	28,91	30,93	31,39	33,74	1,257	Artmış
Pca44	29,6	32,98	31,03	35,97	2,9485	Artmış
Pca46	33,29	34,93	24,98	30,35	13,2691	Artmış
Pca47	32,1	37,3	29,95	32,69	0,1817	Azalmış
Pca48	32,85	33,48	21,62	23,61	2,5669	Artmış
Pca49	29,53	31,63	29,52	29,9	0,3035	Azalmış
Pca50	26,42	27,3	21,23	22,77	1,5801	Artmış
Pca51	29,11	30,53	26,99	28,14	0,8293	Azalmış
Pca52	26,78	27,92	29,36	31,35	1,8025	Artmış
Pca53	28,03	29,45	30,47	30,98	0,5322	Azalmış
Pca54	27,83	29,24	30,34	31,73	0,9862	Değişim yok
Pca55	28,5	29,87	27,78	29,81	1,5801	Artmış
Pca56	27,39	29,46	25,61	27,04	0,6417	Azalmış
Pca57	27,93	29,25	25,87	27,35	1,1173	Değişim yok
Pca58	31,51	33,6	30,13	30,95	0,4147	Azalmış
Pca59	29,55	30,76	27,54	29,57	1,7654	Artmış
Pca60	27,12	27,62	29,52	30,36	1,2658	Artmış

Tablo 37. Normal ve Prostat Kanseri Örneklerinde PRKACA Gen İfadesinin Ct Değerleri ve İfade Düzeyleri

	Normal Doku		Prostat Kanseri Dokusu		2- $\Delta\Delta Ct$	İFADE DEĞİŞİMİ
	PRKACA	G6PD	PRKACA	G6PD		
Pca01	31,36	31,05	27,78	28,08	1,5263	Artmış
Pca02	28,18	27,87	29,96	30,64	1,9862	Artmış
Pca03	30,8	30,56	30,85	30,6	0,9931	Değişim yok
Pca04	28,28	27,4	30,99	30,72	1,5263	Artmış
Pca05	30,63	29,65	30	28,79	0,8526	Azalmış
Pca06	28,86	30,61	36,27	31,14	0,0085	Azalmış
Pca07	31,98	32,64	29,22	31,2	2,4967	Artmış
Pca08	31,08	30,34	32,07	30,67	0,6329	Azalmış
Pca09	31,33	31,45	30,52	31,12	1,3947	Artmış
Pca10	32,75	32,53	33,29	30,88	0,2192	Azalmış
Pca11	26,79	31,53	29,36	30,73	0,0967	Azalmış
Pca12	28,39	28,61	31,73	32,58	1,5476	Artmış
Pca13	33,48	33,68	32,4	31,96	0,6417	Azalmış
Pca14	29,29	29,96	31,76	32,47	1,0281	Değişim yok
Pca15	30,14	30,63	32,86	31,19	0,2238	Azalmış
Pca16	30,79	29,24	33,25	32,87	2,2501	Artmış
Pca18	30,35	30,24	30,93	29,5	0,4005	Azalmış
Pca19	32,81	29,68	29,09	27,51	2,9282	Artmış
Pca20	30,57	30,38	32,38	32,79	1,5157	Artmış
Pca21	30,87	30,67	29,96	29,19	0,6736	Azalmış
Pca22	32,74	31,98	30,76	29,7	0,8123	Azalmış
Pca23	33,24	32,69	29,35	28,61	0,8766	Azalmış
Pca24	29,66	28,81	33,29	31,55	0,5396	Azalmış
Pca25	28,35	29,11	28,47	28,74	0,712	Azalmış
Pca26	27,96	28,3	27,91	28,72	1,3851	Artmış
Pca27	26,76	26,98	29,36	28,56	0,4931	Azalmış
Pca28	33,38	32,17	33,94	30,67	0,2398	Azalmış
Pca29	28,45	28,87	29,33	29,08	0,6285	Azalmış
Pca30	24,97	25,81	26,34	25,76	0,3737	Azalmış
Pca31	27,15	26,93	29,6	29,08	0,8123	Azalmış

Pca32	30,88	29,68	32,96	30,52	0,4234	Azalmış
Pca33	28,41	27,09	32,86	29,79	0,2973	Azalmış
Pca34	30,98	32,78	29,21	27,28	0,0754	Azalmış
Pca35	32,99	33,34	30,82	29,03	0,2269	Azalmış
Pca36	30,28	30,91	31,57	30,43	0,2932	Azalmış
Pca37	31,96	31,26	32,09	32,61	2,3295	Artmış
Pca38	30,08	30,79	31,73	31,96	0,717	Azalmış
Pca39	29,94	30,67	32,4	30,24	0,1349	Azalmış
Pca41	29,14	29,75	32,86	32,48	0,5035	Azalmış
Pca42	32,95	33,34	30,82	29,03	0,2207	Azalmış
Pca43	30,28	30,91	31,57	30,43	0,2932	Azalmış
Pca44	31,96	31,26	32,09	32,61	2,3295	Artmış
Pca46	32,83	32	33,28	32,87	1,3379	Artmış
Pca47	34,54	34,26	31,51	30,85	0,7684	Azalmış
Pca48	32,35	31,47	32,03	31,3	1,1096	Değişim yok
Pca49	31,37	30,6	36,47	34,56	0,4538	Azalmış
Pca50	28,43	28,27	28,21	28,41	1,2834	Artmış
Pca51	28,59	28,45	26,9	26,38	0,7684	Azalmış
Pca52	28,09	27,52	29,28	29,15	1,3566	Artmış
Pca53	28,14	26,89	31,68	31,65	2,3295	Artmış
Pca54	29,74	29,43	30,96	30,92	1,2058	Artmış
Pca55	30,09	29,28	29,61	28,78	0,9862	Değişim yok
Pca56	30,11	30,12	30,54	30,57	1,014	Değişim yok
Pca57	28,44	27,92	23,73	24,6	2,6208	Artmış
Pca58	33,2	31,64	28,81	27,39	1,1019	Değişim yok
Pca59	29,21	28,7	29,6	28,81	0,8236	Azalmış
Pca60	28,9	26,92	29,96	29,38	2,639	Artmış

Prostat kanserli hastalarda sigara kullanımına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 38, Tablo 39).

Tablo 38. Prostat Kanseri Hastalarında Sigara kullanımı ve PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
SİGARA KULLANIMI YOK	11 %32	5 %15	18 %53	34 %100
SİGARA KULLANIMI VAR	6 %26	1 %4	16 %70	23 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,330

Tablo 39. Prostat Kanseri Hastalarında Sigara kullanımı ve STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
SİGARA KULLANIMI YOK	20 %59	4 %12	10 %29	34 %100
SİGARA KULLANIMI VAR	12 %52	2 %9	9 %39	23 %100
TOPLAM	32 %100	6 %100	19 %100	57 %100

*: p= 0,734

Prostat hastaların 27/57'sinde Diabetes Mellitus (DM) mevcut olup DM olgularının 16/27'inde metformin kullanımı mevcuttu. Prostat kanserli hastalarda DM varlığına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 40, Tablo 41).

Tablo 40. Prostat Kanseri Hastalarında DM Varlığı ve STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
DM YOK	16 %57	2 %7	10 %36	28 %100
DM VAR	16 %55	4 %14	9 %31	29 %100
TOPLAM	32 %100	6 %100	19 %100	57 %100

*: p= 0,980

Tablo 41. Prostat Kanseri Hastalarında DM Varlığı ve PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
DM YOK	8 %28	3 %11	17 %61	28 %100
DM VAR	9 %31	3 %10	17 %59	29 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,704

Prostat kanserli hastalarda metformin kullanımına göre STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 42, Tablo 43).

Tablo 42. Prostat Kanseri Hastalarında Metformin kullanımı ve STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
Metformin Kullanımı YOK	12 %29	6 %15	23 %56	41 %100
Metformin Kullanımı VAR	5 %31	0 %0	11 %69	16 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,264

Tablo 43. Prostat Kanseri Hastalarında Metformin kullanımı ve PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
Metformin Kullanımı YOK	25 %61	2 %5	14 %34	41 %100
Metformin Kullanımı VAR	7 %44	4 %25	5 %31	16 %100
TOPLAM	32 %100	6 %100	19 %100	57 %100

*: p= 0,079

Prostat kanserli hastalarda yaş gruplarına göre (60 yaş altı ve üstü) STK11 gen ifadesi açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 44). Ancak 60 yaş altında PRKACA ifadesi anlamlı olarak azaldığı ve 60 yaş üzerinde anlamlı olarak arttığı saptandı (Tablo 45).

Tablo 44. Prostat Kanseri Hastalarında Yaş Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YAŞ ≤ 60	10 %36	2 %7	16 %57	28 %100
YAŞ > 60	7 %24	4 %14	18 %62	29 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,523

Tablo 45. Prostat Kanseri Hastalarında Yaş Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
YAŞ ≤ 60	21 %75	2 %7	5 %18	28 %100
YAŞ > 60	11 %38	4 %14	14 %48	29 %100
TOPLAM	32 %100	6 %100	19 %100	57 %100

*: p= **0,018**

Prostat kanserli hastalarda PSA değerlerine göre (6 ng/ml altı ve üstü) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 46, Tablo 47).

Tablo 46. Prostat Kanseri Hastalarında PSA Gruplarına Göre ve STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PSA ≤ 6	11 %38	1 %3	17 %57	29 %100
PSA > 6	6 %21	5 %18	17 %61	28 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,127

Tablo 47. Prostat Kanseri Hastalarında PSA Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PSA ≤ 6	17 %59	4 %14	8 %28	29 %100
PSA > 6	15 %54	2 %7	11 %39	28 %100
TOPLAM	32 %100	6 %100	19 %100	57 %100

*: p= 0,536

Prostat kanserli hastalarda prostat boyutuna göre (47 ml altı ve üstü) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 48,Tablo 49).

Tablo 48. Prostat Kanseri Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre STK11 gen ifadesi

	STK11 GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PROSTAT HACMİ ≤ 47 ml	7 %24	2 %7	20 %69	29 %100
PROSTAT HACMİ > 47 ml	10 %36	4 %14	14 %50	28 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,317

Tablo 49. Prostat Kanseri Hastalarında Prostat Hacim Gruplarına Göre PRKACA gen ifadesi

	PRKACA GEN İFADESİ			TOPLAM
	AZALMIŞ	DEĞİŞİM YOK	ARTMIŞ	
PROSTAT HACMİ ≤ 47 ml	15 %52	2 %7	12 %41	29 %100
PROSTAT HACMİ > 47 ml	17 %61	4 %14	7 %25	28 %100
TOPLAM	17 %100	6 %100	34 %100	57 %100

*: p= 0,156

Prostat kanserli hastalarda patolojik T evresine göre (pT2 ve pT3) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 50).

Tablo 50. Prostat Kanseri Hastalarında Patolojik T evresine göre gen ifade değişimleri

		<i>pT2</i>	<i>pT3</i>	<i>p değeri</i>
<i>STK11 İfadesi</i>	Azalmış	16 %29	1 %33,3	0,378
	Değişim yok	4 %9	1 %33,3	
	Artmış	34 %61	1 %33,3	
<i>PRKACA İfadesi</i>	Azalmış	30 %56	2 %66,7	0,820
	Değişim yok	4 %11	0 0,0%	
	Artmış	20 %33	1 %33,3	

Prostat kanserli hastalarda histopatolojik evrelerine göre (ISUP dereceleri) STK11 ve PRKACA gen ifadeleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 51).

Tablo 51. Prostat Kanseri Hastalarında ISUP derecesine göre gen ifade değişimleri

	STK11 İfadesi			PRKACA İfadesi		
	Azalmış	Değişim yok	Artmış	Azalmış	Değişim yok	Artmış
ISUP 1	9 %32	3 %11	16 %57	17 %61	2 %7	9 %32
ISUP 2	3 %23	2 %15	8 %62	5 %39	2 %15	6 %46
ISUP 3	4 %40	-	6 %60	5 %50	2 %20	3 %30
ISUP 4	1 %25	-	3 %75	3 %75	-	1 %25
ISUP 5	-	1 %50	1 %50	2 %100	-	-
	p=0,627			p=0,720		

Prostat kanserli hastaların diğ er klinik ve patolojik hastalık parametreleri ile gen ifade değ iş imlerinin iliş kisi (Spearman's rho) Tablo 52'de g österilmektedir. Tabloda yer alan parametreler ile ifade değ iş imleri arasında herhangi anlamlı bir iliş ki bulunamamış tır ($p>0,05$).

Tablo 52. Prostat kanserli hastalarda gen ifade değ iş imleri ile klinikopatolojik özelliklerin Spearman korelasyonu katsayıları

	STK11 gen ifadesi*	PRKACA gen ifadesi*
ISUP Derece	0,083	-0,050
DM varlığ ı	0,014	-0,025
Metformin kullanımı	0,115	0,228
Perinöral İnvazyon	0,042	0,263
Vasküler invazyon	-0,030	-0,097
Lenfatik İnvazyon	0,005	0,092
Prostat dış ı tutulum	-0,096	-0,042
Cerrahi sınır pozitifliğ i	0,027	-0,143

*: $p>0,05$

Prostat kanserli hastalardaki STK11 ve PRKACA gen ifadeleri değ iş imleri arasında istatistiksel anlamlı bir iliş ki saptanmadı (Tablo 53).

Tablo 53. Prostat Kanseri Hastalarında PRKACA ve STK11 gen ifade iliş kisi

		STK11 İfadesi	PRKACA İfadesi
STK11 İfadesi	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,066
	p değ eri	.	0,624
	N	57	57
PRKACA İfadesi	Korelasyon Katsayısı	0,066	1,000
	p değ eri	0,624	.
	N	57	57

Ct ile ilgili ortalama hesaplamalarında %95 persantil dış ında kalan 4 ölçüm değ eri hesaplama dış ında tutuldu (BPH26, BPH49, BPH51, Pca23). Prostat hastalarındaki genel ve histolojiye göre ilgili genlerin Ct, Δ Ct, $\Delta\Delta$ Ct ve $2-\Delta\Delta$ Ct değ erleri Tablo 54'de g österilmektedir.

