



T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN BENİGN VE MALİGN PROSTAT HİSTOPATOLOJİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emre ULUKARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU- 2011

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN BENİGN VE MALİGN PROSTAT HİSTOPATOLOJİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emre ULUKARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet METİN

BOLU- 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini her koşulda bizlerle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez danışmanım, değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Metin'e,

Anabilim Dalımızda görev yapmış ve halen yapmakta olan Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Atilla Semerciöz, Doç. Dr. Engin Kandıralı, Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu, Yrd. Doç. Dr. Adnan Gücük, Yrd. Doç. Dr. Eray Kemahlı'ya,

Bölümümüz Araş. Gör. Dr. arkadaşlarım Dr. Bülent Uysal, Dr. Ali Akkoç, Dr. Ömer Faruk Yağlı, Dr. Mevlüt Yıldız, Dr. Güven Akın'a, servis ve ameliyathane hemşirelerimize,

Tezimin oluşumunda katkıları olan Prof. Dr. Fahri Yılmaz, Doç. Dr. Çetin Boran, Araş. Gör. Dr. Serdar Yanık ve tüm patoloji personeline,

Yetişmemde büyük emeği olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, haklarını ödeyemeyeceğim babam, annem, ağabeyim ve eşime teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Emre Ulukaradağ

ÖZET

Emre Ulukaradağ, Obezitenin Benign ve Malign Prostat Histopatolojileri Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu 2011

Obezite dünya çapında hızla ilerleyen epidemik bir olay olup pek çok kanser türünün gelişimi ile de bağlantılı bir morbiditedir. Obezitenin prostat kanseri gelişimindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada tPSA düzeyi 4 ng/dl'nin üzerinde bulunan olgular ile yapılan parmakla rektal muayene sonucu prostat kanseri düşündürecek bulgu saptanan 209 olgudan transrektal ultrasonografi eşliğinde 12 kadrandan prostat iğne biyopsisi alınmıştır. Bu hastaların yaş, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, serum total PSA düzeyleri, transabdominal ultrasonografi ile saptanan prostat volümleri, alınan prostat iğne biyopsi materyallerinde inflamasyon genişliği ve agresivitesi ve patolojisi prostat karsinomu saptanan hastaların Gleason skorları analiz edilerek obezitenin tPSA, prostat volümü, inflamasyon genişliği ve agresivitesi parametreleri üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmanın sonucunda literatürdeki birçok yayının aksine obezitenin benign prostat hiperplazisi histopatolojisi saptanan olgularda ve prostat kanserli olgularda kanda total PSA düzeyi üzerine etkisi olmadığı, prostat volümlerinde değişiklik yapmadığı, alınan prostat iğne biyopsi spesimenleri incelendiğinde dokudaki inflamasyon genişliği ve agresivite açısından farklılık yaratmadığı, prostat kanserli hastalarda da benzer şekilde obezite ile Gleason skorları arasında bir ilişki olmadığını saptadık.

Bu sonuçlara göre obez hastaların, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri yönünden değerlendirilirken, obez olmayan hastalarla aynı kriterlere tabi tutularak değerlendirilmesinin uygun olacağını ve obezitenin prostata özel parametreleri değiştirmedini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, BPH, Obezite, İnflamasyon

ABSTRACT

Emre Ulukaradağ, Effect of Obesity on Benign and Malign Prostate Histopathologies, Speciality Thesis in Urology, Bolu 2011

Obesity, a rapidly growing worldwide epidemic event, is linked to development of numerous types of cancer. Role of obesity on prostate cancer development is unclear. In this thesis we performed 12 quadrant prostate needle biopsies by using transrectal ultrasonography from 209 patients whose tPSA levels were over 4 ng/ml or had suspicious findings at their digital rectal examinations. In these patients ages, heights, weights, waist to hip ratios, blood total PSA levels, prostate volume measurements by using transabdominal ultrasonography, inflammation extent and aggressiveness grades on prostate needle biopsy materials and Gleason scores on prostate cancer diagnosed biopsies were analyzed. The effect of obesity on tPSA levels, prostate volume, inflammation extent and aggressiveness parameters were investigated.

Finally, in opposition to articles in literature, we found obesity does not have an effect on total PSA levels either in BPH or prostate cancer patients, prostate volumes, inflammation extent and aggressiveness grades on prostate needle materials, and no relationship was found between obesity and Gleason scores in prostate cancer patients

According to these findings, we suggest that we can apply the same criterias in obese patients in the examinations on BPH and prostate cancer, like in non-obese patients. Because we found that obesity does not have an effect on benign and malign prostate histopathologies.

Key words: Prostate Cancer, BPH, Obesity, İnflammation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİL, TABLO VE FOTOĞRAFLAR	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Prostat Anatomi Ve Histolojisi Hakkında Genel Bilgiler	3
2.2 Benign Prostat Hiperplazisi Hakkında Genel Bilgiler	5
2.3 Prostat Karsinomu Hakkında Genel Bilgiler	9
2.4 Prostat Spesifik Antijen Hakkında Genel Bilgiler	14
2.5 Prostat Patolojilerindeki Histopatolojik Yapı Hakkında Genel Bilgiler	16
2.5.1 Benign Prostat Hiperplazisi’nde Histopatolojik Yapı	16
2.5.2 Prostatit’de Histopatolojik Yapı	18
2.5.3 Prostat Karsinomu’nda Histopatolojik Yapı	23
2.6 Obezite ve Prostat Hakkında Genel Bilgiler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları

ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon

BKÇ: Bel Kalça Çevresi

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

DHT: Dihidrotestosteron

IGF - 1: İnsülin benzeri Büyüme Faktörü

IL - 6: İnterlökin 6

tPSA: Total Prostat Spesifik Antijen

fPSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen

PCa: Prostat Kanseri

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PV: Prostat Volümü

TNF - α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TGF- β : Transforming Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL, TABLO VE FOTOĞRAFLAR

Şekil 1: Obezite ile ilişkili prostat kanseri gelişiminin olası mekanizmaları

Tablo 1: BPH histopatolojisi tespit edilen olgularda VKİ'ne göre tPSA, PV, inflamasyon genişliği ve agresivitesinin karşılaştırılması

Tablo 2: Prostat Ca'lı olgularda VKİ'ne göre tPSA düzeyi, PV, inflamasyon genişliği ve agresivitesinin karşılaştırılması

Tablo 3: Tüm olgularda VKİ'ne göre gruplar arası tPSA düzeyi karşılaştırması

Tablo 4: PCa'lı olgularda VKİ'ne göre oluşturulan gruplar arası Gleason skorlarına göre diferansiyasyon karşılaştırması

Fotoğraf 1: Prostat bezinin normal histolojik yapısı, hematoksilen eozin boyama, 200 büyütme

Fotoğraf 2: Prostat bezinin normal histolojik yapısı, hematoksilen eozin boyama, 400 büyütme

Fotoğraf 3: Prostat Stromasında glanddan bağımsız iltihabi hücre infiltrasyonu, hematoksilen eozin boyama, 200 büyütme

Fotoğraf 4: Prostat Stromasında glanddan bağımsız iltihabi hücre infiltrasyonu, hematoksilen eozin boyama, 400 büyütme

Fotoğraf 5: Prostatta tümöral doku etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hematoksilen eozin boyama, 200 büyütme

Fotoğraf 6: Prostatta tümöral doku etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hematoksilen eozin boyama, 400 büyütme

Fotoğraf 7: Prostatta inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulmuş lenfoid nodül, hematoksilen eozin boyama, 200 büyütme

Fotoğraf 8: Prostatta inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulmuş lenfoid nodül, hematoksilen eozin boyama, 400 büyütme

1. GİRİŞ

Obezite dünya çapında hızla ilerleyen epidemik bir olay olup pek çok kanser türünün gelişimi ile de bağlantılı bulunmuştur (1). Obezite her ne kadar kolon, safra kesesi, böbrek ve pankreası içeren bazı malignitelerle ilişkili ise de prostat kanseri etyolojisindeki rolü halen tam olarak ortaya konulamamıştır (2). Prostat kanseri ile ilgili tanımlanmış risk faktörleri yaş, ırk ve ailede prostat kanseri hikayesidir (3). Dünyada prostat kanseri sıklığı ikinci sıradadır. Endüstriyel gelişimini tamamlamış ülkelerde prostat kanseri insidansı artarken mortalitesi azalmaktadır (4,5). Literatür taraması yapıldığında obezitenin prostat kanseri insidans, progresyon, ve mortalite oranlarını arttırdığı gözlenmektedir. Obezite prostat kanseri ile ilişkili testosteron, östrojen, insülin, insülin-like growth factor-1 (IGF-1) ve leptini içeren çok sayıda hormonun düzeylerinde değişikliğe yol açmaktadır. Obezler pozitif enerji balansına sahiptir ve kanserle ilişkili olan yüksek oranda diyetle yağ ve basit karbonhidratları tüketir (6). Obezite aynı zamanda daha fazla inflamatuvar mediatör salınımı ile ilişkili olup inflamasyon da prostat kanser gelişimine yol açabilmektedir (7).

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ileri yaş erkeklerde ortaya çıkan, milyonlarca saat iş gücü kaybına yol açan ve özellikle ayaktan hasta muayenesinde ciddi harcamalara sebep olan bir toplum sağlığı sorunudur (8). BPH'nin nedenleri üzerine konsantre olduğunda değiştirilemez etyolojik stimuluslar olan seks steroid hormonlar, genetik predispozisyon ve yaşa bağlı detrüsor değişiklikleri göze çarpmaktadır (9). Ancak yapılan çalışmalar sistemik metabolik rahatsızlıkların da BPH patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir (10). Bu çalışmalara göre kardiyovasküler hastalıklar ve yaşam tarzı gibi metabolik rahatsızlıkları etkileyen durumlar BPH gelişim ve progresyonu ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda artmış vücut yağ dağılımı oranının ultrasonla ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ölçülen prostat volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı serum PSA düzey yüksekliği ya da parmakla rektal muayenede prostat Ca şüphesi olan ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi alınan 209 hastanın yaş, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, serum total PSA ölçümleri, transabdominal ultrasonla saptanan prostat volümleri, alınan biyopsi materyallerinde inflamasyon düzeyleri ve patolojide prostat karsinomu saptanan

hastaların Gleason skorları analiz edilerek bu parametrelerin benign prostat hiperplazisi histopatolojisine sahip olgularla prostat kanseri olgularında farklılık gösterip göstermediğini araştırmak ve obezitenin benign ve malign prostat histopatolojileri üzerine rolü olup olmadığını ortaya koymaktır. Ayrıca obez hastalar benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri yönünden değerlendirilirken, aynen obez olmayan hastalar gibi kriterlere tabi tutulmasının klinik olarak bir sakınca doğurup doğurmayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Anatomi ve Histolojisi Hakkında Genel Bilgiler

Yetişkinde prostat, mesane boynu ve üretrayı çevreleyen yaklaşık 20 gr ağırlığında bir organdır (11). Prostat bezi konsantrik iç ve dış zonlardan oluşur (12). Anatomik olarak periferal, santral ve transizyonel zonlara ayrılır (11). Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) transizyonel zon olarak isimlendirilen periüretral kesimden gelişirken, klinik önemi olan karsinomlar periferal zondan köken alır (12). Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromüsküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır ve bu prostatın transrektal ultrasonografisi ile görüntülenebilir. Santral zon, prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakülatuar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur (13).

Mikroskopik olarak prostat, glandüler epitelyum ve fibromüsküler stromadan meydana gelir (12). Stroma kapsülle devam edip kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, ejakülasyon esnasında prostat sekresyonunu üretraya atmak için kontrakte olur. Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyrederek ve genellikle anterior yüzünde prostata en yakındır. Prostatik duktusların içine kadar uzanan transizyonel epitel ile döşelidir. Bu ürotelyum içte longitudinal, dışta sirküler kas tabakası ile çevrilidir. Küçük periüretral bezler longitudinal düz kasların lifleri arasında uzanırlar. Bu bezler prostatın sekretuar elementlerinin %1'inden azını teşkil etmelerine rağmen yaşlı erkeklerde BPH orijin noktalarından biri olarak prostat volümüne oldukça katkıda bulunurlar (13). Karakteristik olarak bezler; içte kolumnar, mukus salgılayan hücreler, dışta bazal tabaka hücreleri ile döşelidir. Bu iki farklı hücre tipi immunhistokimyasal olarak da farklılık gösterir; kolumnar hücreler prostat spesifik antijen (PSA) ile reaksiyon verirken, bazal tabaka hücreleri yüksek molekül ağırlıklı keratinlerle boyanır (11).

Benign bezler 3 tip hücreden oluşur:

1. Lüminal hücreler: Sekretuar hücrelerdir. PSA salgılar, prostat spesifik asit fosfataz eksprese eder, nötral müsin içerirler; bir kısmında lipofuskin pigmenti izlenebilir.
2. Bazal hücreler: Bazal membran ile sekretuar hücreler arasında yer alırlar. Prostat içindeki kök hücreler olabilecekleri düşünülmektedir.
3. Nöroendokrin hücreler: Duktus ve asinoslarda gelişigüzel dağılmış olup görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte parakrin rol oynadıkları düşünülmektedir (12).

Prostatın arteryel dolaşımı sıklıkla inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, BPH'taki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke veya enüklüe edildiğinde ciddi kanamalar özellikle saat 4 ve 8 pozisyonlarında mesane boynunda ortaya çıkabilir. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci dalıdır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur. Lenfatik drenaj ise primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarıdır. Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla yapılır. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları beslerler (13).