Tablo 54. Prostat hastalarında STK11 ve PRKACA genlerinin qPCR sonuçları

		SELİM PROSTAT HİPERPLAZİSİ	PROSTAT KANSERİ	TÜM GRUP		
STK11	Çalışma Dokusu	Ct	30,95 ± 2,77*	29,22 ± 2,49*	30,01 ± 2,75	
		ΔCt	-0,93 ± 3,19	-1,56 ± 1,38	-1,27 ± 2,39	
	Normal Doku	Ct	30,87 ± 3,02	29,91 ± 2,48	30,35 ± 2,76	
		ΔCt	-1,2 ± 2,66	-1,07 ± 1,37	-1,13 ± 2,05	
			ΔΔCt	0,27 ± 2,67	-0,49 ± 1,33	-0,14 ± 2,08
			2 ^{-ΔΔCt}	2,39 ± 3,32	2,31 ± 3,56	2,34 ± 3,44
PRKACA	Çalışma Dokusu	Ct	30,2 ± 2,01	30,84 ± 2,24	30,55 ± 2,15	
		ΔCt	0,39 ± 1,3	0,69 ± 1,24	0,56 ± 1,27	
	Normal Doku	Ct	30,29 ± 2,35	30,21 ± 2,01	30,25 ± 2,16	
		ΔCt	0,06 ± 1,24	0,16 ± 1,1	0,11 ± 1,16	
			ΔΔCt	0,34 ± 1,31	0,53 ± 1,52	0,44 ± 1,42
			2 ^{-ΔΔCt}	1,18 ± 1,35	1,01 ± 0,76	1,09 ± 1,07
		Ct	0,06 ± 1,24	0,16 ± 1,1	0,11 ± 1,16	

* : p=0,001

Tüm prostat hastalarının %62'sinde STK11 gen ifadesi artarken PRKACA gen ifadesi %59'unda azalmıştır (p<0,001). Selim prostat hiperplazisi ve prostat adenokarsinom için genlerin ifade düzeyleri ve karşılaştırmaları Tablo 55'de gösterilmektedir.

Tablo 55. Prostat histolojisine göre STK11 ve PRKACA gen ifade değişim karşılaştırması

		SELİM PROSTAT HİPERPLAZİSİ	PROSTAT KANSERİ	P DEĞERİ
STK11 İFADESİ	Azalmış	19 (%38)	17 (%30)	0,538
	Değişim yok	3 (%6)	6 (%10)	
	Artmış	28 (%60)	34 (%60)	
PRKACA İFADESİ	Azalmış	31 (%62)	32 (%56)	0,664
	Değişim yok	3 (%6)	6 (%11)	
	Artmış	16 (%32)	19 (%33)	

STK11 ve PRKACA genlerinin ifade değişimi olmayanlar dışlandığında kalan 98 hasta üzerinden ifade değişimlerinin birbiri ile ilişkisi Tablo 56'da gsterilmektedir. İfade değişimleri arasında anlamlı bir ilişki gsterilememiştir ($p = 0,692$).

Tablo 56. STK11 ve PRKACA gen ifade değişimleri

		PRKACA İfadesi	
		Azalmış	Artmış
STK11 İfadesi	Azalmış	20 (%63)	12 (%37)
	Artmış	38 (%67)	19 (%33)

STK11 ve PRKACA genleri ifade değişimi ile prostat hacim ve PSA ilişkisi Tablo 57'de verilmiştir.

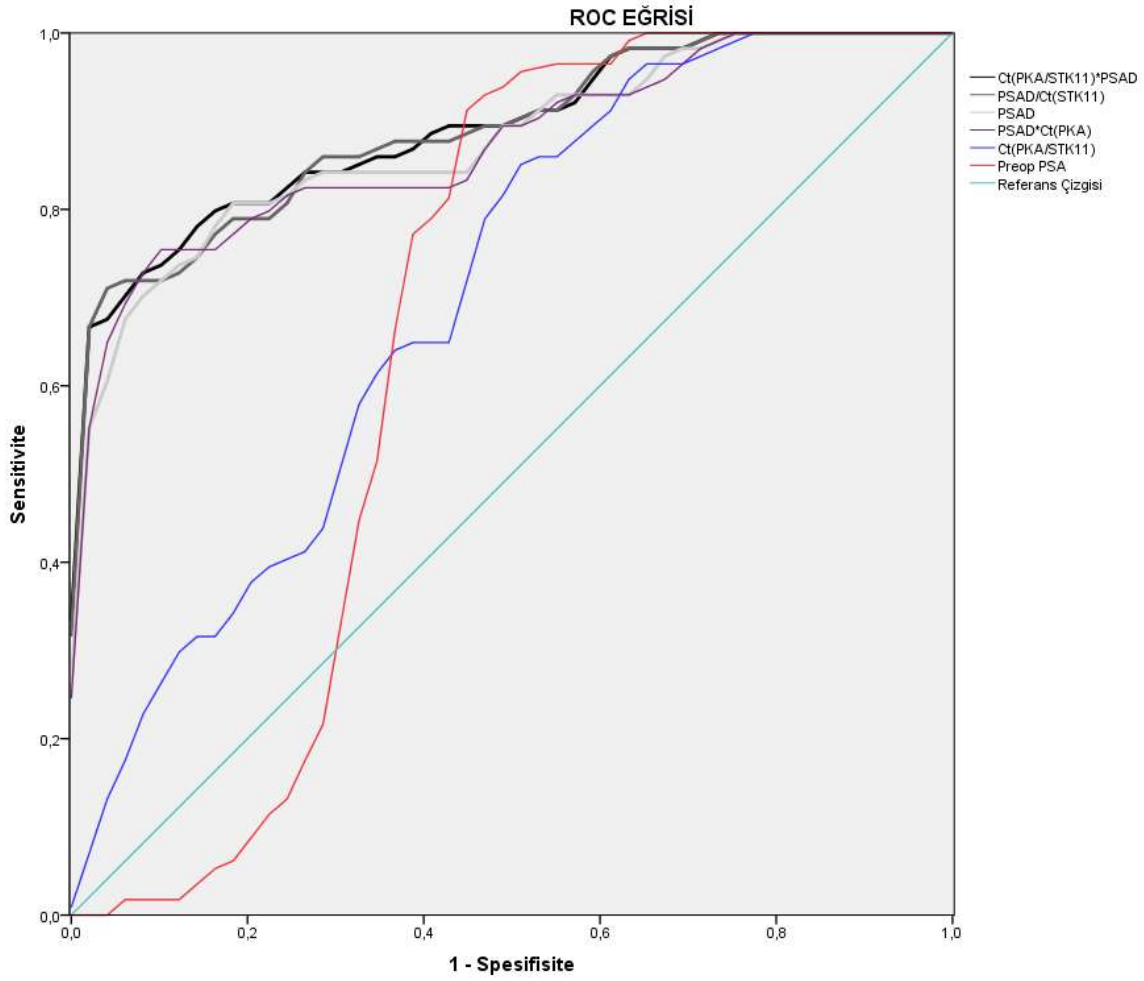
Tablo 57. STK11 ve PRKACA genleri ifade değişimi ile prostat hacim ve PSA ilişkisi

		Preop PSA			Prostat Hacmi		
		Ortalama \pm S.S.	Medyan	p değeri	Ortalama \pm S.S.	Medyan	p değeri
PRKACA Gen İfadesi	Azalmış	6,15 \pm 3,90	5	0,205	62,62 \pm 35,42	55	0,041
	Değişim yok	6,61 \pm 4,29	5,5		84,11 \pm 50,25	65	
	Artmış	7,22 \pm 5,06	6,06		75,77 \pm 51,34	61	
STK11 Gen İfadesi	Azalmış	6,54 \pm 4,65	5,11	0,956	82,25 \pm 50,76	65,50	0,044
	Değişim yok	7,22 \pm 3,04	8		63,67 \pm 28,61	58	
	Artmış	6,47 \pm 4,33	5,50		62,12 \pm 37,76	53,50	

PRKACA gen ifadesi artanlarda ve STK11 gen ifadesi azalanlarda prostat hacmi anlamlı olarak yksek saptandı.

Tm prostat hastalarındaki ortak laboratuvar, prostat olçmeleri, klinik değerlendirmeler, gen ifade değerleri, qPCR parametreleri kanser tanısı belirlemedeki etkinlikleri değerlendirilerek ROC analizleri yapıldı. İçlerinden istatistiksel anlamlı olanlar hem çalışma dokuları (tümör ve hiperplazi) hem de normal prostat dokularından ayrı ayrı değerlendirilerek PSA dansitesi/ Ct(STK11), Ct(PKA/STK11) ve PSA dansitesi* Ct(PKA/STK11) gibi parametrelerin kanser tanısı öngörmede yardımcı olabileceği saptandı (şekil 21, şekil 22, Tablo 58-61).

Şekil 21. Prostat hastalarında çalışma dokularındaki (tümör ve hiperplazi) parametreler ile kanser tanısı için değerlendirilen ROC eğrileri



Tablo 58. ROC analizi değişken değerlendirme sonuçları

Değişkenler	Eğri Altı Alan	Standart Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Ct(PKA/STK11)* PSA Dansitesi	0,895	0,030	0,000	0,836	0,953
PSA Dansitesi/ Ct (STK11)	0,893	0,030	0,000	0,834	0,952
PSA Dansitesi (PSA/Prostat Hacmi)	0,878	0,033	0,000	0,814	0,942
Ct(PKA)* PSA Dansitesi	0,874	0,033	0,000	0,809	0,940
Ct (PKA/STK11)	0,701	0,051	0,000	0,600	0,802
Preop PSA	0,660	0,061	0,005	0,542	0,779

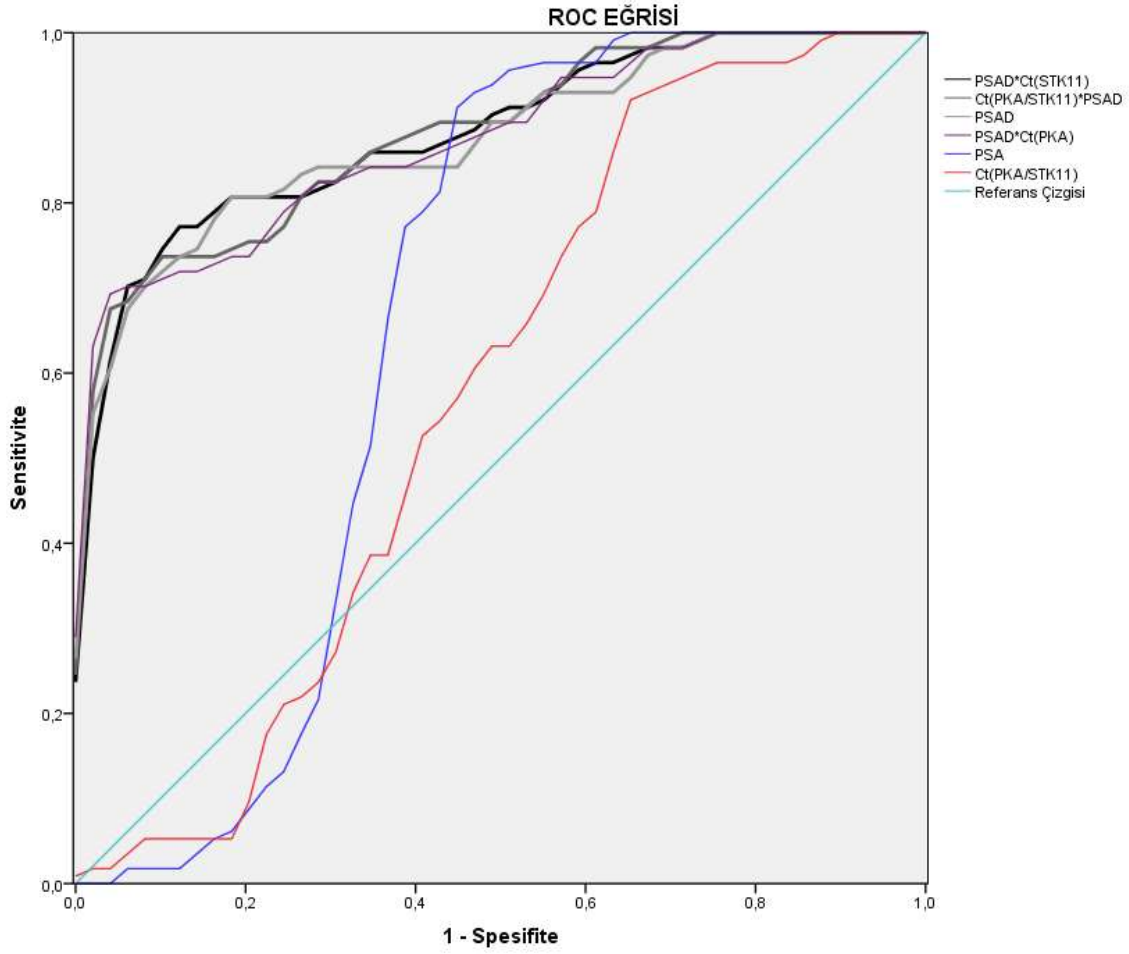
Tablo 59. Kanser tanısında değerlendirilen parametrelerin farklı eşikler için sensitivite ve spesifisite değerleri

PSA			PSAD			PSAD/Ct(STK11)		
Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite	Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite	Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite
0,11	1,00	1,00	1,33	1,00	1,00	-0,92	1,00	1,00
1,21	1,00	0,98	2,40	1,00	0,98	0,08	1,00	0,98
1,35	1,00	0,96	2,50	1,00	0,96	0,08	1,00	0,96
1,50	1,00	0,94	2,73	1,00	0,94	0,08	1,00	0,94
1,70	1,00	0,92	3,00	1,00	0,92	0,09	1,00	0,92
1,85	1,00	0,90	3,12	1,00	0,90	0,10	1,00	0,90
1,95	1,00	0,84	3,22	1,00	0,88	0,10	1,00	0,88
2,01	1,00	0,80	3,30	1,00	0,86	0,11	1,00	0,86
2,07	1,00	0,78	3,39	1,00	0,84	0,11	1,00	0,84
2,21	1,00	0,76	3,54	1,00	0,82	0,11	1,00	0,82
2,35	1,00	0,71	3,68	1,00	0,80	0,12	1,00	0,80
2,50	1,00	0,69	3,83	1,00	0,78	0,12	1,00	0,78
2,68	1,00	0,65	3,95	1,00	0,76	0,13	1,00	0,76
2,88	1,00	0,63	3,98	1,00	0,73	0,13	1,00	0,73
3,06	0,98	0,63	4,09	0,98	0,73	0,13	1,00	0,71
3,13	0,96	0,61	4,29	0,98	0,71	0,13	0,98	0,71
3,21	0,96	0,59	4,48	0,98	0,69	0,14	0,98	0,69
3,38	0,96	0,57	4,64	0,98	0,67	0,15	0,98	0,67
3,54	0,96	0,55	4,77	0,96	0,67	0,15	0,98	0,65
3,68	0,96	0,51	4,91	0,96	0,65	0,15	0,98	0,63
3,78	0,95	0,51	4,99	0,95	0,65	0,16	0,98	0,61
3,83	0,95	0,49	5,03	0,93	0,65	0,17	0,96	0,61
3,88	0,93	0,49	5,10	0,93	0,63	0,17	0,96	0,59
3,93	0,93	0,47	5,24	0,93	0,61	0,17	0,95	0,59
3,97	0,93	0,45	5,39	0,93	0,59	0,18	0,95	0,57
4,00	0,89	0,45	5,45	0,93	0,57	0,18	0,93	0,57
4,05	0,84	0,43	5,48	0,93	0,55	0,19	0,91	0,57
4,18	0,81	0,43	5,49	0,93	0,53	0,19	0,91	0,55
4,34	0,79	0,43	5,75	0,91	0,53	0,20	0,91	0,53
4,46	0,79	0,41	6,18	0,89	0,53	0,21	0,91	0,51
4,55	0,77	0,39	6,39	0,89	0,51	0,21	0,89	0,51
4,71	0,75	0,37	6,48	0,89	0,49	0,21	0,89	0,49
4,82	0,74	0,37	6,59	0,89	0,47	0,22	0,89	0,47
4,91	0,72	0,37	6,65	0,88	0,47	0,22	0,89	0,45
5,05	0,68	0,37	6,84	0,86	0,47	0,22	0,88	0,45
5,11	0,67	0,37	7,10	0,84	0,47	0,23	0,88	0,43
5,23	0,65	0,37	7,23	0,84	0,45	0,23	0,88	0,41
5,42	0,63	0,37	7,29	0,84	0,43	0,23	0,88	0,39
5,58	0,61	0,37	7,36	0,84	0,41	0,24	0,88	0,37
5,75	0,60	0,37	7,42	0,84	0,39	0,25	0,88	0,35

5,87	0,58	0,37	7,47	0,84	0,37	0,25	0,86	0,35
5,95	0,58	0,35	7,58	0,84	0,35	0,25	0,86	0,33
6,01	0,49	0,35	7,69	0,84	0,33	0,25	0,86	0,31
6,06	0,47	0,35	7,72	0,84	0,31	0,26	0,86	0,29
6,17	0,47	0,33	7,76	0,84	0,29	0,26	0,86	0,27
6,27	0,46	0,33	7,94	0,84	0,27	0,26	0,84	0,27
6,31	0,44	0,33	8,11	0,82	0,27	0,27	0,82	0,27
6,36	0,42	0,33	8,17	0,82	0,24	0,28	0,82	0,24
6,56	0,42	0,31	8,21	0,81	0,24	0,29	0,81	0,24
6,76	0,40	0,31	8,37	0,81	0,22	0,29	0,79	0,24
6,81	0,39	0,31	8,58	0,81	0,20	0,29	0,79	0,22
6,91	0,37	0,31	8,65	0,81	0,18	0,30	0,79	0,20
7,05	0,33	0,31	8,67	0,81	0,16	0,30	0,79	0,18
7,11	0,32	0,31	8,77	0,79	0,16	0,30	0,79	0,16
7,16	0,30	0,31	8,88	0,77	0,16	0,30	0,77	0,16
7,23	0,28	0,31	8,99	0,75	0,16	0,31	0,75	0,16
7,38	0,26	0,31	9,17	0,75	0,14	0,31	0,75	0,14
7,60	0,25	0,31	9,32	0,74	0,14	0,32	0,74	0,14
7,85	0,25	0,29	9,44	0,74	0,12	0,32	0,74	0,12
8,11	0,21	0,29	9,48	0,74	0,10	0,32	0,72	0,12
8,25	0,19	0,29	9,61	0,72	0,10	0,33	0,72	0,10
8,64	0,19	0,27	9,75	0,70	0,10	0,34	0,72	0,08
9,10	0,18	0,27	9,77	0,70	0,08	0,35	0,72	0,06
9,25	0,16	0,27	9,92	0,70	0,06	0,35	0,72	0,04
9,44	0,14	0,24	10,39	0,68	0,06	0,35	0,70	0,04
9,73	0,12	0,24	10,83	0,67	0,06	0,36	0,70	0,02
9,99	0,12	0,22	11,03	0,65	0,06	0,37	0,68	0,02
10,70	0,11	0,22	11,34	0,65	0,04	0,37	0,67	0,02
11,65	0,11	0,20	11,60	0,63	0,04	0,38	0,65	0,02
12,10	0,09	0,20	11,67	0,61	0,04	0,38	0,63	0,02
12,21	0,07	0,20	11,87	0,60	0,04	0,38	0,63	0,00
12,26	0,07	0,18	12,10	0,58	0,04	0,39	0,61	0,00
12,32	0,05	0,18	12,24	0,56	0,04	0,40	0,60	0,00
12,67	0,05	0,16	12,40	0,56	0,02	0,41	0,58	0,00
13,50	0,05	0,14	12,55	0,54	0,02	0,43	0,56	0,00
14,33	0,04	0,14	12,65	0,54	0,00	0,44	0,54	0,00
14,85	0,02	0,14	13,06	0,53	0,00	0,44	0,53	0,00
15,20	0,02	0,12	13,54	0,51	0,00	0,45	0,51	0,00
15,73	0,02	0,10	13,83	0,47	0,00	0,47	0,49	0,00
16,26	0,02	0,08	14,18	0,46	0,00	0,49	0,47	0,00
16,70	0,02	0,06	14,60	0,44	0,00	0,51	0,46	0,00
17,60	0,00	0,04	15,09	0,42	0,00	0,52	0,44	0,00
20,33	0,00	0,02	15,52	0,40	0,00	0,53	0,42	0,00
23,45	0,00	0,00	16,12	0,39	0,00	0,53	0,40	0,00
			16,59	0,37	0,00	0,54	0,39	0,00
			16,84	0,35	0,00	0,57	0,37	0,00

			17,08	0,33	0,00	0,59	0,35	0,00
			17,18	0,32	0,00	0,60	0,33	0,00
			17,36	0,30	0,00	0,62	0,32	0,00
			17,75	0,28	0,00	0,64	0,30	0,00
			18,60	0,25	0,00	0,66	0,28	0,00
			19,74	0,23	0,00	0,68	0,26	0,00
			20,42	0,21	0,00	0,68	0,25	0,00
			21,39	0,19	0,00	0,70	0,23	0,00
			22,29	0,18	0,00	0,72	0,21	0,00
			22,47	0,16	0,00	0,73	0,19	0,00
			22,61	0,14	0,00	0,73	0,18	0,00
			22,86	0,12	0,00	0,74	0,16	0,00
			23,54	0,11	0,00	0,74	0,14	0,00
			24,21	0,09	0,00	0,76	0,12	0,00
			24,92	0,07	0,00	0,77	0,11	0,00
			29,54	0,05	0,00	0,79	0,09	0,00
			35,72	0,04	0,00	0,82	0,07	0,00
			42,89	0,02	0,00	1,00	0,05	0,00
			49,00	0,00	0,00	1,18	0,04	0,00
						1,36	0,02	0,00
						2,51	0,00	0,00

Şekil 22. Prostat hastalarında normal prostat dokularındaki parametreler ile kanser tanısı için değerlendirilen ROC eğrileri



Tablo 60. ROC analizi değişken değerlendirme sonuçları

Değişkenler	Eğri Altı Alan	Standart Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
PSA Dansitesi/ Ct (STK11)	0,884	0,032	0,000	0,822	0,946
Ct(PKA/STK11)* PSA Dansitesi	0,884	0,031	0,000	0,822	0,945
PSA Dansitesi (PSA/Prostat Hacmi)	0,878	0,033	0,000	0,814	0,942
Ct(PKA)* PSA Dansitesi	0,877	0,032	0,000	0,814	0,941
Preop PSA	0,660	0,061	0,005	0,542	0,779
Ct (PKA/STK11)	0,575	0,059	0,184	0,460	0,690

Tablo 61 . Kanser tanısında değerlendirilen parametrelerin farklı eşikler için duyarlılık ve özgüllük değerleri

PSA			PSAD			PSAD/Ct(STK11)		
Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite	Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite	Pozitif Sonuç \geq	Sensitive	1 - Spesifisite
0,11	1,00	1,00	1,33	1,00	1,00	-0,92	1,00	1,00
1,21	1,00	0,98	2,40	1,00	0,98	0,08	1,00	0,98
1,35	1,00	0,96	2,50	1,00	0,96	0,08	1,00	0,96
1,50	1,00	0,94	2,73	1,00	0,94	0,09	1,00	0,94
1,70	1,00	0,92	3,00	1,00	0,92	0,09	1,00	0,92
1,85	1,00	0,90	3,12	1,00	0,90	0,10	1,00	0,90
1,95	1,00	0,84	3,22	1,00	0,88	0,10	1,00	0,88
2,01	1,00	0,80	3,30	1,00	0,86	0,10	1,00	0,86
2,07	1,00	0,78	3,39	1,00	0,84	0,11	1,00	0,84
2,21	1,00	0,76	3,54	1,00	0,82	0,12	1,00	0,82
2,35	1,00	0,71	3,68	1,00	0,80	0,12	1,00	0,80
2,50	1,00	0,69	3,83	1,00	0,78	0,13	1,00	0,78
2,68	1,00	0,65	3,95	1,00	0,76	0,13	1,00	0,76
2,88	1,00	0,63	3,98	1,00	0,73	0,13	1,00	0,73
3,06	0,98	0,63	4,09	0,98	0,73	0,14	0,98	0,73
3,13	0,96	0,61	4,29	0,98	0,71	0,14	0,98	0,71
3,21	0,96	0,59	4,48	0,98	0,69	0,15	0,98	0,69
3,38	0,96	0,57	4,64	0,98	0,67	0,15	0,98	0,67
3,54	0,96	0,55	4,77	0,96	0,67	0,16	0,98	0,65
3,68	0,96	0,51	4,91	0,96	0,65	0,16	0,96	0,65
3,78	0,95	0,51	4,99	0,95	0,65	0,16	0,96	0,63
3,83	0,95	0,49	5,03	0,93	0,65	0,16	0,96	0,61
3,88	0,93	0,49	5,10	0,93	0,63	0,16	0,96	0,59
3,93	0,93	0,47	5,24	0,93	0,61	0,17	0,95	0,59
3,97	0,93	0,45	5,39	0,93	0,59	0,17	0,95	0,57
4,00	0,89	0,45	5,45	0,93	0,57	0,17	0,93	0,57
4,05	0,84	0,43	5,48	0,93	0,55	0,18	0,93	0,55
4,18	0,81	0,43	5,49	0,93	0,53	0,20	0,91	0,55
4,34	0,79	0,43	5,75	0,91	0,53	0,20	0,91	0,53
4,46	0,79	0,41	6,18	0,89	0,53	0,20	0,91	0,51
4,55	0,77	0,39	6,39	0,89	0,51	0,21	0,91	0,49
4,71	0,75	0,37	6,48	0,89	0,49	0,21	0,89	0,49
4,82	0,74	0,37	6,59	0,89	0,47	0,22	0,89	0,47
4,91	0,72	0,37	6,65	0,88	0,47	0,22	0,88	0,47
5,05	0,68	0,37	6,84	0,86	0,47	0,22	0,88	0,45
5,11	0,67	0,37	7,10	0,84	0,47	0,22	0,88	0,43
5,23	0,65	0,37	7,23	0,84	0,45	0,23	0,86	0,43
5,42	0,63	0,37	7,29	0,84	0,43	0,23	0,86	0,41
5,58	0,61	0,37	7,36	0,84	0,41	0,23	0,86	0,39
5,75	0,60	0,37	7,42	0,84	0,39	0,24	0,86	0,37
5,87	0,58	0,37	7,47	0,84	0,37	0,24	0,86	0,35

5,95	0,58	0,35	7,58	0,84	0,35	0,24	0,86	0,33
6,01	0,49	0,35	7,69	0,84	0,33	0,25	0,84	0,33
6,06	0,47	0,35	7,72	0,84	0,31	0,26	0,82	0,33
6,17	0,47	0,33	7,76	0,84	0,29	0,27	0,82	0,31
6,27	0,46	0,33	7,94	0,84	0,27	0,27	0,82	0,29
6,31	0,44	0,33	8,11	0,82	0,27	0,28	0,81	0,29
6,36	0,42	0,33	8,17	0,82	0,24	0,28	0,81	0,27
6,56	0,42	0,31	8,21	0,81	0,24	0,29	0,81	0,24
6,76	0,40	0,31	8,37	0,81	0,22	0,29	0,81	0,22
6,81	0,39	0,31	8,58	0,81	0,20	0,29	0,81	0,20
6,91	0,37	0,31	8,65	0,81	0,18	0,29	0,81	0,18
7,05	0,33	0,31	8,67	0,81	0,16	0,30	0,81	0,16
7,11	0,32	0,31	8,77	0,79	0,16	0,30	0,79	0,16
7,16	0,30	0,31	8,88	0,77	0,16	0,30	0,77	0,16
7,23	0,28	0,31	8,99	0,75	0,16	0,30	0,77	0,14
7,38	0,26	0,31	9,17	0,75	0,14	0,31	0,77	0,12
7,60	0,25	0,31	9,32	0,74	0,14	0,31	0,77	0,10
7,85	0,25	0,29	9,44	0,74	0,12	0,31	0,75	0,10
8,11	0,21	0,29	9,48	0,74	0,10	0,32	0,74	0,10
8,25	0,19	0,29	9,61	0,72	0,10	0,32	0,72	0,10
8,64	0,19	0,27	9,75	0,70	0,10	0,32	0,72	0,08
9,10	0,18	0,27	9,77	0,70	0,08	0,33	0,70	0,08
9,25	0,16	0,27	9,92	0,70	0,06	0,34	0,70	0,06
9,44	0,14	0,24	10,39	0,68	0,06	0,34	0,70	0,04
9,73	0,12	0,24	10,83	0,67	0,06	0,35	0,68	0,04
9,99	0,12	0,22	11,03	0,65	0,06	0,35	0,67	0,04
10,70	0,11	0,22	11,34	0,65	0,04	0,36	0,65	0,04
11,65	0,11	0,20	11,60	0,63	0,04	0,36	0,63	0,04
12,10	0,09	0,20	11,67	0,61	0,04	0,38	0,61	0,04
12,21	0,07	0,20	11,87	0,60	0,04	0,39	0,60	0,04
12,26	0,07	0,18	12,10	0,58	0,04	0,40	0,58	0,04
12,32	0,05	0,18	12,24	0,56	0,04	0,40	0,56	0,04
12,67	0,05	0,16	12,40	0,56	0,02	0,41	0,54	0,04
13,50	0,05	0,14	12,55	0,54	0,02	0,41	0,53	0,04
14,33	0,04	0,14	12,65	0,54	0,00	0,42	0,53	0,02
14,85	0,02	0,14	13,06	0,53	0,00	0,43	0,51	0,02
15,20	0,02	0,12	13,54	0,51	0,00	0,44	0,49	0,02
15,73	0,02	0,10	13,83	0,47	0,00	0,45	0,47	0,02
16,26	0,02	0,08	14,18	0,46	0,00	0,46	0,47	0,00
16,70	0,02	0,06	14,60	0,44	0,00	0,46	0,46	0,00
17,60	0,00	0,04	15,09	0,42	0,00	0,47	0,44	0,00
20,33	0,00	0,02	15,52	0,40	0,00	0,49	0,42	0,00
23,45	0,00	0,00	16,12	0,39	0,00	0,50	0,40	0,00
			16,59	0,37	0,00	0,51	0,39	0,00
			16,84	0,35	0,00	0,54	0,37	0,00
			17,08	0,33	0,00	0,57	0,35	0,00