2.2 Benign Prostat Hiperplazisi Hakkında Genel Bilgiler

Terminoloji olarak, benign prostat hiperplazisi (BPH) çeşitli alt kavramları içerir. Mikroskopik BPH, prostattaki stromal ve glandüler elemanların hiperplazisi ile ortaya çıkan histolojik bir tanıdır. Makroskopik BPH ise bu mikroskopik büyümenin ilerlemesi ile prostatta oluşan, rektal muayene ve diğer tanı yöntemleri (radyolojik veya endoskopik) ile saptanabilen büyümeyi tanımlamaktadır. Öte yandan klinik BPH prostata bağlı meydana gelen semptomları ifade etmektedir (11).

BPH yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. 1960'lı yılların başından itibaren yapılan yoğun araştırmalara rağmen erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyolojisi ve sebep neden ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Örneğin androjenler BPH oluşumu için gereklidir fakat kesin bir neden değildir. Alt üriner sistem semptomlarına neden olan patolojik süreç bizim şu anda bildiklerimizden çok daha kompleksir. Histopatolojik olarak BPH prostatın periüretral alanlarında epitelyal ve stromal hücre sayısının artmasıyla karakterizedir. Sadece fetal gelişim döneminde görülen yeni epitelyal gland oluşumunun gözlemlenmesi stromal hücrelerin embriyonik tekrar uyandırma potansiyeli konseptini arttırmaktadır. Bu hiperplastik sürecin moleküler etyolojisi tam olarak belli değildir. Hücre sayısında artışın gözlemlenmesi, epitelyal ve stromal hücrelerin çoğalması ya da programlanmış hücre ölümünün bozulması sonucu oluşan hücre birikimin sonucudur. Androjenler, östrojenler, stromal epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tek başına ya da birlikte hiperplastik sürecin etyolojisinde rol alırlar (13).

Bir organda hücre sayısı ve böylece organ büyüklüğü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Bir organda büyüme sadece hücre çoğalmasıyla olmaz, aynı zamanda hücre ölümünde azalma ile de olur. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyarmalarına rağmen, insan prostatında hücre çoğalmasının kanıtları henüz kesin değildir. BPH'nin erken dönemlerinde hızlı bir hücre çoğalması olurken hastalık oluştuktan sonra dengede kalır ya da azalmış hücre çoğalması görülür. Androjenler hem prostatta normal hücre çoğalması ve değişimi için gereklidir, hem de aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmektedir. Androjen ve östradiol kombinasyonu ile oluşturulan

deneysel BPH’da gland hacminde önemli bir artış olmasına rağmen tedavi edilmemiş grupla karşılaştırıldığında DNA sentezinde önemli bir azalma vardır, bu da hem androjen hem östrojenlerin hücre ölüm hızını azalttığını göstermektedir (13).

Androjenler BPH’ya neden olmamakla beraber prostat gelişimi, puberte ve yaşlanmadaki testiküler androjenlerin varlığı BPH gelişimi için gereklidir. Puberteden önce kastre edilen hastalar ya da androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir. Şu da bir gerçektir ki prostatik dihidrotestosteron (DHT) ve androjen reseptörleri yaşlanmayla beraber yüksek kalırken periferik testosteron seviyesi düşmektedir. Hatta androjen azalması, oluşmuş BPH’ı kısmen geriletir. Normal prostatik gelişim ve sekretuar fizyoloji için androjenlerin önemine rağmen ne testosteron, ne de DHT’un yaşlı insan prostatında büyümeye neden olacak direkt mitojenik etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Gerçekten de prostatik epitelyal hücre kültüründe her iki hormon da mitojenik değildir. Bununla beraber birçok büyüme faktörleri ve reseptörleri androjenler tarafından düzenlenir. Böylece prostatta testosteron ve DHT’un etkisi indirekt olarak otokrin ve parakrin yollarla olmaktadır (13).

Prostat diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilme yeteneğini sürdürür. Prostattaki androjen reseptör seviyesi yaşlanmayla hala yüksek kalır. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında hiperplastik dokuda androjen reseptör seviyesi gerçekten yüksektir. Yaşa bağımlı olarak artan östrojen ve diğer faktörler yaşlanan prostatta androjen reseptör salınımını arttırabilir. Bu da periferik dolaşımda azalan androjen ve normal prostatik DHT düzeyine rağmen prostatta daha da büyümeye neden olmaktadır (13).

BPH’da prostat içindeki DHT sabit kalmakta, yükselmemektedir. Walsh ve ark.nın 1983 yılında yaptıkları çalışmada normal ve hiperplastik glandda DHT düzeylerinin aynı olduğunu göstermişlerdir. Fakat yaşlanan prostatta yüksek DHT düzeyi ve androjen reseptör düzeyi korunmakta böylece androjen bağımlı hücre büyümesi devam ettirilmektedir. Androjenlerin hastalığın en azından gelişimine izin verdiği konusunda şüphe yoktur (13).

BPH’nın patogeneğinde östrojenlerin rol aldığına dair hayvan modelleri mevcuttur, fakat insanda BPH gelişiminde östrojenlerin rolü az bilinmektedir. Östrojenler yaşlanan köpek prostatını androjen etkisine hassas kılmaktadır. En az iki

tip östrojen reseptörü vardır: prostat stromal hücrelerinden salınan östrojen reseptör alfa ve prostat epitelyal hücrelerinden salınan östrojen reseptör beta. Prostatın östrojene cevabı prostatik hücrelerde bulunan östrojen reseptör tipiyle belirlenebilecektir. Yaşlanmayla serum östrojen düzeyi açıkça ve testosterona rölatif olarak artmaktadır. BPH'lı hastalarda da prostat içi östrojen düzeyinin arttığına dair deliller vardır. Büyük prostatı olanlarda periferel dolaşımında daha yüksek östradiol düzeyine eğilim vardır (13).

Büyüme faktörleri ile steroid hormonlar arasındaki ilişki hücre çoğalmasına karşı hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'a neden olmaktadır. Lawson ve grubu BPH örneklerinin hücresel büyüme uyardığını ilk olarak tanımlamışlardır. Bu büyüme faktörünün ardı ardına yapılan analizler sonrası temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) olduğu bulunmuştur. Normal, hiperplastik ve neoplastik prostat dokularında bir sıra büyüme faktörü tanımlanmıştır. bFGF'e ek olarak asidik FGF, INT-2, keratinosit büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü (TGF- β) ve epidermal büyüme faktörü prostat büyümesinde etkilidir. Prostat kanseri modellerinde malign hücrelerin TGF- β 'nın büyüme uyardırmayı inhibe edici etkisinden kaçabildiğini öne süren çalışmalar vardır. Epitelyal hücrelerin birikmesine yol açarak benzer mekanizmalar BPH'da da görülmektedir (13).

İnsan BPH dokusundaki büyüme faktörlerinin bir başka kaynağı birçok prostat spesimenlerinde görülen inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Theyer ve ark. insan BPH dokularında aktive olmuş T hücreleri tarafından oluşturulan yoğun infiltrasyon bildirmişlerdir. T hücrelerinin potent bir epitelyal mitojen olan vasküler epitelyal büyüme faktörü salgıladığı bilinmektedir. T hücrelerinin ayrıca HB-EGF ve bFGF/FGF-2 gibi diğer büyüme faktörlerini de ürettiği ve salgıladığı bilinmektedir (13).

BPH'ın ailesel ve genetik komponenti olduğuna dair kanıtlar vardır. Sanda ve ark.nın çalışmasında BPH hastalarının birinci derecede erkek akrabaları, kontrol grubunun birinci derece erkek akrabaları ile karşılaştırıldığında, cerrahi olarak tedavi edilmiş BPH için tehlike-fonksiyon oranı güçlü bir ilişki göstermektedir. BPH nedeniyle prostatektomi yapılmış 60 yaşından küçük erkeklerin %50'sinde hastalığın kalıtsal bir form olduğuna inanılabilir. Karşıt olarak, aynı özelliklere sahip erkeklerin sadece yaklaşık %9'unun ailesel riske sahip olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca,

monozygotik ikizlerde BPH'n birlikte görülme oranı dizyotik ikizlere göre daha yüksektir (13).

2.3 Prostat Karsinomu Hakkında Genel Bilgiler

Prostat Kanseri İnsidansı

Prostat kanseri insidansı; ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve “chemoprevention” gibi nedenlerden dolayı, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerleşim bölgelerine göre değişmektedir (14).

Prostat kanserinin en dikkat çekici özelliklerinden birisi, onun ortaya çıkışında ve progresyonunda coğrafi varyasyonun derecesidir. ABD’de erkekler arasında en sık tanısı konan kanser prostat kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak da ikinci sırada yer alır. Prostat kanser insidansı 1995’den beri yıllık yaklaşık %1.7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994’den bu yana her yıl için yaklaşık %4 azalmaya devam etmektedir (14).

Afrika kökenli Amerikalı erkekler arasında prostat kanseri, 272/100.000 oranı ile en yüksek insidansa sahiptir. Aynı şekilde, mortalite oranı da Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde beyazlara göre iki kattan daha fazladır. Asya ülkesi olan Çin ve Japonya dünyada en düşük prostat kanseri insidansına ve mortalitesine sahiptir. Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk ve tek olan insidans çalışması İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri, larinks kanserinden sonra en sık görülen beşinci kanserdir ve 1995-1996 yılları arasında insidans 9.1/100.000 bulunmuştur (14).

Kanser epidemiyolojisinde coğrafyanın, ırkın ve yaşam tarzının birbirleri ile olan yakın ilişkisin en iyi gösteren örnek göç olayıdır. Japonya’dan Hawaii adalarına göç edenler arasında Japonya’da yaşamaya devam edenlere göre prostat kanserinin daha fazla oranda görülmesi, riskteki artışın yetişkin dönemde olduğu hipotezini geliştirmiştir (14).

Prostat Kanseri Risk Faktörleri

Heredite: Prostat kanseri, Avrupa ve ABD’de 50 yaş üstü erkekler arasında en sık görülen kanserdir ve her yıl içinde Avrupa’da 225.000 ve ABD’de 240.000 yeni vakadan sorumludur. Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler

arasında olası en güçlü risktir. Son 50 yılda, pozitif aile öyküsüne sahip erkeklerde prostat kanseri gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre 1.3-18 kat daha fazladır. Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip pozitif aile öykülü erkeklerin erken yaşta ve sık aralıkla yapılan PSA tarama testinden, genel popülasyona göre yarar görebileceği bugün için kabul edilen görüştür (14).

Sigara: Sigara içiminin fatal prostat kanseri ile ilişkili olduğu, sigaranın derin inhalasyonu ya da çok içilmesi ile prostat kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini araştıran bir çalışmada, daha hassas ve kolay etkilenebilir genotipleri (p53cd72,CYP1A1 ve GSTM1) taşıyan ve sigara içen bir grup ile sigara içmeyenler karşılaştırılmış ve sigara içen grupta prostat kanseri riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu vurgulanmıştır (14).

Alkol: Epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu alkol tüketimi ile prostat kanser gelişim arasında bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir. Güncel olan iki yayında da alkol tipi, tüketim miktarı ve süresi ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir, hatta ikinci yayında agresif prostat kanser insidansını ve mortalitesini azaltabileceği savı ileri sürülmüştür (14).

Meslek: Prostat kanseri artmış risk, böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde ve petrol endüstrisinde çalışanlarda bildirilmiştir. Yüksek elektromanyetik alanlarda çalışan elektrik sağlayıcı çalışanlar arasında artmış prostat kanser mortalitesi saptanmıştır (14).

Besin Maddeleri: Hayvansal yağ tüketimi, kırmızı et (etlerin yüksek ısıda pişirilmesi, heterosiklik aminlerin oluşması), alfa-linolenik asit (bitkisel yağlarda, yeşil yapraksı bitkilerde ve hayvansal yağlarda bulunan bir yağ asidi), süt ve kalsiyum ile prostat kanserinin artmış riski gösterilmiştir (14).

Vazektomi: Vazektominin prostat kanserinin artmış riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle Dennis ve ark. 2002 yılında yapmış oldukları meta-analizin sonucu da bu ilişkiyi desteklemektedir. Vazektomi ile prostat

kanseri arasında bir ilişkinin olmadığını bildiren çok sayıda ve yeni yayınlar da vardır (14).

Ürogenital Sistem Enfeksiyonları (Prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar):

Kanada'dan, Küba'dan ve ABD'den bildirilen olgu kontrollü çalışmalarda, cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) hikayesi direkt olarak prostat kanserinin artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. 17 çalışmanın meta-analizinde CYBH öyküsü veren erkekler için hesaplanan genel risk 1.4 olarak bulunmuş ve en yüksek risk sifiliz için bildirilmiştir (14). Prostatit ile prostat kanserinin artmış riskini ortaya koyan çalışmaların yanında prostat kanser riskini arttırmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

Prostat inflamasyonunun, prostat kanser oluşum- gelişim mekanizmasına katkıda bulunduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur. Kronik inflamasyon, özefagus, mide, kolon, karaciğer ve mesane gibi birçok diğer organlardaki kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun hücre ve genom hasarı yaparak ve hücresel "turnover"a yardımcı olarak kanser oluşum-gelişimini körüklediği düşünülür. Genetik ve molekülür çalışmalarından elde edilen kanıtlar da prostat inflamasyonunun ve/veya enfeksiyonunun prostat kanserinin bir nedeni olabileceği hipotezini desteklemektedir (14).

Obezite, Enerji alımı, Vücut Kitle İndeksi: deneysel veriler, diyetteki yağ miktarının, alınan enerji miktarının ve bunların birlikteliğinin prostat kanseri oluşumunda etkili olduğunu ortaya koymuştur. Yine yapılan çalışmalarda, prostat kanseri mortalite ve saldırganlığının vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Çalışmaların bazıları, artmış VKİ'nin prostat kanseri tanısının artmış riski ile ilişkili olduğunu gösterirken, aksi görüşte olan çalışmalar da mevcuttur. İlginç bir şekilde, "Health Professionals Followup Study"den prospektif olarak toplanmış veriler sonucunda, artmış VKİ'ye sahip erkeklerin daha az olasılıkla prostat kanseri tanısı aldıkları ve bunların da sadece 60 yaşından genç, ya da aile öyküsü olanlar olduğu bildirilmiştir (14).

Hollanda kökenli bir çalışmada, 20 yaşlarındaki VKİ'nin fazla olmasının daha sonra prostat kanser gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir(kitap).Enerji alımının, obezitenin ve sedanter yaşamın prostat kanser riskini arttırdığına dair teoriler ileri sürülmüştür (14).

Obezitenin büyük prostat boyutu ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu, fakat VKİ ile PSA arasında bir ilişkinin bulunmadığını bildiren çalışmaların yanında, 3 ayrı merkezden bildirilen çalışmalarda, daha yüksek VKİ'ye sahip erkeklerin daha düşük PSA değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (14).

Obezite, düşük serum testosteron düzeyi ile ilişkilidir. Teorik olarak bunun sonucu azalmış PSA üretimidir. Obezite, prostat büyümesi ile ilişkili olduğundan, dolaylı olarak varolan kanserin saptanmasını zorlaştırır.

Adipoz doku sadece fazla enerjinin depolandığı yer değil aynı zamanda birçok büyüme faktörlerini ve hormonları (Leptin, TNF- α ve Adiponektin gibi) da üreten hormonal olarak aktif bir sistemdir. Adipoz dokudan köken alan sitokinler, prostat kanseri ile obezite arasındaki bağlantının temsilcisi olabilir.

Bir peptid hormon olan leptinin vücut ağırlığının regülasyonunda rol oynadığı, hücrel farklılaşmayı ve prostat kanser progresyonunu etkilediği bildirilmiştir (14).

Adipoz dokudan salgılanan ve yeni bulunmuş bir sitokin olan adiponektinin, çeşitli stromal ve epitelyum hücrelerinde insülin hassasiyetini arttırdığı, damar düz kas hücrelerinin ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ateroskleroza önlediği bildirilmiştir. Düşük plazma adiponektin düzeyi ile özellikle ileri evre ve yüksek Gleason dereceli prostat kanserinin ilişkisi ülkemizde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Obezitenin prostat kanseri prognozu ve insidansındaki rolü hala tartışmalıdır. Adipöz dokudan köken alan faktörler ve çevresel faktörler obezite ile kanser arasındaki ilişkiyi yönlendiriyor olabilir (14).

Androjenlerin prostat kanseri patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu kanserlerin kastrasyon ve östrojen tedavisinden yarar görmesi bu görüşü desteklemektedir.

Morfolojik olarak bir adenokarsinom olan prostat kanseri genellikle glandın periferinde görülür. Dolayısı ile tanısal amaçla alınan biyopsiler periferi örneklemek

amacı ile transrektal yolla yapılır. Yine periferde yer alması nedeniyle obstrüksiyon semptomlarını geç dönemde periüretral bölgeye ulaştığı zaman verir.

Prostat kanserinin iyi diferansiye küçük bir odak şeklinde özellikle ileri yaş erkeklerde görülen ve çoğunlukla insidental olarak saptanan “latent” form ve primeri saptanamadan metastaz ile ortaya çıkan “okült” formu da vardır. Prostat kanseri lokal, lenfatik ve kan yoluyla yayılır. Lokal yayılım en sık seminal veziküllere ve mesane tabanına olmaktadır. Hematojen yolla yayılım özellikle kemiklere (vertebra, pelvis ve kaburgalar) olmaktadır. Lenfatik yayılım ise pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olur (11).

2.4 Prostat Spesifik Antijen (PSA) Hakkında Genel Bilgiler

Prostat spesifik antijen (PSA), kallikrein 3 olarak bilinen ve kromozom 19q'da kodlanan serin proteaz grubundandır. Bilinen işlemi semenin likefaksiyonudur. Prostattaki kolumnar epitelyum hücreleri tarafından seminal sıvıya salgılanır. Seminal sıvıdaki PSA'nın yaklaşık %70'i katalitik olarak aktif olan tek halka formundadır. Geri kalan %30'unun enzimatik aktivitesi PSA'nın inaktif çift halka formunun oluşması nedeniyle yoktur. Serbest PSA (30 kD), serumda ölçülebilen PSA'nın %15'ini oluşturmaktadır. PSA preproPSA olarak sentezlendikten sonra sekretuar epitelden lümene 244 aminoasit içeren proPSA olarak sekrete olur. ProPSA N-terminal kısmından arginin ile izolösin arasından hK2 ve kısmen de hK4 tarafından yıkılarak 237 aminoasitlik PSA (aktif enzim) oluşur. Aktif PSA lümende ya proteolize uğrayarak inaktifleşir ve intakt PSA (iPSA) ya da üç bölgeden kırılmalara uğrayarak inaktif PSA (BPSA) oluşur. İnaktif PSA seruma geçer ve serbest PSA olarak lümene katılır. PSA'nın aktif formu kana diffüze olduğunda proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturur (bağlı PSA/kompleks PSA). Bağlı PSA'nın serumda ölçülebilen kısmı α -1 antikomotripsin (ACT) ile kompleks yapmış formudur. Prostat kanserinde normal epitelin yapısı ve bazal membrandaki yıkımlara sekonder olarak proPSA'nın aktif PSA'ya ve de dolayısıyla serbest PSA'ya indirgenmesi azalır. Bunun sonucunda proPSA direk olarak seruma geçer, serumdaki bağlı PSA ve proPSA göreceli olarak yükselir (15).

PSA prostata özel bir marker olup literatürde binlerce araştırmaya konu teşkil etmiştir. Yapılan çalışmalarda prostat kanserinde salgılanan PSA miktarının normal prostat dokusunun 30 katı olduğu bulunmuştur. Bu durumun kanserli hücrelerin artmış proteolitik aktiviteleri ile prostat epitelinin bazal membranın destrüksiyonuna bağlı olarak, PSA'nın direkt olarak vasküler sisteme geçmesi sonucu olduğu düşünülmektedir, diğer yandan prostatın histolojik yapısının bozulduğu benign patolojilerde de PSA'nın kandaki düzeyi artmaktadır. BPH, glandın yapısal bütünlüğünü bozabilecek girişimler, enfarktlar ile akut ve kronik enfeksiyonlar kan PSA düzeyini arttırma potansiyeline sahiptir (15).

PSA, klinik kullanıma 1980'lerin ikinci yarısında girmiştir. İlk yıllarda normal referans aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul görmüştür ve 4-10 ng/ml aralığı BPH

ve kanserli olguların üst üste bindiği gri zon olarak algılanmıştır. Doksanlı yıllarda, PSA değeri gri zonda olan olgularda kanser tanısı olasılığının dörtte bir, 10 ng/ml'den yüksek olanlarda ise iki veya üçte bir olduğu bilgisi klinik uygulamalarda temel olarak alınmıştır. Bu dönemde çabalar gri zondaki kanserli olguları daha iyi tanımlayabilme yöntemleri üzerine yoğunlaşmış ve bu amaçla PSA türevlerinin kullanımı ve PSA'nın prostat hacmine oranlanması gibi yöntemler üzerine çalışılmıştır. Verilerin derlendiği popülasyonların farklılıkları ve biyopsi yöntemlerindeki farklılıklar gibi sebeplerle klinik uygulamaların standardizasyonu bir türlü sağlanamamıştır. PSA değeri 2,5-4 ng/ml aralığında olan olgularda %25 kanser bulunduğu gösterilmesinden sonra ise biyopsi alt sınırının 2,5 ng/ml düzeyine çekilmesi eğilimi yaygın kabul görmeye başlamıştır. Güncel algılama PSA'nın prostat hacminin iyi bir göstergesi olduğu ve kansere özgü olmaktan çok, organa özgü bir marker olduğu yönündedir (15).

2.5 Prostat Patolojileri Histopatolojileri Hakkında Genel Bilgiler

2.5.1 Benign Prostat Hiperplazisinde Histopatolojik Yapı

Benign prostat hiperplazisinde morfolojik olarak prostat ağırlığı 2-5 kat artar. Özellikle periüretral bölgede glandlar ve stromanın çoğalması ile karakterli nodüler yapılar; bu nodüllerin mikroskopik incelemesinde artmış fibromüsküler stroma içinde bir kısmı kistik genişlemiş, bir kısmının lümeninde korpora amilaseum bulunan hiperplazik glandlar izlenir (11).

McNeal BPH'ın ilk önce periüretral transizyonel zonda geliştiğini göstermiştir. Bununla birlikte transizyonel zon nodül gelişimi ile ilişkisiz olarak yaşın ilerlemesiyle de büyür. BPH gerçek bir hiperplastik süreçtir. Histolojik çalışmalar hücre sayısındaki artışı göstermiştir. Benign prostatik hipertrofi terimi patolojik olarak doğru değildir. McNeal'ın çalışmaları başlangıçta periüretral nodüllerin büyük çoğunluğunu tamamen stromal karakterde olduğunu göstermiştir. Bu küçük stromal nodüller minimal kollajen ve bol miktarda soluk renkli substans ile embriyonik mezenşime benzerler. Bu erken stromal nodüllerin fibroblast benzeri hücreler içerip içermediği ya da düz kas hücrelerine doğru diferansiyasyon gösterip göstermediği konusu açık değildir. Karşıt olarak erken dönemdeki transizyonel zon nodülleri, stroma miktarındaki relatif azalma ile birlikte olabilen glandüler doku proliferasyonu gösterir. Bu glandüler nodüllerin mevcut duktuslardan tomurcuklanarak tamamen yeni bir duktal sistem oluşturan küçük duktus dallarından köken aldığı anlaşılmaktadır. Bu tip yeni gland oluşumu embriyonik gelişim dışında oldukça nadir görülür. Bu proliferatif süreç dar bir alan içinde glandların sıkı paketler oluşturmaya yol açtığı gibi içini döşeyen epitelyum boyunda artışa da neden olur. Aynı zamanda epitelial hücrelerde hipertrofi de ortaya çıkar. BPH gelişiminin ilk 20 yılı boyunca, hastalık esas olarak nodüllerin sayısında artış ile karakterize iken daha sonra her bir yeni nodüldeki büyüme genellikle yavaştır. Daha sonra büyük nodüllerdeki belirgin artışın izlendiği gelişimin ikinci fazı ortaya çıkar. Birinci fazda glandüler nodüller stroma nodüllere göre daha büyük olma eğilimindedir. İkinci fazda her bir nodülün hacmi arttığında glandüler nodüllerin hacmi belirgin bir şekilde daha baskındır. Rezeksiyon ile çıkarılan doku örneklerinde, stroma epitel oranlarında

belirgin bir pleomorfizm vardır. Primer olarak rezeke edilmiş küçük glandlarda yapılan çalışmalar fibromüsküler stromanın baskın olduğunu göstermiştir. Enükleasyon ile çıkarılan büyük glandlarda ise primer epitelial nodüller görülür. Bununla birlikte, stromal-epitelial oranlardaki artış bunun stromal hastalık olduğunu göstermez; stromal proliferasyon pekala epitelial hastalığın bir sonucu olabilir (13).

2.5.2 Prostatit'lerde Histopatolojik Yapı

Çeşitli eksojen ve endojen uyaranların canlı dokuda oluşturduğu zedelenmeye karşı vaskülarize bağ dokuda oluşan kompleks reaksiyona inflamasyon (iltihap) adı verilir. İnflamasyon, hücre zedelenmesini ortaya çıkaran nedeni ortadan kaldırmaya yönelik zedelenen dokuda iyileşmeye yol açacak bir seri moleküler ve hücresel olayı kapsar (16).

İnflamasyon; dolaşımdaki hücreler, kan damarları ve bağ dokunun hücresel-hücre dışı elemanlarının katılımıyla oluşan bir cevaptır. Dolaşımdaki hücreler nötrofil, monosit, eozinofil, lenfosit, bazofil ve trombositlerden oluşmaktadır. Bağ doku içinde fibroblastlar, kan damarlarının hemen çevresinde mast hücreleri yanı sıra makrofaj ve lenfosit yer alır. Hücre dışı matriks, yapısal fibröz proteinler (kollajen, elastin) adeziv glikoproteinler (fibronektin, laminin, non fibriller kollajen, tenaskin vb.) ve proteoglikanlardan oluşur. Bazal membran adeziv glikoproteinler ve proteoglikandan oluşan özelleşmiş hücre dışı matriksdir.

Esas olarak inflamasyon bulgu vermeye başladığı zamana ve yanıtın süresine göre sınıflandırılır.

1. Akut inflamasyon: dakikalar, saatler veya birkaç gün sürebilen, sıvı ve plazma proteinlerinin eksüdasyonu yanı sıra esas olarak polimorfonükleer lökositlerin emigrasyonu ile karakterizedir. Bulgu ve semptomlar dakika ve saatler içinde oluşur.

2. Subakut inflamasyon: bulgu ve semptomlar günler-haftalar içinde oluşur.

3. Kronik inflamasyon: daha uzun süreli olup, histolojik olarak lenfosit-makrofaj infiltrasyonu, kan damar proliferasyonu, fibrozis ve doku nekrozu ile ilişkilidir. Bulgu ve semptomlar haftalar ve aylar içinde oluşur.

İltihapta oluşan damarsal ve hücresel yanıtlar kimyasal mediyatörler tarafından oluşturulur. Kimyasal mediyatörler iltihabi uyaranlar tarafından tetiklenmekte olup plazma veya hücrelerden kaynaklanmaktadır. Nekrotik hücre veya dokuların kendileri de iltihabi mediyatörlerin salgılanmasına neden olabilirler. İltihabın sonlanması bu faktörlerin etkilerinin inhibe edilmesine ve hasar oluşturan etkenlerin ortadan kaldırılmasına bağlıdır (16).