			17,18	0,32	0,00	0,57	0,33	0,00
			17,36	0,30	0,00	0,59	0,32	0,00
			17,75	0,28	0,00	0,60	0,30	0,00
			18,60	0,25	0,00	0,61	0,28	0,00
			19,74	0,23	0,00	0,61	0,26	0,00
			20,42	0,21	0,00	0,65	0,25	0,00
			21,39	0,19	0,00	0,70	0,23	0,00
			22,29	0,18	0,00	0,71	0,21	0,00
			22,47	0,16	0,00	0,73	0,19	0,00
			22,61	0,14	0,00	0,75	0,18	0,00
			22,86	0,12	0,00	0,77	0,16	0,00
			23,54	0,11	0,00	0,79	0,14	0,00
			24,21	0,09	0,00	0,80	0,12	0,00
			24,92	0,07	0,00	0,81	0,11	0,00
			29,54	0,05	0,00	0,83	0,09	0,00
			35,72	0,04	0,00	0,88	0,07	0,00
			42,89	0,02	0,00	1,04	0,05	0,00
			49,00	0,00	0,00	1,24	0,04	0,00
						1,49	0,02	0,00
						2,67	0,00	0,00

5. TARTIŞMA

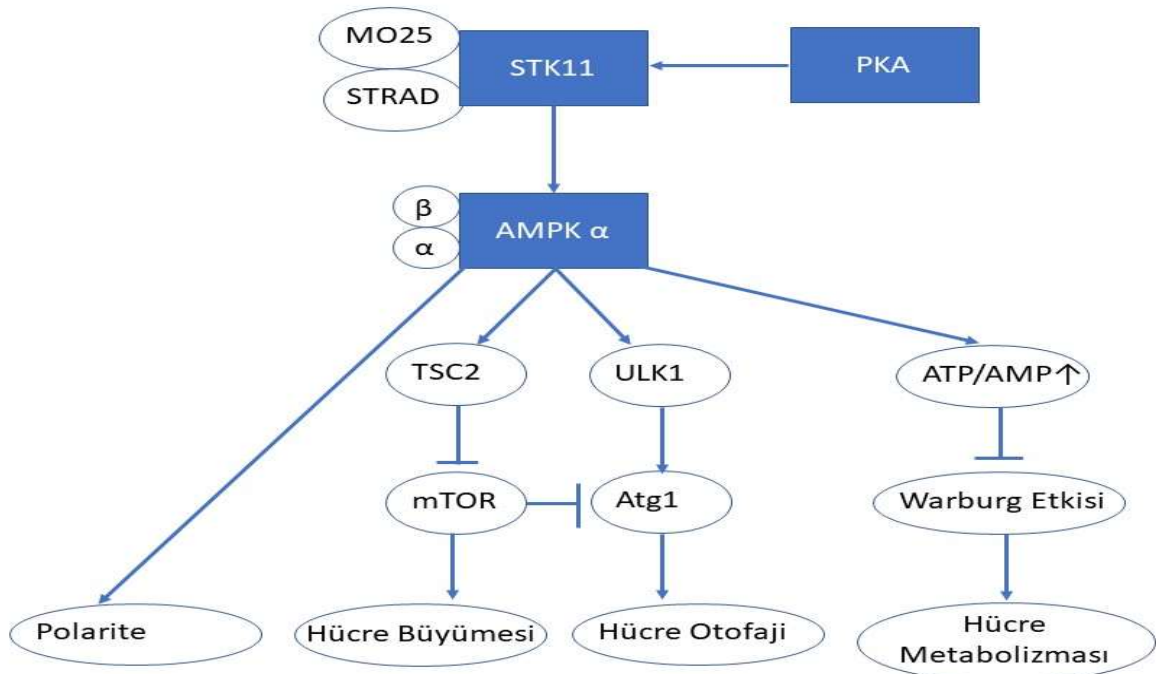
Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanserdir. Tüm kanserler içerisinde %15'ini kapsayan prostat kanserinin organ dışına metastaz yapması durumunda 5 yıllık ölüm oranları yaklaşık %60 olarak bildirilmektedir [1, 168]. Bu nedenle, prostat kanserinin erken tanısı oldukça önemlidir. Çalışmamızda prostat patogenezinin selim prostat hiperplazisinden prostat kanserine uzanan yelpazesinde STK11 ve PRKACA gen ifade değişimlerini, bu ifade değişimlerinin karsinogenez veya prostat hiperplazisindeki etkisini, selim-malign ayırımındaki işlevselliğini ve ifade değişimlerinin hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkilerini araştırdık.

Öncelikle çalışmamızda gen ifadesi alınamayan dokuların büyük bir kısmı (%77) TUR-P hastalarına aitti ($p=0,007$). İfade alınamayanların oranı TUR-P uygulanan hastalar içerisinde %22 olup bu durum diğer cerrahi yöntemlerden farklı olarak TUR-P işleminde doku kesme esnasında uygulanan elektrik akımının yarattığı doku koagülasyonuna bağlı olabilir. Çalışmamızda uygulanan TUR-P işleminde bipolar veya monopolar akım sistemleri uygulanmış olup bunların standart doku koagülasyon derinlikleri $118 \pm 22 \mu\text{m}$ ve $287 \pm 57 \mu\text{m}$ arasındadır [169]. İfade alınmaması bu doku koagülasyonunun yarattığı tahribata bağlı olabilir. Çalışmamızda araştırdığımız genlerden olan STK11 proteini diğer araştırma konusu olan cAMP-bağımlı protein kinaz A (PKA) tarafından özgün fosforillenme bölgesine (Arg⁴²⁸-Arg-Leu-Ser⁴³¹) fosfor grupları eklenmesi ile aktif hale gelir [170, 171]. Etkisini gösterebilmesi için STK11'in PKA tarafından aktivasyonu kadar hücre içi yerleşimi de önemlidir [170, 171]. STK11'in fosforillenme bölgesinin bir amino asit sonrasında bir CAAX kutusu motifi olan evrimsel korunmuş frenillenme motifi (Cys⁴³³-Lys-Gln-Gln⁴³⁶) bulunur. CAAX kutusu motifi içeren diğer proteinlerde de olduğu gibi protein yazılımı sonrası değişimlerden olan frenillenme enzimin hücre içi yerleşimi ve proteinler arası iletişim için önemlidir [170, 171]. Örneğin,

Cys⁴³³ 'ün alanin amino asidine değişimi proteinin hücre zarına yerleşimini engellemektedir [170]. Yine, CAAX kutusunun hemen öncesinde sıklıkla pozitif yüklü amino asitlerin varlığı CAAX kutusu içeren proteinlerin hücre zarındaki asidik fosfolipitler ile elektrostatik bağ oluşturmaya yardımcı olmaktadır [172]. STK11 proteininin CAAX bölgesindeki serin amino asidinin PKA tarafından fosforillenmesi pozitif yükü değiştirmektedir ancak henüz bunun hücre içi yerleşimi üzerine bir etkisi olup olmadığı gösterilmemiştir [170]. STK11 protein diğer kinazlar tarafından da fosforillenmektedir. Bunlardan aPKC ζ ve p90^{RSK} STK11'i PKA ile benzer C-terminal bölgedeki Serinden fosforillerken, DNA hasar kontrol proteini olan ATM, radyasyon ilişkili DNA hasarında STK11'i Thr366'den fosforiller [173-175].

STK11 proteininin etki gösterdiği önemli yollardan biri de STK11-AMPK yolağıdır ve bu yolak üzerinden özellikle hücre metabolizması, hücre büyümesi, hücre polaritesi ve otofajide etki oluşturmaktadır (Şekil 23) [176].

Şekil 23. STK11-AMPK yolağı



Bu etkileri oluşturabilmek için AMPK fosforillenmesinden önce STK11, STE20-ilişkili adaptör proteinine (STRAD) bağlanarak çekirdekten sitoplazmaya geçer [177]. STRAD hem STK11 substratı olup hem de STK11 oto-fosforilasyonunu arttırmaktadır [177]. STK11-AMPK yolağındaki önemli diğer bir protein, MO-25 (fare proteini 25) STRAD karboksi ucu ile etkileşerek STK11 ve STRAD bağlanmasının daha sağlam olmasına ve kompleksin hücre zarına tutunmasına yardımcı olur [176, 178]. Aktive STK11, tümör baskılayıcı özelliğini AMPK (AMP aktive protein kinaz) proteininin fosforillenmesi ve aktivasyonu ile gösterir. Hücre içi AMP/ATP oranındaki artış ile AMPK proteinin γ alt ünitesindeki sistationin- β -sentaza AMP bağlanması ile protein konformasyonundaki değişim STK11'in AMPK'nın α alt ünitesindeki tek ana fosforillenme bölgesini (Threonin 172) fosforillemesine neticede aktivasyonunu sağlamaktadır [179].

Ancak, bu kontrolün ortadan kalkması ile hücre döngüsünde, ankor-bağımsız büyüme ve artmış hücre göçü gibi malign özellikler gelişebilmektedir [180]. STK11 geninin ilk kez tanımlandığı kalıtsal bir hastalık olan Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda STK11 proteinin kinaz bölgesindeki mutasyonlar enzim etkinliğini ortadan kaldırmaktadır [181]. Ancak, araştırılan kanser olgularında kanser tipine göre mutasyon saptanma oranları değişiklik göstermektedir. STK11 gen mutasyonları kolon ve testis kanserinde çok nadir görülürken, renal hücreli kanserde ve baş-boyun kanserlerinde çok daha yüksek oranlarda saptanmıştır [155, 182, 183].

Her ne kadar, STK11 kinaz aktivitesi AMPK proteini aktivasyonu için önemli olsa da, AMPK, CAMKK β gibi diğer bazı kinazlar ile de fosforillenerek STK11 bağımsız olarak aktive olabilmektedir. Tersine, STK11'de pek çok AMPK ilişkili proteini de (NUAK1, NUAK2, BRSK1, BRSK2, QIK, QSK, SIK, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MELK, SNRK) fosforillemektedir. Bu aktiviteler için STRAD ve MO-25 proteinleri de gerekli olup MELK dışında hepsinin aktivitelerini 50 kattan fazla arttırmaktadır [184, 185]. Bu nedenle, STK11 fonksiyon kaybına bağlı süreçler sadece AMPK sinyal yolağına bağlı olmayabilir. Ayrıca,

hücresinin bulunduğu ortam ve diğer yolların aktivitelerine göre STK11-AMPK sinyal yolağını kaybı tumoral hücrelere yaşam avantajı sağlayabilmektedir [186].

Yakın zamanda tanımlanmış olan yeni alternatif kesilme ürüne olan Stk11N izoformu çekirdek taşıma sinyalleri, fosforillenmesi ile farklılık göstermektedir [187]. Alternatif yazılım ürünü ΔN-LKB1 ise N-ucu bölge ve kinaz bölgenin bir kısmını içermemesine rağmen STK11'nin AMPK üzerindeki etkisini arttırmaktadır [188]. Bu durum, esas STK11-AMPK ilişkisinin nedensel karmaşık olabileceğini göstermektedir.

Yakın zamanda, TCGA verileri üzerinden yapılan bir prostat kanseri genetik sınıflama çalışmasında, amino asit, karbonhidrat, lipit, TCA döngüsü gibi metabolik aktivite ile ilişkili gen kümeleri oluşturularak özellikle ATM, BRCA1, TP53, STK11, FANCA, MSH2 ve FOXA genleri açısından farklılık gösteren altı alt grup oluşturulmuştur [55, 189]. Bu alt gruplardan C1 (AR, ATM), C3 (STK11, RB1, HOXB13) ve C5 (BRCA1, MSH2, FOXA1, TP53) belirli genler ile daha anlamlı ilişkili saptanırken, C3 ve C5 grubundaki hastaların erken dönem nüksleri diğerlerine göre daha yüksek ve hastalık seyirlerinin daha kötü olduğu belirtilmiştir [189]. Tedavi, takip ve gelecek ilaç çalışmalarında kullanılmaya üzere belirli alt grupların farklılığını göstermekle beraber bu çalışma genel olarak kanserin heterojen yapısını bir kez daha ortaya koymaktadır. Çalışmamızda araştırdığımız STK11 geni için özellikle C3 alt grubu ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bu alt grupta genel ortalamada STK11 gen aktivitesi azalmış olarak, Gleason skoru (4+3) ve takipteki en son ortalama PSA değerleri 0,412 olarak belirtilmiştir [189]. İlginç olarak, STK11 aktivitesi genel olarak azalmış olan bu C3 alt grupta mitokondri genlerinde ve oksidatif fosforilasyon yolağında artmış aktivite gösterilmiştir [189]. Çalışmamızdaki hastaların sadece %21'inde Gleason toplam skoru 7 olup dörtte üçünde toplam Gleason skor 6 olup ve takip PSA değeri 0,06 ng/ml idi.