Akut İnflamasyon

Hasar oluşturan etkenlere karşı hemen oluşan bir yanıttır. Akut iltihabın 3 ana komponenti vardır:

1. Kan akımının artışına yol açan damar çaplarında artış
2. Plazma proteinlerinin ve lökositlerin dolaşım dışına çıkmasını sağlayan mikrodamarlarda yapısal değişiklikler
3. Lökositlerin emigrasyonu ve hasar oluşan bölgede birikmesi

İltihap gelişen bölgede vazodilatasyon ve akım yavaşlaması sonucu lökositler damar kenarı boyunca birikir (Marginasyon). Devamında lökositler endotele geçici olarak yapışır ve duvar boyunca yuvarlanmaya başlarlar. En sonunda bazal laminayı aşarak hücreler arası mesafeye ulaşırlar. Nötrofiller, monositler, lenfositler, eozinofiller ve bazofiller bu yolu kullanırlar. Lökosit adezyonu ve transmigrasyonu lökosit ve endotel üzerinde birbirini tamamlayan adezyon molekülleri ve bu moleküllerin yüzey ekspresyonunu sağlayan bazı sitokinler aracılığı ile olmaktadır. Adezyon reseptörleri 4 moleküler gruba ayrılır.

1. Selektinler
2. İmmünglobülinler
3. İntegrinler
4. Müsin benzeri glikoproteinler

Lökositlerin ekstrasvazasyon sonrası dokuya doğru göç etmesine (emigrasyon) kemotaksis denir. Kemotaktik ajanlar endojen ya da eksojen kaynaklı olabilir.

Normal şartlar altında akut iltihabi reaksiyon hasarın ortadan kaldırılmasında ve iyileşmenin sağlanmasında yeterli olmaktadır (16).

Kronik inflamasyon

Kronik iltihapta hücresel yanıtta immün mekanizmalar baskın rol oynar. Akut iltihapta polimorfonükleer lökositler anahtar hücre iken kronik iltihapta lenfoid hücreler ve makrofajlar baskın hücrelerdir. Kronik iltihapta yer alan diğer hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofillerdir. Hem B hem T lenfositler, monositlerde olduğu gibi, adezyon molekülleri ve kemokinler yolu ile iltihap odaklarına göç ederler. Plazma hücreleri B lenfosit aktivasyonu sonucunda oluşurlar. İnflamasyon bölgesindeki antijenlere karşı veya değişen doku komponentlerine karşı antikor oluştururlar (16).

Prostatitler; etken olan organizmanın (E.Coli, proteus, chlamidya, gonococcus) üretra ya da mesaneden prostata ulaşması sonucu oluşur. Mikroorganizmalar mesane veya üretraya uygulanan cerrahi girşimler sonucu ya da cinsel ilişki yolu ile bulaşrlar (11).

Akut prostatitte dokuda yoğun nötrofil infiltrasyonu, ve abse formasyonu gözlenir. Kronik prostatit, akut prostatitin yeterli tedavi edilemediği durumlarda ortaya çıkar ve lenfosit, plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu görülür (11).

Granüloamatöz prostatit ise, nonkazeifiye granülomlarla karakterli, patogenezi tam olarak bilinmeyen kronik prostatit tipidir. Dokuda destrükte olmuş bez epiteli çevresinde granülomlar izlenir (11).

Benign prostat hiperplazisi dokusundaki büyüme faktörlerine ilaveten pek çok BPH'lı erkekte prostat dokusunda inflamatuvar hücre infiltratları da gözlenebilmektedir. Doksanlı yıllarda inflamasyon ve BPH ile ilişkili büyüme arasındaki bağlantıyı tanımlayan çalışmalar yapılmıştır. Theyer 1992'de T hücreleri tarafından aktive edilen infiltrasyonu insan BPH dokusunda göstermiştir. T hücrelerinin bir potent epitelyal mitojen olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve çeşitli başka büyüme faktörlerini (HB-EGF, bFGF / FGF - 2 gibi) sentezlediği bilinmektedir. T hücrelerinin prostatta stromal ve glandüler hiperplaziye tetikleyebilecek potent epitelyal ve stromal mitojenleri sentezleyebildikleri düşünülmektedir.

İnflamasyon tek başına çok erken dönem premalign bir değişiklik olabilir. Glutasyon S-transferaz (GST) gen metilasyonu sonucu bu koruyucu enzim sistemi kaybolur ve inflamasyondan prostatik intraepitelyal neoplaziye (PIN) ve oradan da prostat kanserine (PCa) geçiş görülebilir (17). Lee ve ark. PIN'de %70 oranında, PCa'da %90'dan fazla oranda GST metilasyonunu göstermişlerdir (18). Glutasyon S-transferaz prostat hücrelerini inflamasyon bölgesinde gözlenen çeşitli oksidan hasarlardan korumaktadır.

Prostat dokusundaki inflamatuvar infiltratlar fokal atrofiye neden olabilmektedir. Bazen proliferasyon alanları küçük asiner karsinom yapısına sahip atrofik epitelyumdan gelişebilir. Sülfatlanmış siyalomusun normalde kanserde gözlenirken post sklerotik hiperplazi alanlarında da görülebilir (19). 1999 yılında De Marzo ve arkadaşları PIN ve PCa prekürsörü olduğu düşünülen proliferatif inflamatuvar atrofiyi

(PIA) tanımlamışlardır (19). İnflamatuvar infiltratlar ve proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) denen histolojik lezyon klinik prostat kanseri spesmenlerinde gözlenmiştir (20). De Marzo'nun tanımına göre proliferatif inflamatuvar atrofi ; epitelyal atrofi, düşük apoptotik indeks ve artmış proliferatif indeksle karakterizedir. Proliferatif inflamatuvar atrofideki inflamasyon stromada mononükleer infiltratları ve glandüler lümen ya da epitelyumdaki makrofaj veya nötrofilleri içerir. Proliferatif inflamatuvar atrofi; enfeksiyon ya da hücre hasarı ile (oksidan hasar, hipoksi, enfeksiyon, otoimmunité) ortaya çıkan rejeneratif lezyondur, ki bu da kansere öncülük eder. İlginç olarak fokal prostatik glandüler atrofi ile kronik inflamasyon arasında yakın bir ilişki vardır. Hem fokal atrofi hem de PCa prostatın periferik zonunda görülmektedir. Proliferatif inflamatuvar atrofi yüksek grade prostatik intraepitelyal neoplazi(PIN) veya erken dönem kanserle benzerlik gösterir ve PIA, yüksek grade PIN ve kanser arasında saptanabilir genetik benzerlik vardır (20).

Prostat kanseri üzerine yapılan genetik araştırmalarda inflamatuvar oksidanlara karşı hücre defansında hasarın prostat karsinogenez sürecini başlatabildiği ve sürdürebildiği ortaya konmuştur (20). Reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile ilişkili oksidatif stres DNA'ya bağlanarak mutasyona neden olur. Eksojen ve endojen kaynaklı oksidan stresler DNA hasarının birikmesine, yaşlanmaya ve malignant değişime neden olur. Bu süreçte karşı olan hücre defans – antioksidan enzimler mutasyonu önler, hasarlı DNA'yı onarır. Prostat kanser gelişiminden sorumlu genlerin analizinde; enfeksiyon ve oksidatif strese karşı olan hücre defans mekanizmalarının etkilenmesi prostat kanseri gelişimine izin vermektedir. Diğer inflamasyon ile tetiklenmiş kanserler incelendiğinde kronik inflamasyona neden olan kronik enfeksiyon, antioksidan enzimleri, DNA tamir mekanizmalarını ve apoptozisi etkileyerek kanser gelişimine neden olur. Bu modeli destekleyen kanıtlar şunlardır;

1. HPC1/RNase L ve SR-A/MSR1 genlerinin fare deneylerinde enfeksiyon sonucu hasarlandığı saptanmıştır.
2. Enfeksiyon ve kronik inflamasyon, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini tetikleyip oksidatif stres oluştururlar.
3. İnflamatuvar infiltratlar ve PIA ile kanıtlanmış, prostatta inflamatuvar yanıtla ait bol histolojik kanıt olması

4. Antioksidan enzimler olan PON 1 ve GSTP1'de defekt oksidatif DNA hasarına yol açar
5. SR-A / MSR1 ve MIC1 defekti sınırlanamayan inflamatuvar cevap oluşturur.
6. RNaz L defekti apoptozdan kaçış için mutant hücre oluşması ve malignant hücrelerin klonal genişlemesiyle sonuçlanır (20).

Kumar-Sinha ve ark.na göre tümör hücrelerince diyetle alınan dallamış yağ asidlerinin oksidasyonundan görev alan α -metilaçil-CoA rasmaz ekspresyonu devamlı oksidatif stres ve tümör büyümesine katkıda bulunabilir. İleri deneysel çalışmalarda bu model, antioksidanların kemopreventif ajanlar olarak kullanılmasına güçlü destek verebilir (20).

2.5.3 Prostat Karsinomu'nda Histopatolojik Yapı

Makroskopik olarak prostat kesitinde kanser düzensiz, sert, beyaz alanlar şeklinde görülür, sıklıkla multifokaldır. Mikroskopide iyi diferansiye glandlar, kribriform yapılar ve solid yapılardan oluşan değişik diferansiyasyon paternleri görülür. Tümör içinde perinöral invazyon sıktır (11).

Histolojik olarak glandların oluşturduğu paternlere göre gradelendirme yapılır. Klinik çalışmalarda prognozla uyum gösterdiği için en sık kullanılan gradeleme sistemi Gleason sistemidir (11).

Prostat kanseri izlenen dokularda komşu gland epitellerinde displastik değişiklikler görülür. Bu değişiklikler prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) olarak adlandırılır. Displazinin derecesine göre bu lezyonlar düşük ve yüksek gradeli olarak sınıflandırılır. Yüksek gradeli prostatik intraepitelyal neoplazinin kanserin prekürsör lezyonu olduğu kabul edilmektedir (11).

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) kanser ya da kanserle karışabilecek benign lezyonları temsil eder. İğne biyopsilerindeki bazı lezyonlar kanser için şüpheli bulunsa da çeşitli nedenlerle bu olgulara kesin tanı konamamaktadır. ASAP diye tanımlanan bu lezyonları genel olarak atipik olarak sınıflandırmak daha doğru olur. Atipik tanıyı taklit eden olgularda tekrar biyopsilerde kansere rastlama oranı yüksektir (%35-50) (21).

Çoğu prostatik adenokarsinom bir veya daha fazla patern sergileyen asinüslerden oluşur. Teşhis sitoloji ve yapısal özelliklerin tanınmasına dayanır. Işık mikroskopi çoğunlukla tanı için yeterlidir, nadir olgularda immunohistokimya gerekli olur. İyi diferansiye prostat adenokarsinomlarında, neoplastik bezleri normalden ayırmak güç olabilir. Tüm tiplerinde ortak özellik bazal hücre tabakasının yokluğudur. Kanser histopatolojik olarak tanınması yapısal, sitolojik ve intralüminal özelliklerin toplamına dayanır (12).

Yapısal özellikler: Küçük veya orta büyütmelerde değerlendirilir. Karsinom nodüllerinde bezler normalden daha kalabalıktır, infiltratif, gelişigüzel dağılım gösterir ve birbirlerine dik açılarla yer alırlar. Aralarında düzensiz stromal düz kas hücre grupları bulunur. Karakteristik özellik atipik küçük bezlerin daha büyük benign bezler arasında saptanmasıdır. Farklılaşma azaldıkça bezler birbirleri ile birleşir,

kribriform yapılar, abortif lümenler artaya çıkar. İndifferansiye tümörlerde hücreler solid tabaklar, kordonlar oluşturur veya stroma içinde tek tek yer alırlar. Bu yapısal özellikler Gleason dereceleme (gradeleme) sisteminin temelidir (12).

Sitolojik özellikler:

Nükleer özellikler: Nükleer irileşme ve belirgin nükleol sık rastlanılan bulgudur, ancak her kanserde izlenmeyebilir. Bazen neoplastik nükleuslar büyük ve hiperkromatiktir, nükleol görülmeyebilir. Şiddetli nükleer pleomorfizm az differansiye tümörlerde bile önde gelen bir özellik değildir. Mitoz sayısı, yüksek dereceli tümörlerde daha fazladır.

Sitoplazmik özellikler: Neoplastik bezin lümenal yüzü karakteristik olarak düzgün ve keskindir, bezler normalde izlenen kıvrıntılanmalarını yitirirler. Amfofilik boyanan koyu sitoplazma kanser tanısında yardımcıdır. Düşük dereceli kanserlerde sitoplazma benign bezleri taklit eder nitelikte şeffaf ve soluktur. İnvaziv karsinomda intrasitoplazmik lipofuskin pigmenti beklenmez.

Prostat kanserinde bazal hücre tabakası izlenmez.

İntralümenal Özellikler:

Kristalloidler: Düşük dereceli kanserlerde sıklıdır. Bunlar değişik geometrik şekillerde ortaya çıkan koyu eozinofilik kristal benzeri yapılardır. Karsinom için diagnostik değillerdir, ancak benign den daha sık kanserde izlenirler. Lümen içinde pembe asellüler koyu salgı ve mavi-müsin de patognomik olmayan, ancak kanser telkin eden diğer bulgulardır.

Lümenal asidik sülfatlı ve sülfatsız müsin: Alcian blue ile boyanır. Normal prostat müsinini nötraldır ve PAS ile reaksiyon verir. Asidik müsin karsinom için spesifik değildir, zaman zaman adenozis, sklerozan adenozis, PIN ve BPH'da görülebilmektedir.

Korpora amilasea olarak isimlendirilen düzgün kontürlü yuvarlak ve oval konsantrik lameller yapılar ise benign bezlerde sıklıdır, prostat kanserinde çok nadir saptanmaktadır.

Stromal özellikler: Konvansiyonel prostat karsinomlarında stromada dezmoplazi veya mikzoid reaksiyon, inflamatuvar yanıt beklenmez (12).

Kanser için spesifik bulgular

Perinöral invazyon: perinöral invazyona karar verirken benign prostatik bezlerin sinirlerle yakın anatomik komşulukta olabilecekleri ve sinirlerde buna bağlı aidentasyon görülebileceği akılda tutulmalıdır. Benign bezler sadece bir kenarında yer alır, siniri çepeçevre sarmazlar.

Müsinöz fibroplazi: Karsinom için spesifiktir. Müsinöz fibrolazinin intrluminal müsinin organizasyonunu temsil ettiği düşünülmektedir, fibroblastlarla birlikte ince gevşek bir dokudur. BPH veya PIN’da görülmez.

Glomerülasyonlar: Kanser için diyagnostiktir. Glomerülasyonlar neoplastik bezlerde translüminal olmayan kribriform proliferasyonlardır, bezin bir kenarına tutunmuş olmaları nedeniyle glomerüle benzer yapı ortaya çıkar (12).

Gleason Dereceleme Sistemi

Küçük büyütmede tanınan glandüler patterne dayanır, sitolojik özellikler göz ardı edilir. Patternler 1’den 5’e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesi anlamındadır. En sık 1. ve 2. yapısal patternler belirlenir ve bunlara 1’den 5’e dek birer derece verilir. Hem birincil hem de ikincil dereceler prognozda anlamlıdır. Bu nedenle her ikisi toplanır ve “Gleason Skor”u elde edilir. Dolayısıyla bir tümörün Gleason skoru yapısal özelliğine göre 2’den 10’a kadar herhangi bir değer olabilir. Orijinal Gleason sisteminde üçüncü sıklıkta izlenen pattern yoktur. Buna karşın radikal prostatektomilerde üçüncül derecenin eğer yüksekse, biyolojik davranımı olumsuz etkilediği görülmektedir. Buna göre Gleason sistemi modifiye edilmiştir ve radikal prostatektomi patolojilerinde rutin Gleason skorunun ardından tersiyer yüksek derece –eğer mevcutsa- bir notla raporda bildirilmektedir.

Gleason Pattern 1 (Derece 1)

Nadir ve tanınması güçtür. Uniform boyut, şekil ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Asinuslar birbirinin kopyası gibidir, yuvarlak dış konturları, uniform yuvarlak lümenleri ve keskin sitoplazmik membranları vardır, birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmışlardır. Hücreler dikdörtgenseldir, soluk veya şeffaf sitoplazmalıdır. Orta şiddetde nükleer ve nükleoler irileşme vardır.

Gleason Pattern 2 (Derece 2)

Asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Neoplastik bezler arasındaki mesafe biraz daha değişken olabilir. Gleason skor 3 veya 4, TUR-P veya radikal prostatektomi spesmenlerindeki multifokal düşük dereceli tümörlere verilir. İğne biyopsisinin tanısında bu skorlar çok nadir kullanılmalıdır.

Gleason Pattern 3 (Derece 3)

En sık izlenen paterndir, geniş ve farklı lezyon gruplarını içerir. Özelliği asinusların birbirinden farklı şekil ve boyutta oluşu, birbirlerinden farklı mesafelerle ayrılmasıdır. Tümöral nodül iyi sınırlı değildir, çevresi zig-zaglı girintili çıkıntılıdır, ve çoğu kez neoplastik asinuslarnormal bezler arasına infiltrasyon gösterir. Küçük çaplı düzgün şekil ve kontürlü kribriform bezler bu patternde klasifiye edilir.

Gleason Pattern 4 (Derece 4)

Karakteristik bulgu bezlerin füzyonudur. Neoplastik epitelyum birbiriyle anastamozlaşan ağ şeklinde süngerimsi adalar oluşturmuştur. İrregüler kontürlü iri kribriform bezler de bu pattern altında yer alır. Bir diğer formunda belli belirsiz lümen oluşturan abortif nitelikte bez yapıları vardır.

Gleason Pattern 5 (Derece 5)

Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır (12).

2.6 Obezite ve Prostat Hakkında Genel Bilgiler

Obezite dünya çapında hızla ilerleyen epidemik bir olay olup pek çok kanser çeşidinin gelişimiyle de bağlantılıdır (1). 2005 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamasına göre dünya üzerinde 5 yaş altındaki 20 milyon çocuk ve 15 yaş üstü 1.6 milyar yetişkin fazla kilolu, 400 milyon yetişkin ise obezdir (22). Obezite dünya çapında gittikçe bir salgın hastalık gibi yayılmakta ve WHO hesaplamalarına göre 2015'te 2.3 milyar fazla kilolu ve 700 milyon obez yetişkin sayısına ulaşılması beklenmektedir. Obezite kolon, safra kesesi, böbrek ve pankreası içeren pek çok malignensi ile birliktelik gösterse de prostat kanseri etyolojisindeki rolü halen net olarak açıklanamamaktadır (2). Literatür taraması yapıldığında obezitenin PCa üzerine tetikleyici, önleyici ya da etkisiz olduğunu bildirir yayınlarla karşılaşılmaktadır (23). Obez kişilerde testosteron, östrojen, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), leptin gibi PCa ile ilişkili olabilecek pek çok hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenmektedir. Ayrıca obezitede inflamatuvar mediyatör üretimi ve inflamasyonda artış da gözlenmektedir ki bu da PCa gelişimi ile ilgili olabilir (7).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranı) ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) olanlar fazla kilolu, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak tanımlanmıştır (24). Ancak sadece boy ve kilo değerlerine göre sınıflama yapmak bazen yanlış olabilmekte, örneğin vücut yağ oranı çok az olup kas kitlesi çok fazla olan kişiler de yanlışlıkla fazla kilolu olarak değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle, bel-kalça çevresi oranları, vücut yağ yüzdesi, cilt-cilt altı doku kalınlık ölçümleri, yağ dışı vücut kitlesi gibi alternatif obezite ölçüm teknikleri de kullanılabilmektedir (23).

Veierod ve ark., Engeland ve ark., Andersson ve ark., Putnam ve ark.nın yaptığı geniş kohort çalışmalarında artmış VKİ ile PCa risk artışı arasında ilişki saptanmışsa da (25-28), Schuurman ve ark., Nilsen ve ark.nın yaptığı prospektif kohort çalışmalarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (29,30). Yaklaşık 400.000 erkeğin dahil edildiği, Rodriguez ve ark. ve Wright ve ark.nın gerçekleştirdiği 2 çalışmada yüksek VKİ ile daha az oranda lokalize PCa saptanırken, daha yüksek oranda lokalize yüksek grade PCa (31) ya da metastatik/ölümcül PCa saptanmıştır

(31,32). Bunun nedeni multifaktöryel olabilir. Olası nedenlerden biri, obez hastalarda prostat kanseri tanısı konulmasında yaşanabilecek zorluklar olabilir. Bu da tanının gecikmesine ve tanı anında hastalığın daha ileri evrede yakalanmasına yol açabilir. Obez hastaların daha nadir PSA taraması yaptırmaları olası bir neden olarak akla gelebilir de, yapılan çalışmalar bu hastaların daha sık prostat kanseri taramasına alındıkları yönündedir (33). İkinci olarak, görüntüleme ya da parmakla rektal muayene sırasında yaşanan güçlükler doğrudan prostat kanserinin atlanmasına yol açabilir. Üçüncü bir neden, Baillargeon ve ark., Barqawi ve ark., Gray ve ark., KujH ve ark., Werny ve ark., Fowke ve ark.nın yaptığı çalışmalarda obez hastaların daha düşük tPSA değerlerinin olduğunun saptanmış olmasıdır (34-39). Ancak Kanada'da Hutterer ve ark. tarafından yapılan ve 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada da VKİ ile PSA arasında ilişki saptanmamıştır (40). Günümüzde, yapılan geniş serili çalışmalar sonucu genel kabul gören görüş obez hastaların daha düşük tPSA değerlerine sahip olduğu yönündedir (23). Obez hastalarda düşük tPSA'nın nedeni bu hastalardaki normalden düşük testosteron düzeyi olabilir, zira PSA üretimi androjen kontrolü altındadır. Aynı zamanda obez hastalar daha fazla plazma volümüne sahiptirler. Bu da hemodilüsyon nedeniyle PSA'nın olduğundan daha düşük ölçülmesine neden olabilir. Dolayısıyla düşük PSA düzeyleri nedeniyle, obez hastalarda PSA yükselmeleri daha az olabilecek, daha az prostat biyopsisine ihtiyaç duyulacak ve daha az kanser saptanacaktır şeklinde yorumlanabilir.

Pek çok çalışmada obez hastaların daha büyük prostatlarının olduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle Kranse ve ark.nın yaptığı çalışmada daha büyük prostatlarda aynı volümde kanserin saptanması daha zor olacağından bu hastalara volüme göre daha fazla kadrandan biyopsi alınması da önerilmektedir (41).

Bazı çalışmalarda VKİ ile hastalık seyri arasında ilişki saptanmamış olsa da Freedland ve ark., Amling ve ark., Bassett ve ark., Strom ve ark., Mallah ve ark.nın yaptığı gibi pek çok çalışma (42-46) obez hastalarda rekürrens oranını daha yüksek rapor etmiştir.

Adipoz doku sadece enerji depo etmezken aynı zamanda bir endokrin organ gibi de görev yapmaktadır (47). Adipozitler direk olarak pek çok hormon sekrete edebilirken sinyal etkilerini endokrin ya da parakrin yolla da sağlayabilirler. Obezitede testosteron periferde östradiole dönüştürülerek östradiolün serum

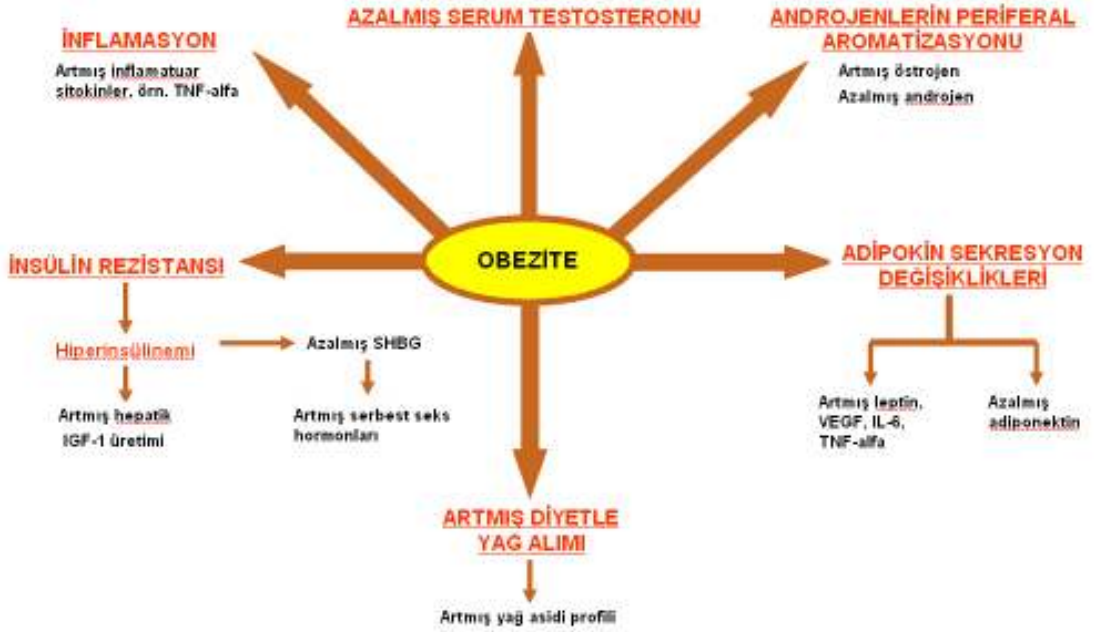
düzeyleri artmaktadır (48). Bu östradiol hipotalamus-hipofiz aksında feedback inhibisyona neden olarak serbest testosteron düzeylerinde de azalmaya neden olmaktadır (48). Hayvan modellerinde östradiolün testosteron ile kombinasyonunda prostat kanserinin tetiklendiği gözlemlenmiştir (49). Plasebo kontrollü faz 2 klinik bir çalışmada östrojen alfa reseptör blokajı yapan toremifen verildiğinde PCa riskinin azaldığı saptanmıştır (50). Bu da artmış östradiol düzeylerinin obez kişilerde agresiv PCa insidansını arttırdığını düşündürmektedir. Obezlerde serbest veya biyoaktif IGF-1 düzeyleri yükselmektedir. IGF-1'in in vitro ortamda hormon sensitif ve androjen bağımsız insan PCa hücre dizilerinde büyümeyi stimüle edici etkisi gözlenmiştir (51).

Adipositler tarafından üretilen leptin düzeyleri de obez hastalarda yüksek saptanmaktadır. In vitro ortamda leptin de androjen bağımsız PCa hücre dizilerinde büyümeyi stimüle etmektedir (52).

Obezite adipositler tarafından üretilen adiponektin düzeylerinde düşüklükle karakterizedir. Adiponektinin kanserdeki rolü tam anlaşılamamışsa da bir çalışmada adiponektinin antianjiogenez etkisi olduğu gösterilmiştir (53). Obezlerdeki düşük antianjiogenez etki artmış anjiogenez ve tümör büyümesi ile kendini gösterebilir. Yapılan iki çalışmada düşük adiponektin düzeylerinin ileri veya yüksek grade PCa ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54).