Prostat patogeneziine yönelik mevcut çalışma ile selim prostat hiperplazisinde eş zamanlı STK11 ve PRKACA gen ifade düzeyleri ilk kez araştırılmıştır. Yakın zamanda deneysel hayvan çalışmasında *Stk11^{CKO}* farelerde Müller kanalı mezenşiminde STK11 kaybının periüretal stroma hiperplazisine neden olduğu gösterilmiş [190]. Bu durum, yetişkin dönemde Müller kanalı artığının selim prostat hiperplazisine neden olabileğii şeklinde yorumlanmıştır. Cre-LoxP aracılı homozigot STK11 mutasyonunun erkek farelerde atipik hiperplazi, prostat intraepitelyal neoplazi (PIN) ve bazı prostat loblarında hiperplaziye neden olduğu gösterilmiştir [177]. STK11 ifadesinin çalışıldığı 109 prostat kanseri hastasından oluşan seride STK11 gen ifadesinin %72,6 azalmış olduğu ve azalan hastaların yaşam sürelerinin düşük olduğu gösterilmiştir [178]. Bizim çalışmamızda STK11 gen ifadesinde azalma oranı %30 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda genel olarak hem selim prostat hiperplazisinde hem de prostat kanseri dokularında STK11 gen ifadesini artmış olarak saptadık. Ancak büyük prostatlarda büyük oranda STK11 gen ifadesinin azaldığını ve yine STK11 ifadesi azalmış olanlarda artmış olanlara göre daha yüksek prostat hacminin bulunduğu saptandı. Bulgularımız, STK11 ifade azalmasının prostat hacim veya hiperplazi ilişkisini doğrulamaktadır. Bu durum, hiperplazik stromanın dışında prostatın diğer hücresel elemanlarının artması üzerinden toplam prostat boyutunu artırıyor olmasına bağlı olabilir. Yahut, henüz aydınlatılmamış genin farklı yollar ile ilişkisine bağlı olabilir.

Çoğunlukla metastatik prostat kanseri kaynaklı hücre kültürlerinde PKA katalitik alt ünitenin çalışıldığı araştırmalarda ortak nokta prostat kanser dokusu içerisinde nöron çıkıntılarının gelişmesi, mitotik aktivitenin durması, nöron özgün enolaz üretimi gibi nöroendokrin farklılaşmanın ortaya çıkmasıdır [138-140]. Nöroendokrin farklılaşmanın önemi kendisi mitotik olmasa da yakınındaki prostat kanser hücrelerinde proliferatif aktivitede artışı uyarabilme ve bulunduğu hastalarda sağkalımı azaltmasıdır [141, 142]. Akson gelişimi gibi hücre polaritesinin sağlanmasında STK11'nin PKA-bağımlı fosforillenmesi gereklidir

[156,157]. Bu nedenle, nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanseri dokularında STK11 ve PRKACA ifadesinde artma beklenebilir. Ancak, çalışmamızda lokalize prostat kanseri olarak dahil edilen hastaların patoloji örneklerinde nöroendokrin farklılaşma saptanmamış ve hastalığın erken evresini temsil ederken STK11 gen ifadesinde artma ancak PRKACA gen ifadesinde azalma gözlenmiştir. Ayrıca, malign olmayan hiperplazide de benzer ifade eğilimi gözlenmiştir. Bu noktada, önemli bir nokta yukarıdaki çalışmalarda bahsi geçen hücre kültürlerinin örneğin LNCaP hücre kültürü lenf noduna metastaz yapmış hücrelerden köken almakta yani histolojik derecesi ileri ve hastalık evresi ileridir. Çalışmamızda prostat kanseri hastalarının 3/57'si pT3 yani lokal ileri hastalık olup geri kalanı lokalize evredir (pT2). Lokal evre pT2 ile lokal ileri hastalık pT3 arasında STK11 ve PRKACA gen ifadesi açısından fark saptanmamıştır ancak yine de sayının düşük olması da bu sonuca neden olabilir.

Bu çalışmada, bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmış olan STK11 gen ifadesinin hem selim prostat hiperplazisi hem de prostat kanserinde benzer oranda arttığı (sırasıyla %62 ve %61) saptandı. PRKACA gen ifadesi ise her iki grupta benzer oranda azalmış olarak saptandı (sırasıyla %62 ve %56). Sonuç olarak, prostat dokularında selim yada malign prostat patolojisinden bağımsız olarak STK11 gen ifadesinde artma ve PRKACA gen ifadesinde azalma belirlendi. Genel ortalama gen ifadelerinin oransal olarak ters yönlü olan ilişkisi korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki göstermedi. Her ne kadar tümör baskılayıcı özelliği ön planda olsa da STK11'in katalitik aktivitesinin meme kanserinde Östrojen Reseptör α için ko-aktivatör rolü olduğu gösterilmiştir [191]. Prostat kanseri ve selim prostat büyümesinde STK11 ifadesi ile östrojen reseptörleri arasındaki olası ilişkisinin ortaya çıkarılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda, literatürde AMPK, STK11 VE PKA ilişkisi dışında yolakta farklı etki mekanizması olabilecek proteinler tanımlanmıştır. STK11 hücresel enerji tüketimini AMPK üzerinden kontrol etmektedir [159]. Erken evre prostat kanserlerinde enerji kaynağı büyük

oranda lipitlere dayanmaktadır [109]. Sadece ileri evre prostat kanserinde metabolizma için ilave yollara ihtiyaç duyar [110-112]. Bu açıdan, hem selim prostat hiperplazisinde hem de lokalize prostat kanserinde hücre enerji kontrolündeki STK11 gen ifadesi çalışmamızda benzer saptanmıştır. Metforminin bu yolda STK11 üzerinden etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur [160]. Metforminin AMPK aktivasyonundaki etki yolağı tam olarak aydınlatılmamış olsa da bu etki için fonksiyonel STK11'e ihtiyaç duymaktadır [184]. Ayrıca, metformin tedavisi ile artan peroksinitrit (ONOO⁻) AMP/ATP-oranından bağımsız olarak AMPK aktivasyonu yapar ayrıca atipik protein kinaz zeta fosforillenmesini arttırarak STK11 fosforillenmesi de artar [175, 192]. Çalışmamızda tüm prostat hastalarının yaklaşık üçte biri DM nedeni ile metformin kullanmakta idi. Tam olarak ilaç alım süreleri ve miktarı bilinmemekle beraber metformin kullanım ile STK11 ve PRKACA gen ifadeleri arasında hem prostat hiperplazisinde hem de prostat kanserinde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Prostat kanseri hücre kültürü serilerinde metformin ile hücre ölümü indüklenirken, hiperglisemi ile hem bu etkide hem de bir anti-kanser ilacı olan dosetakselin etkisinde azalma gösterilmiştir [193]. Bu durumun STK11-AMPK yolağı dışında Insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2) üzerinden olduğu öne sürülmüştür [193].

STK11 ve hedhehog yolağı ilişkisinin prostat kanserinde araştırıldığı bir çalışmada STK11 geni işlev kaybının hedhehog üzerindeki negatif kontrolün kalkması ile kanser progresyonuna neden olduğu gösterilmiştir [162]. Bu çalışmada Western blot ile bakılan STK11 protein düzeyi normale göre yaklaşık %50 azaldığı gösterilmiş ancak çalışmada hastaların klinik evreleri tam olarak belirtilmemiştir [162].

Sigara dumanının doza bağımlı olarak akciğerde enflamatuar molekülleri arttırdığı, bunu STK11 ifadesini azaltarak LKB1/PEA3/ Δ Np63-bağımlı yolak üzerinden etki yaptığını gösterilmiştir [194]. Ancak, çalışmamızda hastaların demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde STK11 ve PRKACA gen ifadelerinin ne sigara kullanımını nede yaşa bağımlı olarak veya PSA düzeyine göre değişmediği gösterilmiştir. Sigara etkisinin, en azından çalışmamızda, görülmemesi akciğerdeki gibi dumanın doğrudan prostata temas etmemesi veya karsinogen maddelerin prostata kadar çeşitli eliminasyonlardan geçmesi olabilir.

Yine, çalışmamızdaki kanser dokularındaki STK11 ve PRKACA gen ifadeleri ile hasta patoloji değerlendirmelerindeki ve prognostik önemi olan perinöral invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, prostat dışı tutulum ve cerrahi sınır pozitifliği arasında ilişki gösterilmemiştir [195]. Ayrıca, prostat kanseri dokularının histolojik dereceleri ile STK11 ve PRKACA gen ifade değişimleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Prostat kanseri ve selim prostat hiperplazisi dokularının qPCR parametreleri açısından karşılaştırılmalarında STK11 Ct değerleri sırası ile $29,22 \pm 2,49$ ve $30,95 \pm 2,77$ olup istatistiksel olarak anlamlı olarak selim prostat hiperplazisinde daha yüksek bulunmuştur.

Günümüzde, prostat kanserinin erken tanısında selim-malign ayırımında öngörü kabiliyeti olan belirteçler oldukça önemlidir. Prostat kanseri için günümüzde en sık PSA ölçümü ve PSA ilişkili PSA dansitesi (PSA/Prostat hacmi) gibi diğer türev belirteçler kullanılmaktadır [196, 197]. PSA ölçümüne ait farklı eşik değerler biopsi kararında kullanılsa da PSA testi prostat kanserini öngörme için yeterince duyarlı bir test değildir [197]. PSA ölçüm değeri arttıkça kanser saptama olasılığı artmaktadır ancak düşük PSA değerlerinde de klinik önemli yüksek derece prostat kanserleri bulunmaktadır [51]. Yine, bazı nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanserleri fazla PSA üretmediklerinden PSA testinin etkinliğini düşürmektedir [47].

Çalışmamızda prostat kanserinin erken tanısında selim-malign ayırımında öngörü etkinliği olabilecek gen ifadelerinin qPCR parametreleri, PSA ölçümleri, PSA dansitesi ROC analizinde değerlendirildi. Bu analizler hem çalışma dokuları (kanser veya hiperplazi) hem de normal doku sonuçları için ayrı ayrı yapıldı. Her iki analizde de, PSA Dansitesi/ Ct (STK11) ve PSA Dansitesi*[Ct(PKA)/Ct(STK11)] yüksek eğri alan değerleri ile tek başına PSA dansitesi veya PSA ölçümüne göre prostat kanseri öngörmede daha etkin bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
2. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
3. Catalona, W.J., et al., *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2031-6.
4. Thompson, I.M.M.D., et al., *Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level < or =4.0 ng per Milliliter*. The New England Journal of Medicine, 2004. **350**(22): p. 2239-2248.
5. Campos-Fernandes, J.L., et al., *Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy*. Eur Urol, 2009. **55**(3): p. 600-6.
6. Loeb, S., et al., *Systematic review of complications of prostate biopsy*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 876-92.
7. Gallina, A., et al., *Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men*. International journal of cancer, 2008. **123**(3): p. 647-652.
8. *Emil A. Tanagho, Tom F. Lue. Chapter 1. Anatomy of the Genitourinary Tract. In: Jack W. McAninch, Tom F. Lue (Eds.). Smith & Tanagho's General Urology, 18e. New York: Mc Graw Hill Co; 2013.*
9. Selman, S.H., *The McNeal prostate: a review*. Urology, 2011. **78**(6): p. 1224-1228.
10. *Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History . Campbell-Walsh Urology, editor-in-chief, Alan J. Wein ; editors, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters.—Eleventh edition. 2016. pp 2425-2462.*
11. *Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster. Chapter 18. Male Genital System and Lower Urinary Tract . Robbins Basic Pathology 10e, 2018 ., 691-712.*
12. de la Rosette, J.J., et al., *Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: results from the ICS-"BPH" study*. Neurourology and urodynamics, 1998. **17**(2): p. 99-108.
13. Chute, C.G., et al., *The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms*. The Journal of urology, 1993. **150**(1): p. 85-89.
14. Arrighi, H.M., et al., *Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Urology, 1991. **38**(1 Suppl): p. 4-8.
15. Parsons, J.K., et al., *Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo Study*. The Journal of urology, 2010. **184**(3): p. 1040-1044.
16. McConnell, J.D., *Prostatic growth: new insights into hormonal regulation*. British journal of urology, 1995. **76 Suppl 1**: p. 5-10.
17. Russell, D.W. and J.D. Wilson, *Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes*. Annual review of biochemistry, 1994. **63**: p. 25-61.
18. Carson, C. and R. Rittmaster, *The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2003. **61**(4 Suppl 1): p. 2-7.
19. Isaacs, J.T. and D.S. Coffey, *Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia*. The Prostate. Supplement, 1989. **2**: p. 33-50.
20. McNeal, J., *Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology*. The Urologic clinics of North America, 1990. **17**(3): p. 477-486.

21. Sporn, M.B. and A.B. Roberts, *TGF-beta: problems and prospects*. Cell regulation, 1990. **1**(12): p. 875-882.
22. Wilding, G., et al., *Differential effects of transforming growth factor beta on human prostate cancer cells in vitro*. Molecular and cellular endocrinology, 1989. **62**(1): p. 79-87.
23. Lee, K.L. and D.M. Peehl, *Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia*. The Journal of urology, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1784-1791.
24. Cohen, P., S.E. Nunn, and D.M. Peehl, *Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues*. The Journal of endocrinology, 2000. **164**(2): p. 215-223.
25. Kramer, G., D. Mitteregger, and M. Marberger, *Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?* European urology, 2007. **51**(5): p. 1202-1216.
26. Inamura, S., et al., *Prostatic stromal inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia*. The Prostate, 2018. **78**(10): p. 743.
27. Nickel, J.C., et al., *Chronic Prostate Inflammation is Associated with Severity and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Symptoms and Risk of Acute Urinary Retention*. The Journal of urology, 2016. **196**(5): p. 1493-1498.
28. Shapiro, E., V. Hartanto, and H. Lepor, *Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis*. J Urol, 1992. **147**(4): p. 1167-70.
29. Schwinn, D.A. and C.G. Roehrborn, *Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms*. Int J Urol, 2008. **15**(3): p. 193-9.
30. Bell, K.J., et al., *Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies*. Int J Cancer, 2015. **137**(7): p. 1749-57.
31. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer*. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
32. Esposito, K., et al., *Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis*. J Endocrinol Invest, 2013. **36**(2): p. 132-9.
33. Blanc-Lapierre, A., et al., *Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada*. BMC Public Health, 2015. **15**: p. 913.
34. Preston, M.A., et al., *Metformin use and prostate cancer risk*. Eur Urol, 2014. **66**(6): p. 1012-20.
35. Vidal, A.C., et al., *Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(12): p. 2936-42.
36. Zhao, J., et al., *Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis*. BMC Cancer, 2016. **16**(1): p. 845.
37. Zhang, M., et al., *Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases*. Andrology, 2016. **4**(4): p. 745-56.
38. Nyame, Y.A., et al., *Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy*. J Clin Oncol, 2016. **34**(12): p. 1345-9.
39. Kunimi, K., et al., *Allelotyping of human prostatic adenocarcinoma*. Genomics, 1991. **11**(3): p. 530-6.
40. Cooperberg, M.R., et al., *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 1938-42.