Yüksek rafine karbohidratlar, sature yağlar (hayvan eti), düşük meyve ve sebze tüketimi genellikle Batı tipi diyet olarak adlandırılmaktadır. Obezite pek çok neden sonucu ortaya çıkarken en önemlisi artmış yiyecek tüketimidir. Artmış total kalori alımı artmış PCa riski ile koreledir (55). Hayvan deneylerinde kalori kısıtlaması ve kilo kaybının PCa büyümesini geciktirdiği saptanmıştır (56,57). Bir prospektif kohort çalışmada kilo almanın metastatik/ölümcül prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Yüksek miktar kalori alımı ve diyet içeriği de PCa gelişiminde önemlidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki erkeklerin yüksek karbonhidrat, sature ve kısmi hidrojene yağlar, soya ve likopen gibi daha az koruyucu içeren gıdalardan oluşan Batı tipi beslenme tarzları artmış PCa riskini ortaya çıkarmaktadır (58).

Şekil 1



Şekil 1: Obezite ile ilişkili prostat kanseri gelişiminin olası mekanizmaları (59)

IGF-1: İnsülin benzeri Büyüme Faktörü, IL-6: İnterlökin 6, VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2006-2010 yılları arasında Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına başvuran ve serum total PSA düzeyi 4 ng/ml üzerinde ya da parmakla rektal muayenede şüpheli bulgusu olan ve bu nedenle transrektal ultrasonografi eşliğinde 12 kadrandan prostat iğne biyopsisi alınan, yaşları 42 ile 90 arasında değişen toplam 209 erkek hasta dahil edildi. Hastaların işlem öncesinde yaş, boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri, parmakla rektal muayene bulguları, tPSA, transabdominal ultrasonografi ile ölçülen prostat volümleri kaydedildi. Prostat volümleri elips formülünden (Transvers çap X Anteroposterior çap X Sefalokaudal çap X 0.523) yararlanarak ölçüldü ve mililitre cinsinden prostat volümü hesaplandı. Hastaların prostat biyopsilerinde, iğneye klavuzluk etmesi amacıyla 6.5 MHz endorektal probu olan Siemens Sonoline G20 transrektal ultrason kullanıldı. Biyopsilerden yaklaşık 30 dk. önce her hastaya analjezi sağlamak amacıyla rektal lidokain prilokainli krem sürüldü. Her hastadan otomatik biyopsi tabancası ile 18 gauge iğne kullanılarak transrektal yolla 12 kor biopsi alındı ve her biri ayrı tüpe konularak haritalandırıldı. Tüm hastalara işlemden birgün önce akşam ve işlem sabahı lavman verildi. Hastalara profilaksi amacıyla oral siprofloksasin (işlemden bir gün önce başlanıp 7 gün boyunca, 500 mg günde iki kez alınacak şekilde) başlandı. İşlem sabahı alınan tam idrar tahlilinde hastaların hiçbirinde bakteriüri veya pyüri saptanmadı. Tüm hastaların serum tPSA düzeyleri, rektal/üretral girişim ve ejakülasyondan en az 72 saat sonra ölçüldü. Hastaların prostat biyopsilerinin patolojik tanıları prostat kanseri olanların hazırlanan kesitlerinde Gleason dereceleme sistemine göre en sık gözlenen birinci ve ikinci yapısal patternler belirlendi ve bu patternler toplanarak elde edilen Gleason skorları kaydedildi. Önceden prostat operasyonu geçirme öyküsü olan olgular, akut ya da kronik prostatit, radyoterapi veya prostat biyopsisi, 5 alfa redüktaz inhibitör kullanımı, akut üriner retansiyon veya üretral kateter uygulaması hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Biyopsi sonucu akut / kronik prostatit, ASAP veya PIN gelen hastalar çalışma dışı bırakılarak toplam hasta sayısı 189'a düşürüldü.

Hastalardan alınan ve Hematoksilin-Eozin ile boyanmış olan biyopsi spesmenleri tek bir patolog tarafından benign ve malign patolojiler yönünden ve ayrıca inflamasyon genişliği ve agresivitesi açısından değerlendirildi.

Irani ve arkadaşları tarafından kullanılmış olan inflamasyon gradeleme metodunun Kandıralı ve ark. tarafından modifiye edilmiş hali kullanıldı (60, 61). Irani'nin kullandığı metoddaki inflamasyon skalasında;

0-inflamatuar hücre yok,

1-dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu,

2-ayrı lenfoid nodüller,

3-yoğun infiltrasyonla karakterize geniş inflamatuvar alanlar

İnflamasyon agresivitesinde;

0- inflamatuvar hücreler glandüler epitelyum ile ilişkisiz,

1- inflamatuvar hücreler glandüler epitelyum ile ilişkili,

2- çalışılan materyalin %25'inden azında glandüler epitelde parçalanma,

3- çalışılan materyalin %25'inden fazlasında glandüler epitelde parçalanmaya göre gradeleme yapılmıştır.

Hastalara ait tüm biyopsi korları taranarak inflamasyon genişlik ve agresiflik düzeyleri kaydedildi. modifiye edilen gradelemeye göre inflamasyon genişliği 5 evreye ayrılarak incelendi:

Grade 0; inflamatuvar infiltrasyon yok

Grade 1; altıdan az biyopsi korunda lenfoid nod olmaksızın stromada dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu

Grade 2; altıdan az biyopsi korunda lenfoid nodülün eşlik ettiği stromada dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu veya altıdan fazla biyopsi korunda lenfoid nod olmaksızın stromada dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu

Grade 3; altıdan fazla biyopsi korunda pek çok lenfoid nodül

Grade 4; bazı ya da tüm biyopsi korlarında yoğun infiltrasyonla karakterize geniş inflamatuvar alanlar

İnflamasyonun agresivitesi ise 4 evrede incelendi:

Grade 0; prostat glandüler epitelyumu ve inflamatuvar hücreler arasında ilişki yok

Grade 1; altıdan az biyopsi korunda glandüler epiteli infiltre etmiş inflamatuvar hücreler

Grade 2; altıdan fazla biyopsi korunda glandüler epiteli infiltre etmiş inflamatuvar hücreler ya da altıdan az biyopsi korunda bazı glandlarda hafif destrüksiyonun eşlik ettiği glandüler epiteli infiltre etmiş inflamatuvar hücreler

Grade 3; en az 4 biyopsi korunda glandüler epitelyumda ciddi destrüksiyon

Hastalar vücut kitle indekslerine ve bel/kalça çevresi oranlarına göre obez ve obez olmayan gruplarına ayrıldı. Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlemiş olduğu kriterler göz önüne alınarak $VKİ \geq 30$ olanlar obez gruba, $VKİ < 30$ olanlar obez olmayan gruba dahil edildi. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere dayanılarak bel/kalça çevresi oranı (BKÇ) $\geq 0,9$ olanlar obez gruba, $BKÇ < 0,9$ olanlar obez olmayan gruba dahil edildi (62). Her iki gruptaki vakaların kan tPSA düzeyleri, prostat volümleri, inflamasyon genişliği ve agresivitesi kaydedilerek iki grup arasında istatistiksel fark olup olmadığı araştırıldı.

Patolojik tanısı prostat kanseri olan olgularda Gleason skoru 7 ve üzeri kötü diferansiye, Gleason skoru 7'nin altı iyi diferansiye olarak kabul edilerek, obez olan ve olmayan gruplar arasında diferansiyasyon açısından farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı.

İstatistiksel yöntemde tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler ortanca (en düşük – en yüksek), kategorik değişkenlerde de sayı % olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermediğinden sayısal değişkenlerin 2 grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi, kategorik incelenen değişkenlerin grup karşılaştırması için Fisher Kesin Kikare testi kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verileri analiz etmek için SPSS 15.0 programından yararlanıldı.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu Başkanlığı
onay tarihi: 22/09/2010

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu Başkanlığı
onay sayısı: 2010/49

4. BULGULAR

Yaşları 42 ile 90 arasında değişen toplam 189 hastanın transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan 12 kadran prostat iğne biyopsileri sonucunda 41 hastada prostat kanseri, 148 hastada benign prostat hiperplazisi saptandı.

Tablo 1. BPH histopatolojisi tespit edilen olgularda VKİ'ne göre tPSA, PV, inflamasyon genişliği ve agresivitesinin karşılaştırılması

Benign Prostat Hiperplazisi (n=148)	VKİ ≥ 30 Grup 1 Ortanca (en düşük- en yüksek)	VKİ < 30 Grup 2 Ortanca (en düşük- en yüksek)	P değeri
Total PSA (ng/ml)	7,45 (3,15-41,80)	6,89 (0,59-54,70)	0,556
Prostat Volümü (ml)	53 (22-138)	49 (21-174)	0,270
İnflamasyon Genişliği	1 (0-2)	1 (0-4)	0,716
İnflamasyon Agresivitesi	1 (0-3)	1 (0-3)	0,584

Hastalar VKİ oranlarına göre obez (Grup 1 VKİ ≥ 30) ve obez olmayan (Grup 2 VKİ < 30) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Prostat biyopsisi sonucu benign prostat hiperplazisi histopatolojisine sahip olgularda total PSA, prostat volümü, inflamasyon genişliği ve agresivitesi Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 2. Prostat Ca'lı olgularda VKİ'ne göre tPSA düzeyi, PV, inflamasyon genişliği ve agresivitesinin karşılaştırılması

Prostat Kanseri (n=41)	VKİ $\geq$ 30 Grup 1 Ortanca (en düşük-en yüksek)	VKİ < 30 Grup 2 Ortanca (en düşük- en yüksek)	P değeri
Total PSA (ng/ml)	32,70 (3,4-182,0)	14,75(3,36-396,00)	0,283
Prostat Volümü(ml)	45 (26-111)	45 (20-97)	0,699
İnflamasyon Genişliği	2 (1-2)	1,5 (0-4)	0,889
İnflamasyon Agresivitesi	1 (0-2)	1 (0-3)	0,546

Prostat biyopsisi sonucu prostat kanseri tespit edilen hastalarda total PSA, prostat volümü, inflamasyon genişliği ve agresivitesi Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 3: Tüm olgularda VKİ'ne göre gruplar arası tPSA düzeyi karşılaştırması

Tüm Hastalar (n=189)	VKİ $\geq$ 30 Grup 1 Ortanca (en düşük -en yüksek)	VKİ < 30 Grup 2 Ortanca (en düşük- en yüksek)	P değeri
Total PSA (ng/ml)	9,31 (3,15-182,00)	8,11 (0,59-396,00)	0,808

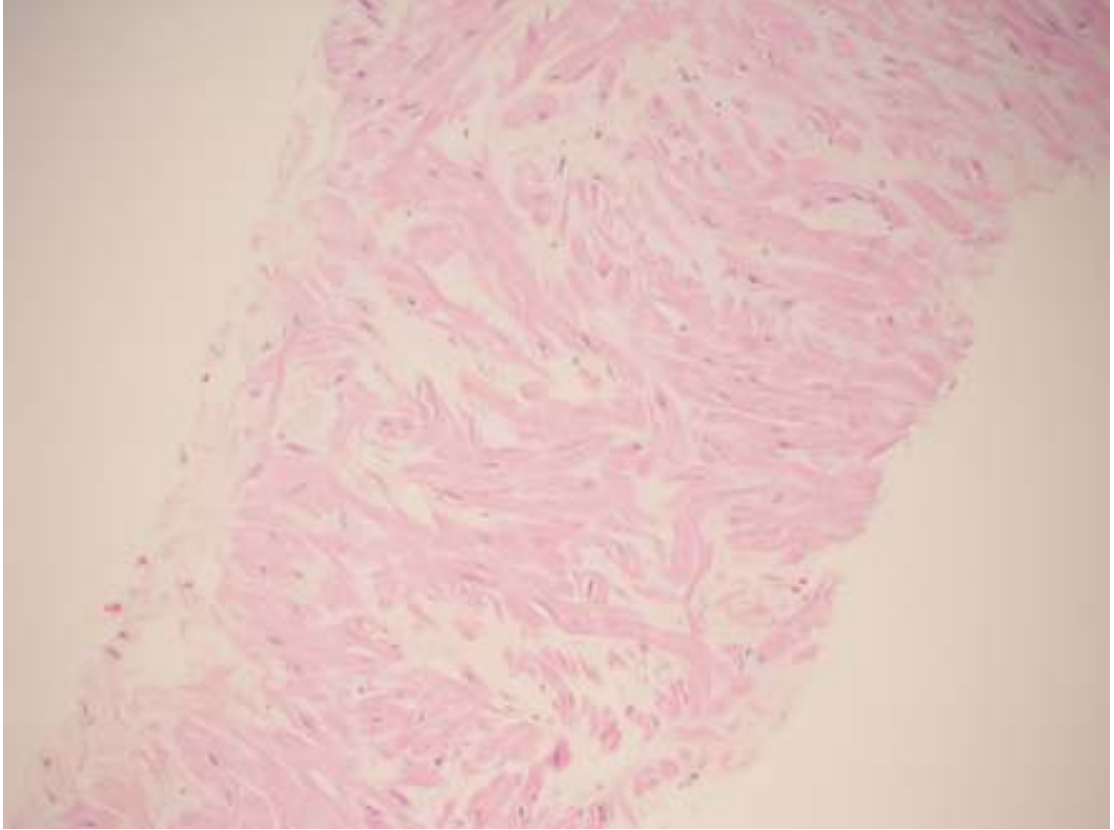
Çalışmaya dahil edilen 189 hasta Mann Whitney U testi kullanılarak ele alındığında da total PSA düzeylerinde grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo3).

Tablo 4. PCa'li olgularda VKİ'ne göre oluşturulan gruplar arası Gleason skorlarına göre diferansiyasyon karşılaştırması

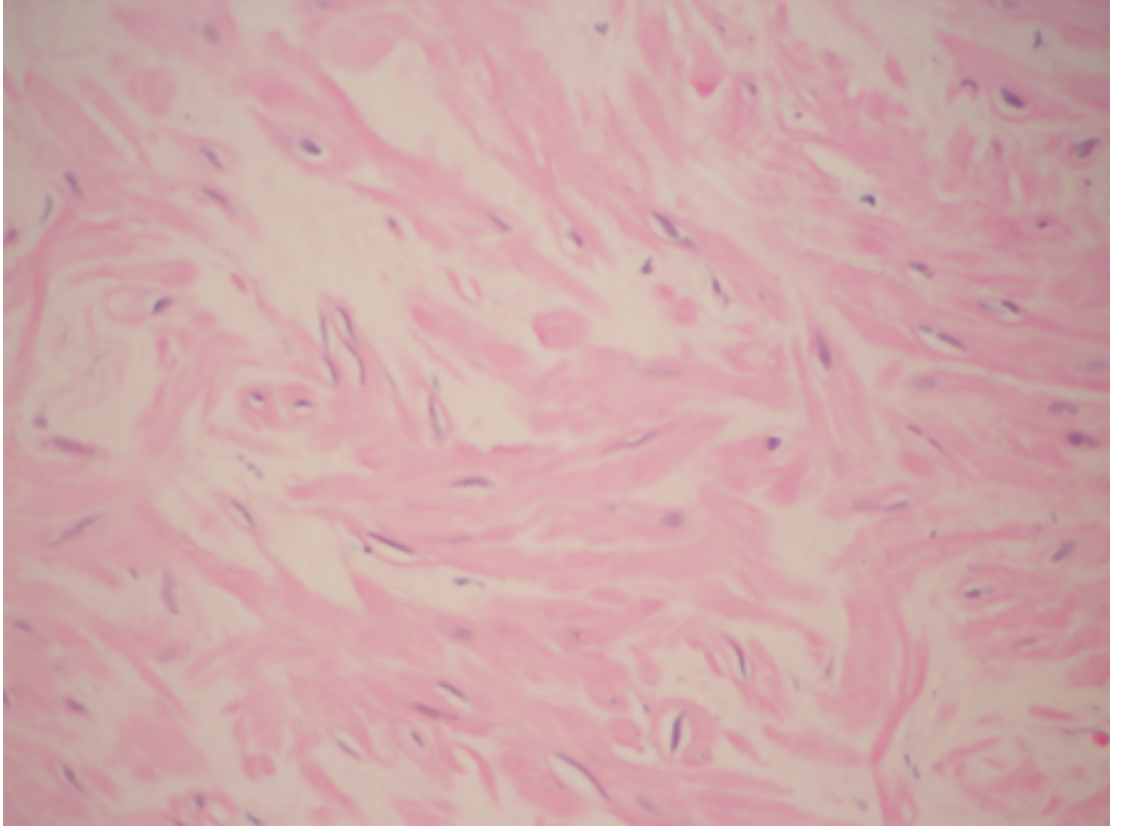
Prostat Kanseri (n=41)	VKİ $\geq$ 30 Grup 1	VKİ < 30 Grup 2
Gleason Skor Toplamı	Hasta sayısı (yüzde)	Hasta sayısı (yüzde)
<7 (n=23)	4 (%17,4)	19 (%82,6)
$\geq$ 7 (n=18)	5 (%27,8)	13 (%72,2)
P değeri	p=0.471	

On iki kadrardan alınan prostat biyopsisi sonucuna göre prostat kanseri saptanan hastalarda Gleason skoru 7 ve üstü kötü diferansiye, Gleason skoru 7 altı orta ve iyi diferansiye olarak kabul edildiğinde VKİ'ne göre gruplar arasında Gleason skorları arasında Fisher Kesin Kikare testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada diferansiyasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.471) (Tablo 4).

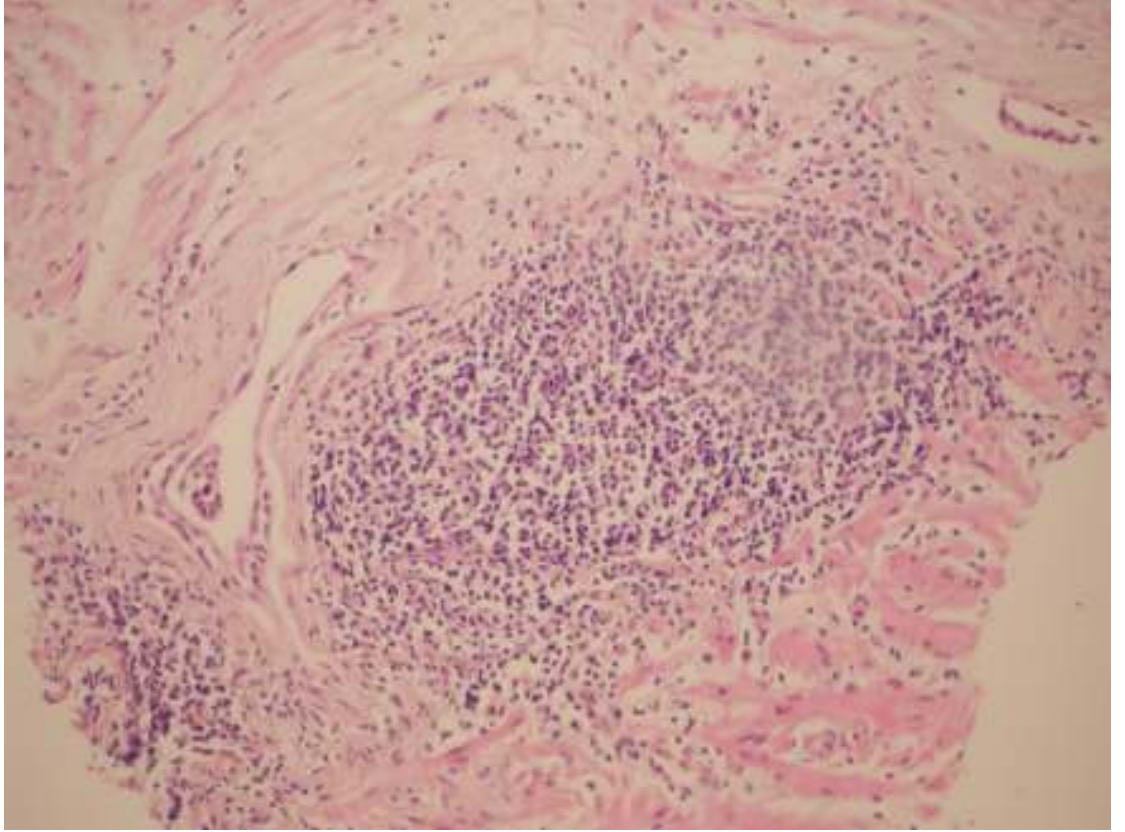
Aynı parametreler VKİ yerine bel/kalça çevresi oranlarına göre (Grup A'da BKÇ $\geq$ 0,9 , GrupB'de BKÇ<0,9) değerlendirildiğinde de hem benign prostat hiperplazili hem prostat kanserli olgularda gruplar arasında kan tPSA düzeyleri (p=0.421 ve p=0.349), prostat volümü (p=0.993 ve p=0.986), inflamasyon genişliği (p=0.676 ve p=0.575), inflamasyon agresivitesi (p=0.665 ve p=0.986) ve prostat kanserli olgularda Gleason skorlarına bakılarak diferansiyasyon derecelendirilmesi (p=1.000) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.



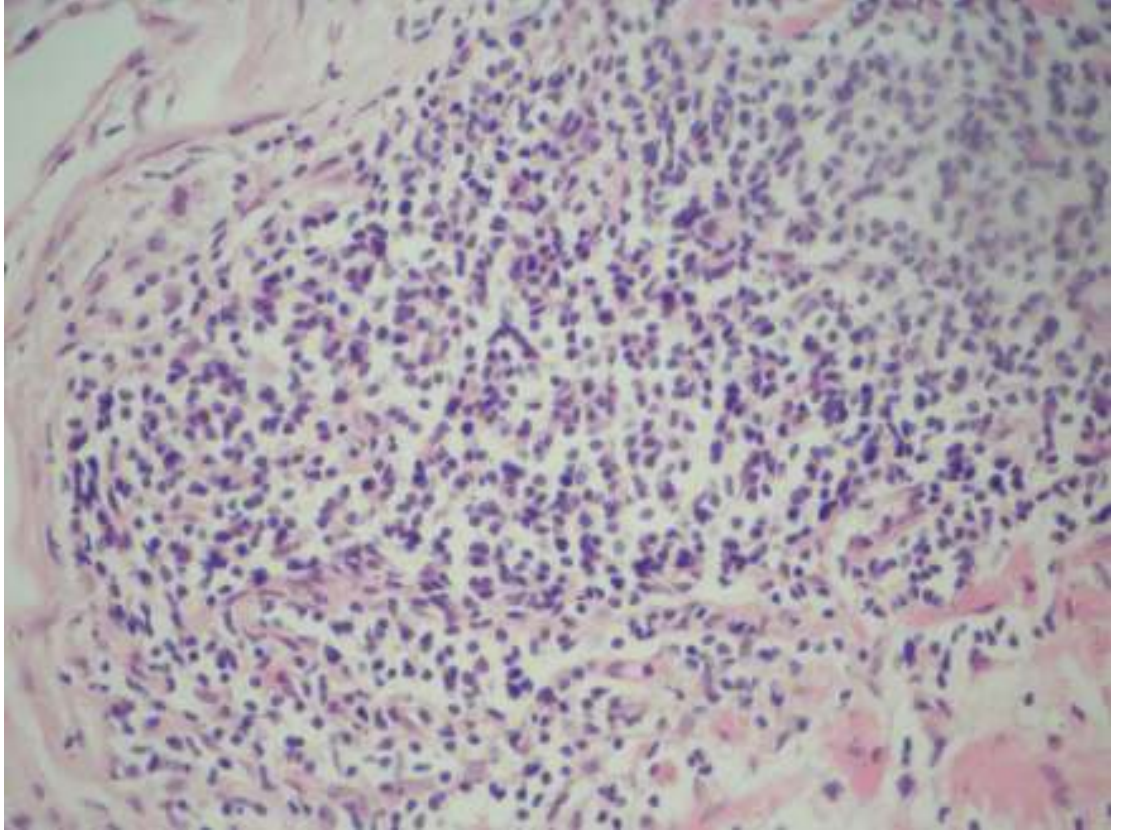
Fotoğraf 1: Prostat bezinin normal histolojik yapısı, Hematoksilen Eozin boyama yapılarak 200 büyütme kullanılarak gösterilmiştir. Burada stromada iltihabi infiltrasyon gözlenmemektedir. Bezler hiperplazik özellik kazanmamıştır. Tümöral hücrelere rastlanmamaktadır.



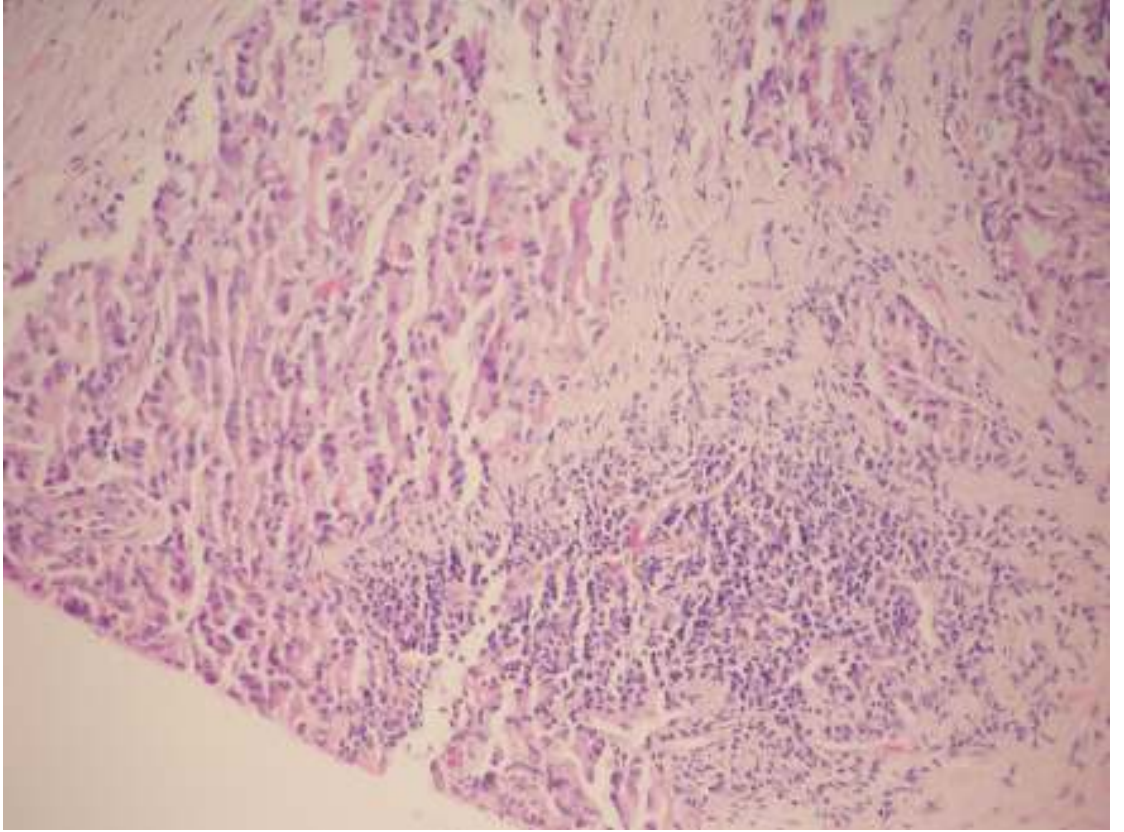
Fotoğraf 2: Prostat bezinin normal histolojik yapısı, Hematoksilen Eozin boyama yapılarak 400 büyütme kullanılarak gösterilmiştir. Burada stromada iltihabi infiltrasyon gözlenmemektedir. Bezler hiperplazik özellik kazanmamıştır. Tümöral hücrelere rastlanmamaktadır.