41. H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V. Reuter. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2016).*
42. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.* The Journal of urology, 1974. **111**(1): p. 58-64.
43. Albright, F., et al., *Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history.* Prostate, 2015. **75**(4): p. 390-8.
44. Vickers, A.J., et al., *Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study.* BMJ, 2013. **346**: p. f2023.
45. Carlsson, S., et al., *Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study.* BMJ, 2014. **348**: p. g2296.
46. Loeb, S., et al., *Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening.* J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 902-6.
47. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only.* Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
48. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men.* J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
49. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination.* Urology, 1993. **42**(4): p. 365-74.
50. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less.* J Urol, 1999. **161**(3): p. 835-9.
51. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.* N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
52. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.*
53. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer.* Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
54. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation.* Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
55. Cancer Genome Atlas Research, N., *The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer.* Cell, 2015. **163**(4): p. 1011-25.
56. Bergerheim, U.S., et al., *Deletion mapping of chromosomes 8, 10, and 16 in human prostatic carcinoma.* Genes Chromosomes Cancer, 1991. **3**(3): p. 215-20.
57. Saramaki, O.R., et al., *Genetic aberrations in prostate cancer by microarray analysis.* Int J Cancer, 2006. **119**(6): p. 1322-9.
58. Osman, I., et al., *Chromosome 16 in primary prostate cancer: a microsatellite analysis.* Int J Cancer, 1997. **71**(4): p. 580-4.
59. Chang, M., et al., *Deletion mapping of chromosome 8p in colorectal carcinoma and dysplasia arising in ulcerative colitis, prostatic carcinoma, and malignant fibrous histiocytomas.* Am J Pathol, 1994. **144**(1): p. 1-6.
60. Matsuyama, H., et al., *Deletion mapping of chromosome 8p in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization.* Oncogene, 1994. **9**(10): p. 3071-6.
61. Bowen, C., et al., *Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression.* Cancer Res, 2000. **60**(21): p. 6111-5.

62. He, W.W., et al., *A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer*. Genomics, 1997. **43**(1): p. 69-77.
63. Ornstein, D.K., et al., *Expression studies and mutational analysis of the androgen regulated homeobox gene NKX3.1 in benign and malignant prostate epithelium*. J Urol, 2001. **165**(4): p. 1329-34.
64. Abdulkadir, S.A., et al., *Conditional loss of Nkx3.1 in adult mice induces prostatic intraepithelial neoplasia*. Mol Cell Biol, 2002. **22**(5): p. 1495-503.
65. Bowen, C., T. Zheng, and E.P. Gelmann, *NKX3.1 Suppresses TMPRSS2-ERG Gene Rearrangement and Mediates Repair of Androgen Receptor-Induced DNA Damage*. Cancer Res, 2015. **75**(13): p. 2686-98.
66. Yoshimoto, M., et al., *PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade*. Mod Pathol, 2013. **26**(3): p. 435-47.
67. Phin, S., M.W. Moore, and P.D. Cotter, *Genomic Rearrangements of PTEN in Prostate Cancer*. Front Oncol, 2013. **3**: p. 240.
68. Murphy, S.J., et al., *Integrated analysis of the genomic instability of PTEN in clinically insignificant and significant prostate cancer*. Mod Pathol, 2016. **29**(2): p. 143-56.
69. Gao, T., et al., *The association of Phosphatase and tensin homolog (PTEN) deletion and prostate cancer risk: A meta-analysis*. Biomed Pharmacother, 2016. **83**: p. 114-121.
70. Bismar, T.A., et al., *PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer*. BJU Int, 2011. **107**(3): p. 477-85.
71. Vidotto, T., D.G. Tiezzi, and J.A. Squire, *Distinct subtypes of genomic PTEN deletion size influence the landscape of aneuploidy and outcome in prostate cancer*. Mol Cytogenet, 2018. **11**: p. 1.
72. Kluth, M., et al., *Concurrent deletion of 16q23 and PTEN is an independent prognostic feature in prostate cancer*. Int J Cancer, 2015. **137**(10): p. 2354-63.
73. Harkonen, P., et al., *Loss of heterozygosity in chromosomal region 16q24.3 associated with progression of prostate cancer*. Prostate, 2005. **62**(3): p. 267-74.
74. Li, C., et al., *Identification of two distinct deleted regions on chromosome 13 in prostate cancer*. Oncogene, 1998. **16**(4): p. 481-7.
75. Brookman-Amisshah, N., et al., *Allelic imbalance at 13q14.2 approximately q14.3 in localized prostate cancer is associated with early biochemical relapse*. Cancer Genet Cytogenet, 2007. **179**(2): p. 118-26.
76. Mehrotra, J., et al., *Quantitative, spatial resolution of the epigenetic field effect in prostate cancer*. Prostate, 2008. **68**(2): p. 152-60.
77. Yang, B., et al., *Methylation profiling defines an extensive field defect in histologically normal prostate tissues associated with prostate cancer*. Neoplasia, 2013. **15**(4): p. 399-408.
78. Li, H., X. Fan, and J. Houghton, *Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer*. J Cell Biochem, 2007. **101**(4): p. 805-15.
79. Taylor, R.A. and G.P. Risbridger, *Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression*. Curr Cancer Drug Targets, 2008. **8**(6): p. 490-7.
80. Olumi, A.F., P. Dazin, and T.D. Tlsty, *A novel coculture technique demonstrates that normal human prostatic fibroblasts contribute to tumor formation of LNCaP cells by retarding cell death*. Cancer Res, 1998. **58**(20): p. 4525-30.
81. Olumi, A.F., et al., *Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium*. Cancer Res, 1999. **59**(19): p. 5002-11.

82. Ao, M., et al., *Cross-talk between paracrine-acting cytokine and chemokine pathways promotes malignancy in benign human prostatic epithelium*. *Cancer Res*, 2007. **67**(9): p. 4244-53.
83. Dakhova, O., et al., *Global gene expression analysis of reactive stroma in prostate cancer*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(12): p. 3979-89.
84. Yanagisawa, N., et al., *Stromogenic prostatic carcinoma pattern (carcinomas with reactive stromal grade 3) in needle biopsies predicts biochemical recurrence-free survival in patients after radical prostatectomy*. *Human Pathology*, 2007. **38**(11): p. 1611.
85. Ayala, G., et al., *Reactive stroma as a predictor of biochemical-free recurrence in prostate cancer*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2003. **9**(13): p. 4792-4801.
86. Valencia, T., et al., *Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts through p62-mTORC1 signaling promotes inflammation and tumorigenesis*. *Cancer Cell*, 2014. **26**(1): p. 121-135.
87. Elkahwaji, J.E., R.J. Hauke, and C.M. Brawner, *Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate*. *Br J Cancer*, 2009. **101**(10): p. 1740-8.
88. Veeramani, S., et al., *Mitochondrial redox signaling by p66Shc is involved in regulating androgenic growth stimulation of human prostate cancer cells*. *Oncogene*, 2008. **27**(37): p. 5057-68.
89. Lim, S.D., et al., *Increased Nox1 and hydrogen peroxide in prostate cancer*. *The Prostate*, 2005. **62**(2): p. 200-207.
90. Lin, J., et al., *The phosphatidylinositol 3'-kinase pathway is a dominant growth factor-activated cell survival pathway in LNCaP human prostate carcinoma cells*. *Cancer Res*, 1999. **59**(12): p. 2891-7.
91. Qiu, T., et al., *Control of prostate cell growth: BMP antagonizes androgen mitogenic activity with incorporation of MAPK signals in Smad1*. *EMBO J*, 2007. **26**(2): p. 346-57.
92. Saric, T., et al., *Genetic pattern of prostate cancer progression*. *Int J Cancer*, 1999. **81**(2): p. 219-24.
93. Brooks, J.D., et al., *An uncertain role for p53 gene alterations in human prostate cancers*. *Cancer Res*, 1996. **56**(16): p. 3814-22.
94. Voeller, H.J., et al., *p53 oncogene mutations in human prostate cancer specimens*. *J Urol*, 1994. **151**(2): p. 492-5.
95. McDonnell, T.J., et al., *Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer*. *J Urol*, 1997. **157**(2): p. 569-74.
96. Macri, E. and M. Loda, *Role of p27 in prostate carcinogenesis*. *Cancer Metastasis Rev*, 1998. **17**(4): p. 337-44.
97. Cordon-Cardo, C., et al., *Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(17): p. 1284-91.
98. Iacopino, F., et al., *Apoptosis-related gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(3A): p. 1849-54.
99. Gu, K., et al., *Analysis of the p16 tumor suppressor gene in early-stage prostate cancer*. *Mol Carcinog*, 1998. **21**(3): p. 164-70.
100. Greider, C.W. and E.H. Blackburn, *Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts*. *Cell*, 1985. **43**(2 Pt 1): p. 405-13.

101. Lin, Y., et al., *Telomerase activity in primary prostate cancer*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 1161-5.
102. Zhang, W., et al., *Telomerase activity in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, and benign prostatic epithelium*. Cancer Res, 1998. **58**(4): p. 619-21.
103. Tu, L., et al., *Widespread telomere instability in prostatic lesions*. Mol Carcinog, 2016. **55**(5): p. 842-52.
104. McAlhany, S.J., et al., *Promotion of angiogenesis by ps20 in the differential reactive stroma prostate cancer xenograft model*. Cancer Res, 2003. **63**(18): p. 5859-65.
105. Yang, F., et al., *Stromal expression of connective tissue growth factor promotes angiogenesis and prostate cancer tumorigenesis*. Cancer Res, 2005. **65**(19): p. 8887-95.
106. Mushtaq, M., et al., *The MRPS18-2 protein levels correlate with prostate tumor progression and it induces CXCR4-dependent migration of cancer cells*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 2268.
107. Tang, G., et al., *MiRNAlet-7a mediates prostate cancer PC-3 cell invasion, migration by inducing epithelial-mesenchymal transition through CCR7/MAPK pathway*. J Cell Biochem, 2018. **119**(4): p. 3725-3731.
108. Tsai, Y.C., et al., *Androgen deprivation therapy-induced epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer through downregulating SPDEF and activating CCL2*. Biochim Biophys Acta, 2018.
109. Sadeghi, R.N., F. Karami-Tehrani, and S. Salami, *Targeting prostate cancer cell metabolism: impact of hexokinase and CPT-1 enzymes*. Tumour Biol, 2015. **36**(4): p. 2893-905.
110. Dueregger, A., et al., *Differential Utilization of Dietary Fatty Acids in Benign and Malignant Cells of the Prostate*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135704.
111. Li, X., et al., *MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features*. Oncotarget, 2016. **7**(26): p. 40297-40313.
112. Qu, W., et al., *miR-132 mediates a metabolic shift in prostate cancer cells by targeting Glut1*. FEBS Open Bio, 2016. **6**(7): p. 735-41.
113. Melis, M.H.M., et al., *The adaptive immune system promotes initiation of prostate carcinogenesis in a human c-Myc transgenic mouse model*. Oncotarget, 2017. **8**(55): p. 93867-93877.
114. Salimu, J., et al., *Dominant immunosuppression of dendritic cell function by prostate-cancer-derived exosomes*. J Extracell Vesicles, 2017. **6**(1): p. 1368823.
115. Hunter, T., *Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling*. Cell, 1995. **80**(2): p. 225-36.
116. Hunter, T., *Signaling--2000 and beyond*. Cell, 2000. **100**(1): p. 113-27.
117. Manning, G., et al., *The protein kinase complement of the human genome*. Science, 2002. **298**(5600): p. 1912-34.
118. Manning, G., et al., *Evolution of protein kinase signaling from yeast to man*. Trends Biochem Sci, 2002. **27**(10): p. 514-20.
119. Lester, L.B., et al., *Targeted protein kinase A and PP-2B regulate insulin secretion through reversible phosphorylation*. Endocrinology, 2001. **142**(3): p. 1218-1227.
120. Smith, F.D., et al., *AKAP-Lbc enhances cyclic AMP control of the ERK1/2 cascade*. Nature Cell Biology, 2010. **12**(12): p. 1242-U287.
121. Fischer, E.H. and E.G. Krebs, *Conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in muscle extracts*. The Journal of biological chemistry, 1955. **216**(1): p. 121-132.
122. Scott, J.D., C.W. Dessauer, and K. Taskén, *Creating order from chaos: cellular regulation by kinase anchoring*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2013. **53**: p. 187-210.

123. Carnegie, G.K., C.K. Means, and J.D. Scott, *A-kinase anchoring proteins: from protein complexes to physiology and disease*. IUBMB life, 2009. **61**(4): p. 394-406.
124. Pidoux, G. and K. Taskén, *Specificity and spatial dynamics of protein kinase A signaling organized by A-kinase-anchoring proteins*. Journal of molecular endocrinology, 2010. **44**(5): p. 271-284.
125. Newlon, M.G., et al., *The molecular basis for protein kinase A anchoring revealed by solution NMR*. Nature structural biology, 1999. **6**(3): p. 222-227.
126. Taskén, K., et al., *The gene encoding the catalytic subunit C alpha of cAMP-dependent protein kinase (locus PRKACA) localizes to human chromosome region 19p13.1*. Genomics, 1996. **36**(3): p. 535-538.
127. Søberg, K., et al., *Evolutionary Paths of the cAMP-Dependent Protein Kinase (PKA) Catalytic Subunits*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e60935.
128. Reinton, N., et al., *A novel isoform of human cyclic 3',5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase, c alpha-s, localizes to sperm midpiece*. Biology of reproduction, 2000. **63**(2): p. 607-611.
129. Uhler, M.D. and G.S. McKnight, *Expression of cDNAs for two isoforms of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase*. The Journal of biological chemistry, 1987. **262**(31): p. 15202-15207.
130. Turnham, R.E. and J.D. Scott, *Protein kinase A catalytic subunit isoform PRKACA; History, function and physiology*. Gene, 2016. **577**(2): p. 101-108.
131. Uhler, M.D., J.C. Chrivia, and G.S. McKnight, *Evidence for a second isoform of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase*. The Journal of biological chemistry, 1986. **261**(33): p. 15360-15363.
132. Beebe, S.J., et al., *Molecular cloning of a tissue-specific protein kinase (C gamma) from human testis--representing a third isoform for the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase*. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 1990. **4**(3): p. 465-475.
133. Beuschlein, F., et al., *Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome*. The New England journal of medicine, 2014. **370**(11): p. 1019-1028.
134. Cao, Y., et al., *Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome*. Science, 2014. **344**(6186): p. 913.
135. Honeyman, J.N., et al., *Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma*. Science, 2014. **343**(6174): p. 1010.
136. Moody, S.E., et al., *PRKACA mediates resistance to HER2-targeted therapy in breast cancer cells and restores anti-apoptotic signaling*. Oncogene, 2015. **34**(16): p. 2061-2071.
137. Horoszewicz, J.S., et al., *LNCaP model of human prostatic carcinoma*. Cancer research, 1983. **43**(4): p. 1809-1818.
138. Bang, Y.J., et al., *Terminal neuroendocrine differentiation of human prostate carcinoma cells in response to increased intracellular cyclic AMP*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1994. **91**(12): p. 5330-5334.
139. Goodin, J.L. and C.L. Rutherford, *Identification of differentially expressed genes during cyclic adenosine monophosphate-induced neuroendocrine differentiation in the human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP*. Molecular carcinogenesis, 2002. **33**(2): p. 88-98.
140. Cox, M.E., et al., *Activated 3',5'-cyclic AMP-dependent protein kinase is sufficient to induce neuroendocrine-like differentiation of the LNCaP prostate tumor cell line*. The Journal of biological chemistry, 2000. **275**(18): p. 13812-13818.

141. Theodorescu, D., et al., *Cathepsin D and chromogranin A as predictors of long term disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate*. *Cancer*, 1997. **80**(11): p. 2109-2119.
142. Bonkhoff, H., et al., *Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate*. *The Prostate*, 1991. **19**(2): p. 91-98.
143. Putz, T., et al., *Epidermal growth factor (EGF) receptor blockade inhibits the action of EGF, insulin-like growth factor I, and a protein kinase A activator on the mitogen-activated protein kinase pathway in prostate cancer cell lines*. *Cancer research*, 1999. **59**(1): p. 227-233.
144. Sarwar, M., et al., *Protein kinase A (PKA) pathway is functionally linked to androgen receptor (AR) in the progression of prostate cancer*. *Urologic oncology*, 2014. **32**(1): p. 25 e1.
145. Kvissel, A.-K., et al., *Androgen dependent regulation of protein kinase A subunits in prostate cancer cells*. *Cellular signalling*, 2007. **19**(2): p. 401-409.
146. Moen, L.V., et al., *Observed correlation between the expression levels of catalytic subunit, C β 2, of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase and prostate cancer aggressiveness*. *Urologic oncology*, 2017. **35**(3): p. 111 e1.
147. Peutz JLA. *A very remarkable case of familial polyposis of mucous membranes of the intestinal tract and naso-pharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane*. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1921; 10: 134–146.
148. Jeghers, H., K.V. Mc, and K.H. Katz, *Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance*. *N Engl J Med*, 1949. **241**(26): p. 1031-6.
149. Hemminki, A., et al., *[A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome]*. *Duodecim*, 1998. **114**(7): p. 667-8.
150. Jenne, D.E., et al., *Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase*. *Nature genetics*, 1998. **18**(1): p. 38-43.
151. Shorning, B.Y. and A.R. Clarke, *Energy sensing and cancer: LKB1 function and lessons learnt from Peutz-Jeghers syndrome*. *Seminars in cell & developmental biology*, 2016. **52**: p. 21-29.
152. Lee, S.-W., et al., *Skp2-dependent ubiquitination and activation of LKB1 is essential for cancer cell survival under energy stress*. *Molecular cell*, 2015. **57**(6): p. 1022-1033.
153. Ylikorkala, A., et al., *Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice*. *Science*, 2001. **293**(5533): p. 1323-1326.
154. Avizienyte, E., et al., *LKB1 somatic mutations in sporadic tumors*. *Am J Pathol*, 1999. **154**(3): p. 677-81.
155. Avizienyte, E., et al., *Somatic mutations in LKB1 are rare in sporadic colorectal and testicular tumors*. *Cancer Res*, 1998. **58**(10): p. 2087-90.
156. Guldberg, P., et al., *Somatic mutation of the Peutz-Jeghers syndrome gene, LKB1/STK11, in malignant melanoma*. *Oncogene*, 1999. **18**(9): p. 1777-80.
157. Qiu, W., et al., *A novel mutation of STK11/LKB1 gene leads to the loss of cell growth inhibition in head and neck squamous cell carcinoma*. *Oncogene*, 2006. **25**(20): p. 2937-2942.
158. Rowan, A., et al., *In situ analysis of LKB1/STK11 mRNA expression in human normal tissues and tumours*. *J Pathol*, 2000. **192**(2): p. 203-6.
159. Inoki, K., T. Zhu, and K.-L. Guan, *TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival*. *Cell*, 2003. **115**(5): p. 577-590.
160. Song, L., et al., *LKB1 obliterates Snail stability and inhibits pancreatic cancer metastasis in response to metformin treatment*. *Cancer Sci*, 2018. **109**(5): p. 1382-1392.

161. Lu, J., et al., *Low LKB1 Expression Results in Unfavorable Prognosis in Prostate Cancer Patients*. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2015. **21**: p. 3722-3727.
162. Xu, P., et al., *LKB1 suppresses proliferation and invasion of prostate cancer through hedgehog signaling pathway*. International journal of clinical and experimental pathology, 2014. **7**(12): p. 8480-8488.
163. Collins, S.P., et al., *LKB1, a novel serine/threonine protein kinase and potential tumour suppressor, is phosphorylated by cAMP-dependent protein kinase (PKA) and prenylated in vivo*. The Biochemical journal, 2000. **345 Pt 3**: p. 673-680.
164. Barnes, A.P., et al., *LKB1 and SAD kinases define a pathway required for the polarization of cortical neurons*. Cell, 2007. **129**(3): p. 549-563.
165. Shelly, M., et al., *LKB1/STRAD promotes axon initiation during neuronal polarization*. Cell, 2007. **129**(3): p. 565-577.
166. Madhukar, N.S., O. Elemento, and G. Pandey, *Prediction of Genetic Interactions Using Machine Learning and Network Properties*. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 2015. **3**: p. 172.
167. Schmittgen, T.D. and K.J. Livak, *Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method*. Nat Protoc, 2008. **3**(6): p. 1101-8.
168. Helgstrand, J.T., et al., *Trends in incidence and 5-year mortality in men with newly diagnosed, metastatic prostate cancer-A population-based analysis of 2 national cohorts*. Cancer, 2018. **124**(14): p. 2931-2938.
169. Wendt-Nordahl, G., et al., *The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope*. European urology, 2004. **46**(5): p. 586-590.
170. Collins, S.P., et al., *LKB1, a novel serine/threonine protein kinase and potential tumour suppressor, is phosphorylated by cAMP-dependent protein kinase (PKA) and prenylated in vivo*. Biochem J, 2000. **345 Pt 3**: p. 673-80.
171. Zhang, F.L. and P.J. Casey, *Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences*. Annu Rev Biochem, 1996. **65**: p. 241-69.
172. Hancock, J.F., H. Paterson, and C.J. Marshall, *A polybasic domain or palmitoylation is required in addition to the CAAX motif to localize p21ras to the plasma membrane*. Cell, 1990. **63**(1): p. 133-9.
173. Sapkota, G.P., et al., *Phosphorylation of the protein kinase mutated in Peutz-Jeghers cancer syndrome, LKB1/STK11, at Ser431 by p90(RSK) and cAMP-dependent protein kinase, but not its farnesylation at Cys(433), is essential for LKB1 to suppress cell vrowth*. J Biol Chem, 2001. **276**(22): p. 19469-82.
174. Sapkota, G.P., et al., *Ionizing radiation induces ataxia telangiectasia mutated kinase (ATM)-mediated phosphorylation of LKB1/STK11 at Thr-366*. Biochem J, 2002. **368**(Pt 2): p. 507-16.
175. Xie, Z., et al., *Activation of protein kinase C zeta by peroxynitrite regulates LKB1-dependent AMP-activated protein kinase in cultured endothelial cells*. J Biol Chem, 2006. **281**(10): p. 6366-75.
176. Li, N., et al., *Role of the LKB1/AMPK pathway in tumor invasion and metastasis of cancer cells (Review)*. Oncol Rep, 2015. **34**(6): p. 2821-6.
177. Baas, A.F., et al., *Activation of the tumour suppressor kinase LKB1 by the STE20-like pseudokinase STRAD*. EMBO J, 2003. **22**(12): p. 3062-72.
178. Boudeau, J., et al., *MO25alpha/beta interact with STRADalpha/beta enhancing their ability to bind, activate and localize LKB1 in the cytoplasm*. EMBO J, 2003. **22**(19): p. 5102-14.

179. Hawley, S.A., et al., *Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase*. J Biol Chem, 1996. **271**(44): p. 27879-87.
180. Zhou, J., et al., *Inactivation of AMPK alters gene expression and promotes growth of prostate cancer cells*. Oncogene, 2009. **28**(18): p. 1993-2002.
181. Hemminki, A., et al., *A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome*. Nature, 1998. **391**(6663): p. 184-7.
182. Yalniz, Z., et al., *Novel mutations and role of the LKB1 gene as a tumor suppressor in renal cell carcinoma*. Tumour Biol, 2014. **35**(12): p. 12361-8.
183. Kenanli, E., et al., *Genetic alterations of the LKB1 gene in head and neck cancer*. DNA Cell Biol, 2010. **29**(12): p. 735-8.
184. Lizcano, J.M., et al., *LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1*. EMBO Journal, 2004. **23**(4): p. 833.
185. Jaleel, M., et al., *Identification of the sucrose non-fermenting related kinase SNRK, as a novel LKB1 substrate*. FEBS letters, 2005. **579**(6): p. 1417-1423.
186. Faubert, B., et al., *The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator*. Cancer letters, 2015. **356**(2 Pt A): p. 165-170.
187. Ishqi, H.M., et al., *Differentially expressed novel alternatively spliced transcript variant of tumor suppressor Stk11 gene in mouse*. Gene, 2018. **668**: p. 146-154.
188. Dahmani, R., et al., *A novel LKB1 isoform enhances AMPK metabolic activity and displays oncogenic properties*. Oncogene, 2015. **34**(18): p. 2337-46.
189. Srihari, S., et al., *Metabolic deregulation in prostate cancer*. Mol Omics, 2018. **14**(5): p. 320-329.
190. George, J.W., et al., *Specific deletion of LKB1/Stk11 in the Mullerian duct mesenchyme drives hyperplasia of the periurethral stroma and tumorigenesis in male mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(13): p. 3445-3450.
191. Nath-Sain, S. and P.A. Marignani, *LKB1 catalytic activity contributes to estrogen receptor alpha signaling*. Mol Biol Cell, 2009. **20**(11): p. 2785-95.
192. Zou, M.H., et al., *Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species*. J Biol Chem, 2004. **279**(42): p. 43940-51.
193. Biernacka, K.M., et al., *Hyperglycaemia-induced resistance to Docetaxel is negated by metformin: a role for IGFBP-2*. Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(1): p. 17-30.
194. Ratovitski, E.A., *LKB1/PEA3/DeltaNp63 pathway regulates PTGS-2 (COX-2) transcription in lung cancer cells upon cigarette smoke exposure*. Oxid Med Cell Longev, 2010. **3**(5): p. 317-24.
195. Liu, H., et al., *Prognostic significance of six clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2018. **9**(63): p. 32238-32249.
196. Mettlin, C., et al., *Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project*. Cancer, 1994. **74**(5): p. 1615-20.
197. Wever, E.M., et al., *Prostate-specific antigen screening in the United States vs in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Rotterdam*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(5): p. 352-5.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 04/05/2016-161870



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Dr.Hikmet KÖSEOĞLU'nun etik
kurul kararı

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :29.04.2016 tarih, 66018902-604.01.02–157169 sayılı yazımıza:

Anabilim Dalımız öğretim üyesi **Prof.Dr.Nur BUYRU'nun** danışmanlığında **Dr.Hikmet KÖSEOĞLU'nun** yürütücülüğünde **Prof.Dr.Ramazan AKMAN'ın** yardımcılığında yürütülecek olan "**Prostat Patogenezinde Yeni Aday Genlerin İn Silico Belirlenmesi ve Analizi**" başlıklı Doktora Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Mayıs 2016** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup,Bilimsel Araştırma Pojeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz olunur.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:http://194.27.128.66/envision.Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=BEND5Y8VL

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PROSTAT PATOGENEZİNDE YENİ ADAY GENLERİNİN SILICO BELİRLENMESİ VE ANALİZİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 6 BENZERLİK ENDEKSİ	% 1 İNTERNET KAYNAKLARI	% 1 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 4
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	dusunenadamdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	addiehu.ehu.es İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	HİKMET	Soyadı	KÖSEOĞLU
Doğ.Yeri	KARABÜK	Doğ.Tar.	16/07/1976
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	47998921122
Email	hikmet.koseoglu@gmail.com	Tel	0 530 551 99 33

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü	
Tıpta Uzmanlık	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2005
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp	2000
Lisans	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp	2000
Lise	Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayım)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ürolog (Doçent Doktor)	S.B.Ü İstanbul E.A.H. Üroloji Kliniği	1
2.	Ürolog (Doçent & Yrd. Doç. Doktor)	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD.	8
3.	Ürolog (Uzman & Asistan Dr.)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD.	5

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	IELTS Puanı
İNGİLİZCE	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	98,75	7
ALMANCA	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	79.311	77.216	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
IBM Statistics	Çok iyi
Microsoft Office Programları	Çok iyi

BİLİMSEL AKTİVİTE

❖ **YÖK tarafından doçentlik başvuruları için temel alanlar ile ilgili olarak kabul edilen indeksler tarafından taranan dergilerde yayımlanmış tam makale:**

- Aslan G, **Koseoglu H**, Sadik O, Gimen S, Cihan A, Esen A. Sexual function in women with urinary incontinence. **Int J Impot Res**. 2005;17(3):248-51
- Koseoglu N, **Koseoglu H**, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Urol**. 2005;174(1):249-52
- Simsek I, Aslan G, Akarsu M, **Koseoglu H**, Esen A. Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease. **Int J Impot Res**. 2005;17(4):343-5
- Kefi A, **Köseoğlu H**, Çelebi I, Yörükoğlu K, Esen AA. “Relation between acute urinary retention, chronic prostatic inflammation and accompanying elevated prostate-specific antigen” **Scand J Urol Nephrol**. 2006;40(2):155-60
- **Köseoğlu H**, Aslan G, Ozdemir I, Esen A “Nocturnal polyuria in patients with lower urinary tract symptoms and response to alpha-blocker therapy” **Urology**. 2006;67(6):1188-92
- **Köseoğlu H**, Aslan G, Esen N, Sen BH, Coban H. “Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation”. **Urology**. 2006;68(5):942-6.
- Koseoglu N, **Koseoglu H**, Itil O, Oztura I, Baklan B, Ikiz AO, Esen AA. “Sexual Function Status in Women with Obstructive Sleep Apnea Syndrome.” **J Sex Med**. 2007;4(5):1352-1357
- Köseoğlu H, Aslan G, Sen BH, Tuna B, Yörükoğlu K. **Prostatic calculi: silent stones**. *Actas Urol Esp*. 2010;34(6):555-9
- Akman RY, Koseoglu H, Oguzulgen AI, Sen E, Yaycioglu O. **Prostate biopsy in the elderly: histologic findings and treatment necessity**. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):8937-9.

❖ **YÖK tarafından doçentlik başvuruları için temel alanlar ile ilgili olarak kabul edilen indeksler dışında kalan, ilgili uluslararası alan indeksleri kapsamındaki dergilerde yayımlanmış veya yayım için kabul edilmiş tam makale:**

- Mustafa Isin, Ege Uysaler, Emre Ozgur, **Hikmet Koseoglu**, Oner Sanli, Omer Baris Yucel, Ugur Gezer, Nejat Dalay. Exosomal lncRNAs may to Help Distinguish Prostate Cancer from Benign Disease. **Front. Genet.** doi: 10.3389/fgene.2015.00168

❖ **Ulusal hakemli dergilerde yayımlanmış veya yayım için kabul edilmiş tam makale :**

- Esen N, Aslan G, **Köseoğlu H**, Özden S, Çelebi İ, Gülay Z. “Akut Bakteriyel Sistit Olgularında Kotrimoksazol ve Siprofloksasin Direnci” **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** 2003;17(2): 89-92.
- Çelebi İ., Kefi A, Çimen S, **Köseoğlu H**, Özdemir İ, Esen AA. “Hemospermi: Bir Malignite Habercisi mi?”. **Üroloji Bülteni** 2004;15(3): 111-114.

❖ **YÖK tarafından doçentlik başvuruları için temel alanlar ile ilgili olarak kabul edilen indeksler tarafından taranan dergilerde yayımlanmış veya yayım için kabul edilmiş diğer çalışmalar (vaka takvimi, teknik not, editöre mektup, özet, derleme, karar tahlili)**

- Çimen S, Aslan G, **Köseoğlu H**, Göktay A, Yıldız S, Esen AA. “A rare case of acute renal infarction due to atrial fibrillation mimicking renal colic” **Int Urol Nephrol.** 2005 Dec;37(4):791-792
- Ergin RN, **Koseoglu H**. “Lithiasis in the periurethral gland of a woman” . **Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology** 2012; 2:245-246.

❖ **Ulusal hakemli dergilerde yayımlanmış veya yayım için kabul edilmiş diğer çalışmalar (vaka takdimi, teknik not, editöre mektup, özet, derleme, karar tahlili)**

- Esen AA, Kefi A, Demir Ö, **Köseoğlu H**. “Peyronie Hastalığına Bağlı Penil Kurvatür Cerrahisinde Plak İnsizyonu ve Safen Ven Grefleme” **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** 16(2): 115-118, 2002.
- **Koseoglu H**, Tuna B, Mungan U, Secil M, Yörükoğlu K. Kistik Nefroma: Olgu Sunumu . **Kocatepe Tıp Dergisi** 2008; 9:15-17.
- Mungan U, **Köseoğlu H**. Prostat kanserinde kemik metastazlarına yaklaşım algoritması ne olmalıdır? **Üroonkoloji Bülteni** 2010;2 :057-063.
- **Köseoğlu H**, Mungan U. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve Bekle-Gör Nasıl Yapılır ? **Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics** 2012;5(1):73-7

- **Hikmet Köseoğlu**, Ramazan Yavuz Akman. Suture Related Iatrogenic Bladder Stone. **Journal of Urological Surgery** 2014; 1: 44-45. doi: 10.4274/jus.148
- **Hikmet Köseoğlu**. Entrapped foreign body in bladder dur to urethral sounding for sexual gratification. **Türkiye Klinikleri J Urology** 2014;5(2):58-61
- **Hikmet Köseoğlu**, Kutsal Yörükoğlu. A Case of Paratesticular Atypical Lipomatous Tumor/Well-Differentiated Liposarcoma. **Journal of Urological Surgery** 2015; 1: 36-38. doi: 10.4274/jus.232
- **Hikmet Köseoğlu**, Ramazan Yavuz Akman Transüretal Prostat Rezeksiyonunda Monopolar ve Bipolar Yöntemler. **Üroonkoloji Bülteni**. Yayına kabul edildi (URO-245) 07/01/2150

❖ **Uluslararası kongre, sempozyum, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda sözlü sunumu yapılarak özet metin olarak yayımlanmış bildiri**

- Köseoğlu N, **Köseoğlu H**, Ceylan E, Çımrın HA , Esen AA , Ozalevli S. Erectile dysfunction in chronic obstructive lung disease. 6th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) 2003 Podium Session PS 6-7. International Journal of Impotence Research (2003) 15, Suppl 6, page 43.
- Aslan G, Cihan A, Çimen S, Esen A, **Köseoğlu H**, Sadık O. Sexual functions in women with urinary incontinence .6th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) 2003 Podium Session PS 5-3. International Journal of Impotence Research (2003) 15, Suppl 6, page 39.
- Esen AA, Kefi A, **Köseoğlu H**, Çelebi I, Çimen S. Hemospermia: Is it a harbinger of malignancy?.6th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) 2003 Podium Session PS 4-9. International Journal of Impotence Research (2003) 15, Suppl 6, page 24.
- Rahime Nida Ergin, Hikmet Köseoğlu.: Case report of lithiazis in the periurethral gland of a woman OP13.05. 21th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 18-22 Eylül 2011, Los Angeles ; Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011;38:S1: Pages: 93–94

❖ **Uluslararası kongre, sempozyum, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda poster sunumu yapılmış bildiri**

- Aslan G, Akarsu M, Esen A, **Köseoğlu H**, Şimşek I. Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease .6th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) 2003 Poster P-020 International Journal of Impotence Research (2003) 15, Suppl 6, page 56.
- Kefi A, **Koseoglu H**, Celebi I, Yorukoglu K, Esen AA. Relation of high PSA accompanying acute urinary retention with prostatitis. European Urology Supplements Volume 3, Issue 2, Page 38 (February 2004) : XIXth Congress of the European Association of Urology, Vienna 24–27 March 2004. Poster 144.
- Aslan G, Akarsu M, **Koseoglu H**, Simsek I, Esen A .Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction in patients with chronic stable liver disease? European Urology Supplements Volume 3, Issue 2, Page 26 (February 2004) : XIXth Congress of the European Association of Urology, Vienna 24–27 March 2004. Poster 96.
- Köseoğlu N, **Köseoğlu H**, Ceylan E, Çımrın HA, Esen AA “Erectile dysfunction and sexual function status in COPD”. 14th Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS) 2004 Glasgow Session 106 ; Poster 942 (*Eur Respir J* 2004; 24: Suppl. 48, 142s)
- Köseoğlu N, **Köseoğlu H**, İtil O, Oztura I, Baklan B, İkiz A, Esen A. “Sexual function status in women with obstructive sleep apnea syndrome” . 15th Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS) 2005 Copenhagen Session 352 ;P3810 (*Eur Respir J* 2005; 26: Suppl. 49, 596s)

❖ **Ulusal kongre, sempozyum, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda sunulacak özet metin olarak yayımlanmış bildiri**

- Kefi A, **Köseoğlu H**, Çelebi I, Yörükoğlu K, Esen AA. Relation of high PSA associating acute urinary retention with prostatitis. 18. Ulusal Üroloji Kongresi, 2003 Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı S:28
- Köseoğlu N, **Köseoğlu H**, İtil O, Öztura İ, Baklan B, İkiz A, Esen A.“Obstrüktif uyku apne sendromlu bayan hastalarda cinsel fonksiyon düzeyi” Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi , Kongre kitapçığı S:188 27 Nisan – 1 Mayıs , 2005 Antalya

❖ **Ulusal kongre, sempozyum, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda poster sunumu yapılmış bildiri**

- Esen N, Aslan G, **Köseoğlu H**, Özden S, Çelebi İ, Gülay Z. Akut bakteriyel sistit olgularında kotrimoksazol ve siprofloksasin direnci. 17. Ulusal Üroloji Kongresi, 2002 Türk Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı S:91 Poster P-30
- Şimşek İ, Aslan G, Akarsu M, **Köseoğlu H**, Esen A. Kronik karaciğer hastalarında IIEF ile cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi. 17. Ulusal Üroloji Kongresi, 2002 Türk Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı S:232 Poster P-313
- Esen N, Aslan G, **Köseoğlu H**, Özden S, Çelebi İ, Gülay Z. Akut bakteriyel sistit olgularında kotrimoksazol ve siprofloksasin direnci. 30. Ulusal Mikrobioloji Kongresi, 2002. Kongre Özet Kitabı : P18-13.
- Köseoğlu N, **Köseoğlu H**, Ceylan E, Çımrın HA , Ozalevli S, Esen AA . Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Erektile Disfonksiyon prevalansı ve seksüel fonksiyon durumu. 7. Türk Toraks Derneği Kongresi 28 Nisan-1 Mayıs 2004 . Kongre Özet Kitabı : PS-491
- **Köseoğlu H**, Aslan G, Özdemir İ, Esen A. Noktürnal Poliüri ve Alt Üriner Sistem Semptomları. 18. Ulusal Üroloji Kongresi, 2004 Türk Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı S:89 Poster P-24
- Sıçramaz H, **Köseoğlu H**, Aslan G, Çelik A, Çamsarı T, Esen A. Diyaliz Hastalarında Kadın Cinsel Sağlığı Değerlendirmesi. 18. Ulusal Üroloji Kongresi, 2004 Türk Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı S:141
- Yerli H, **Köseoğlu H**. “Pyelokaliektazili Kronik Böbrek Olgularında Obstrüktif/ Non-obstrüktif Dilatasyon Ayrımında Dinamik Renkli Doppler Ultrasonografinin Değeri” 28. Ulusal Radyoloji Kongresi 27 – 31 Ekim 2007 Antalya Kongre Özet Kitabı sayfa 206 Poster-286
- Işın M, Uysaler E, **Köseoğlu H**, Gezer U, Dalay N. Prostat kanseri ve selim prostat hiperplazisinde eksozomal lncRNA düzeylerinin saptanması. 20. Ulusal Kanser Kongresi , Antalya 19-23 Nisan 2013
- Akman RY, Özülgen İ, **Köseoğlu H**, Şen E, Özkardeş H. “Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda prostat biyopsisi, prostat kanserinin klinikopatolojik özellikleri”. 11. Üroonkoloji Kongresi 06-10 Kasım 2013, Antalya. Kongre Özet Kitabı sayfa 280 Poster-086.

- **Hikmet Köseoğlu**, Filiz Özdemir, Yavuz Akman, Nur Buyru. “Yuzeyel Mesane Kanseri ve MEFV Gen Degisimleri" I.Moleküler Üroloji Toplantısı Üroonkoloji Derneği. 27 Eylül 2014, İstanbul

- ❖ **Doçentlik yabancı dil sınavları için kabul edilen dillerden biri ile yazılmış ve yurt dışında (KKTC hariç) yayımlanmış kitap bölümü yazarlığı**

- “**Prostate Stones**” Koseoglu H ; *"Evolving Trends in Urology"* : Editor : Sashi S. Kommu, ISBN 978-953-51-0811-5, InTech, Ekim 10, 2012

- ❖ **Türkçe kitap bölümü yazarlığı**

- “Parsiyel Sistektomi” Mungan U, **Koseoglu H** ; “Üroonkolojik Açık Cerrahi Atlası” : Editor : N. Aydın MUNGAN, 2011

ALDIĞI BURS VE ÖDÜLLER:

- Birinci TÜBİTAK Ulusal Bilim Yarışmasında Biyoloji Alanında Marmara Bölge Birinciliği (1993)
- Birinci TÜBİTAK Ulusal Bilim Yarışmasında Biyoloji Alanında Türkiye Birinciliği (1993)
- Uluslararası Biyoloji Olimpiyatında Bronz Madalya (Hollanda 1993)
- Uluslararası Biyoloji Olimpiyatında Bronz Madalya (Bulgaristan 1994)
- 1994–2000 yılları arasında TÜBİTAK Lisans Bursu
- Vienna School of Clinical Research'den “Introduction to Clinical Research” için eğitim bursu (2003)
- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (29.9.2005) “Aslan G, **Koseoglu H**, Sadik O, Gimem S, Cihan A, Esen A. Sexual function in women with urinary incontinence. Int J Impot Res. 2005 May-Jun;17(3):248-51”
- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (13.12.2005) “Koseoglu N, **Koseoglu H**, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Urol. 2005 Jul;174(1):249-52”
- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (02/12/2005) “Simsek I, Aslan G, Akarsu M, Koseoglu H, Esen A. Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease.Int J Impot Res. 2005 Jul-Aug;17(4):343-5”

- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (13.06.2006) “Kefi A, **Köseoğlu H**, Çelebi I, Yörükoğlu K, Esen AA. “Relation between acute urinary retention, chronic prostatic inflammation and accompanying elevated prostate-specific antigen. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(2):155-60”
- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (13.06.2006) “**Köseoğlu H**, Aslan G, Ozdemir I, Esen A “Nocturnal polyuria in patients with lower urinary tract symptoms and response to alpha-blocker therapy” Urology. 2006 Jun;67(6):1188-92”
- Tübitak bilimsel yayınları teşvik ödülü (29.11.2006) “**Köseoğlu H**, Aslan G, Esen N, Sen BH, Coban H. “Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation”.Urology. 2006 Nov;68(5):942-6.”