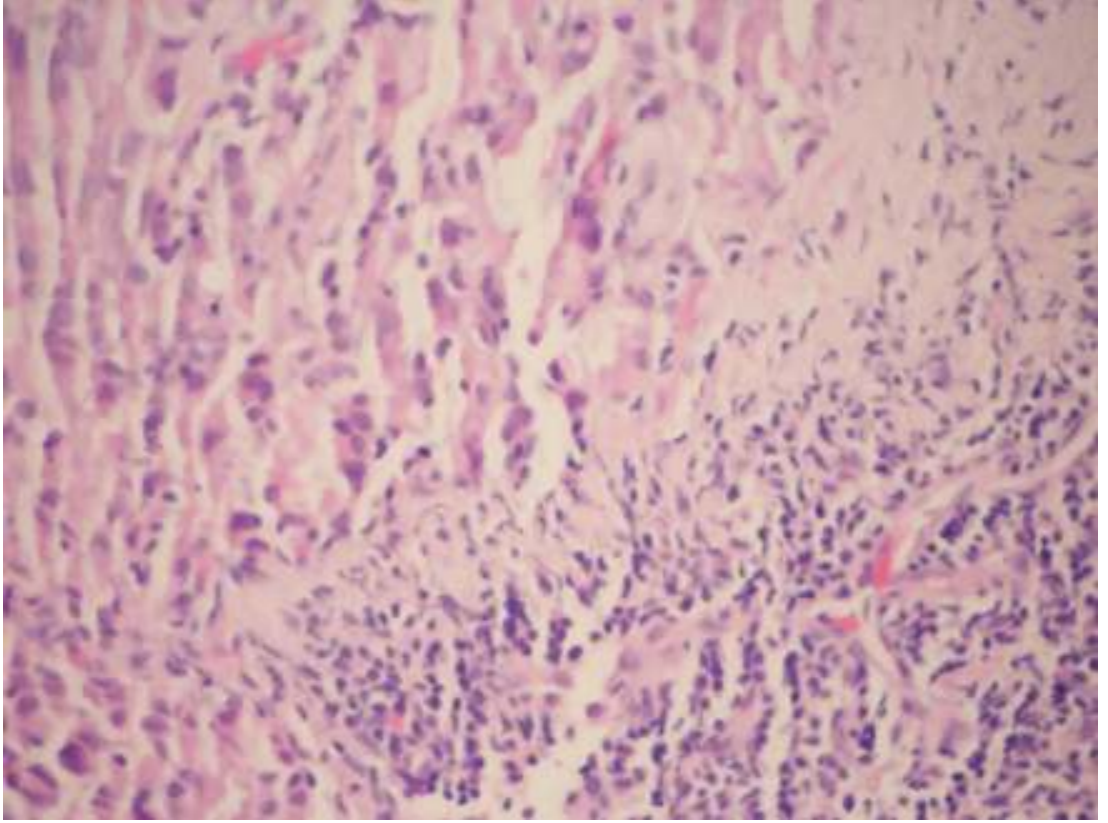
Fotoğraf 3: Prostat stromasında glanddan bağımsız iltihabi hücre infiltrasyonu, Hematoksilen Eozin boyama ile boyanmış ve 200 büyütmede gösterilmiştir. Kullandığımız evreleme sisteminde inflamatuvar agresivite grade 0'ı temsil etmektedir.



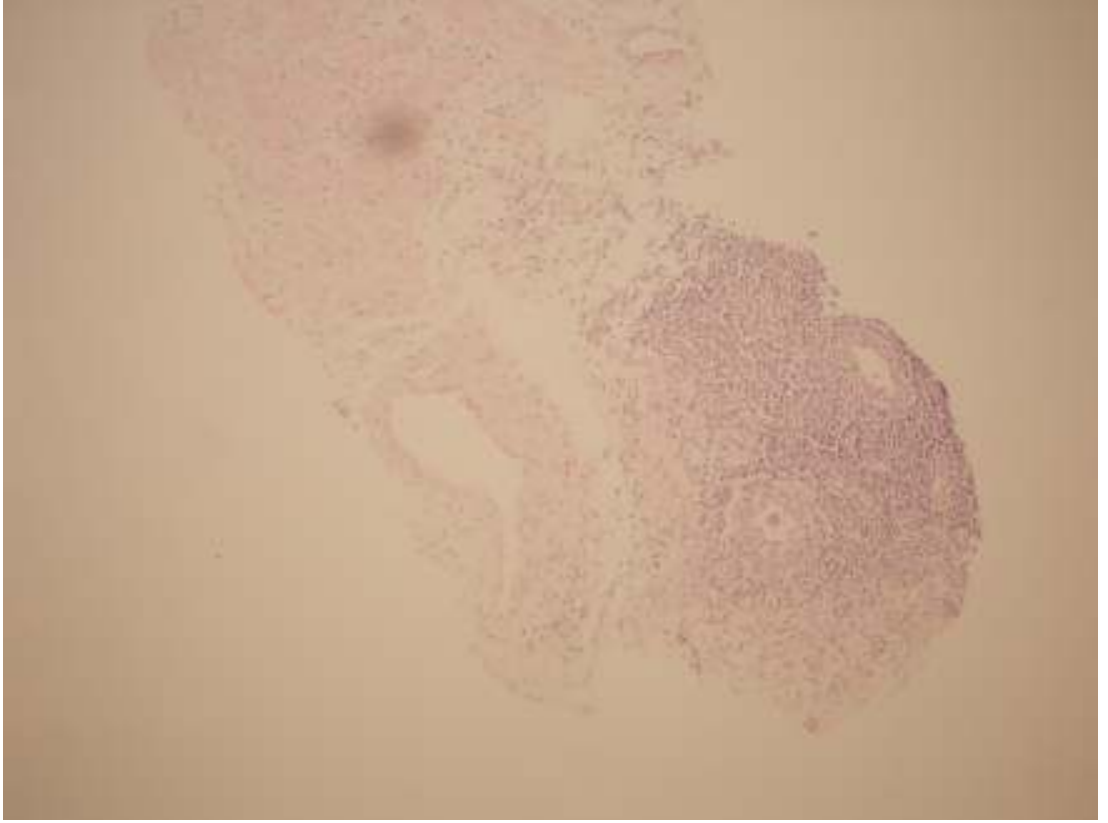
Fotoğraf 4: Prostat stromasında glanddan bağımsız iltihabi hücre infiltrasyonu, Hematoksilen Eozin boyama ile boyanmış ve 400 büyütmede gösterilmiştir. Kullandığımız evreleme sisteminde inflamatuvar agresivite grade 0'ı temsil etmektedir. İnflamatuvar hücreler daha yakından izlenmektedir.



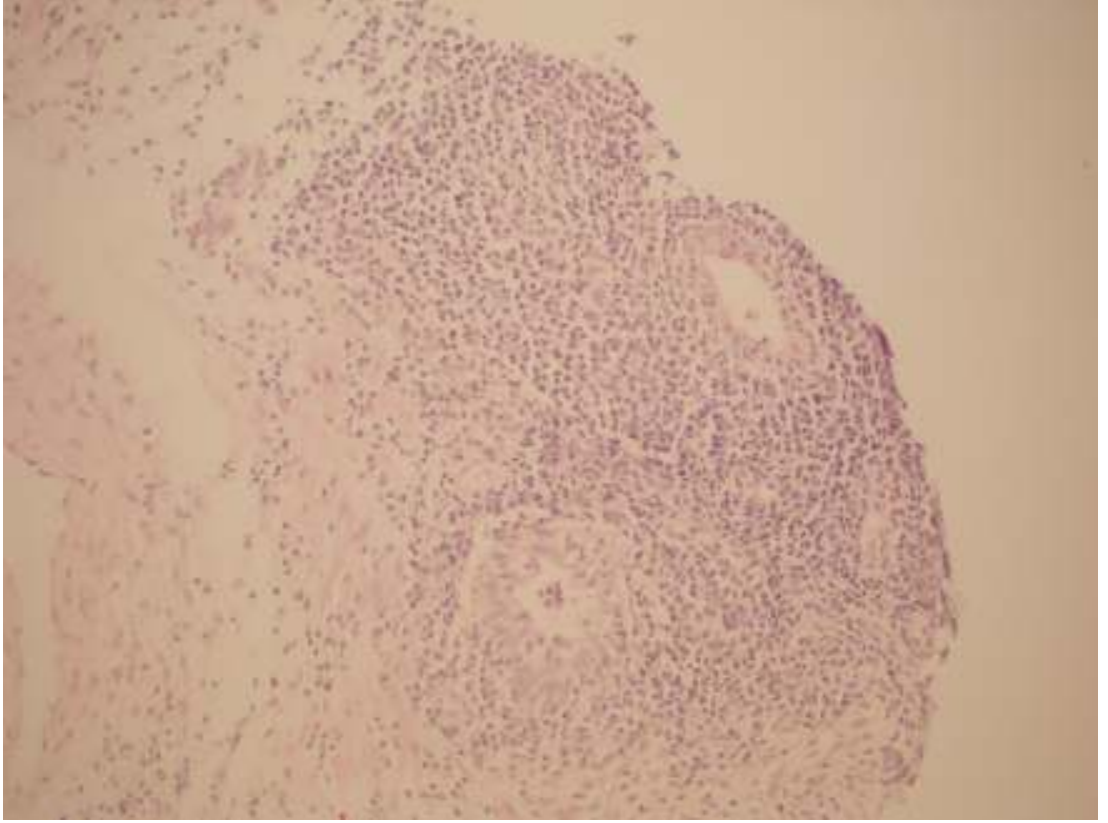
Fotoğraf 5: Prostatta tümöral doku etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Hematoksilen Eozin boyama ile boyanmış ve 200 büyütme ile gösterilmiştir.



Fotoğraf 6: Prostatta tümöral doku etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Hematoksilen Eozin boyama ile boyanmış ve 400 büyütme ile gösterilmiştir. Tümöral hücrelerin çekirdeklerindeki hiperkromazi daha yakından görülmektedir.



Fotoğraf 7: Prostatta mononükleer tipte inflamatuvar hücreler germinal merkezi belirginleşmeye başlamış lenfoid nodül oluşturmuşlardır. Bu lenfoid nodül Hematoksilen Eozin boyama yapılarak 200 büyütmede gösterilmiştir.



Fotoğraf 8: Prostatta mononükleer tipte inflamatuvar hücreler germinal merkezi belirginleşmeye başlamış lenfoid nodül oluşturmuşlardır. Bu lenfoid nodül Hematoksilen Eozin boyama yapılarak 400 büyütmede gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Obezite dünya çapında hızla ilerleyen epidemik bir olaydır ve pek çok kanser çeşidinin gelişimi ile de bağlantılıdır (1). 2003'te Calle ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 900,000'den fazla sayıda kanser teşhisi olmayan Amerikalı 16 yıl boyunca takip edilmiştir. Takibe alınan grupta 16 yıl içinde kanser tanısı alarak ölen 57,145 kişi araştırıldığında, VKİ > 40 kg/m² olan kişilerde prostat kanseri de dahil olmak üzere geniş bir malignensi grubunda kansere bağlı mortalitenin %50'den fazla oranda arttığı gösterilmiştir. Özellikle erkeklerde yüksek vücut kitle indeksi değerleri ile mide ve prostat kanserinden ölüm riskindeki artış arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (1). Ancak henüz obezitenin prostat kanseri gelişim, tanı, progresyon ve tedavisindeki yeri tam olarak ortaya konamamıştır.

Obezitenin prostat kanseri üzerine etkisi net olarak anlaşılamamışken, birçok çalışmada serum PSA düzeyleri ile VKİ arasında ters bir ilişki saptanmıştır. 2001 ile 2004 yılları arasında yaklaşık 3000 prostat kanserli olmayan erkek hastanın dahil edildiği, 2005 yılında Baillargeon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada VKİ artarken ortalama PSA düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu azalma, normal kilolu kişilerde VKİ arttıkça tPSA düzeyinde 1,01 ng/ml iken obezlerde 0,69 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak da bu durumun obez hastalarda prostat kanserini maskeleyebileceği savunulmuştur (34). Yaş ve ırk farklılıklarının ise VKİ ve PSA arasındaki ilişkiyi etkilemediği belirtilmiştir. Araştırmacılara göre bu ilişkinin nedeni; obezlerde dolaşımda düşük düzeyde androjen bulunmasının daha düşük PSA düzeyi saptanmasından sorumlu olduğu hipotezine dayandırılmıştır.

Fawke ve ark.nın 2006 yılında benzer sosyoekonomik düzeydeki 149 Kafkas ve 150 Afrika-Amerikan hastanın dahil edildiği bir çalışmada da VKİ ile PSA arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur (63). Aksine Loeb ve ark.nın 2007'de yayınlanan, radikal prostatektomi yapılan hastaları preoperatif boy ve kilo ölçümlerini kaydederek değerlendirdikleri çalışmalarında hastalar VKİ'ne göre gruplara ayrılmıştır. Çalışmada VKİ arttıkça PSA düzeyinin de arttığı ileri sürülmüştür. Yıllık PSA artış hızının 2 ng/ml'nin üzerinde olduğu hastaların oranı

VKİ ≥ 30 olan obez grupta %52 iken, VKİ < 25 olan normal kilolu grupta % 26 olarak bulunmuştur (64). 2004 yılında D'Amico ve ark. yaptıkları 1095 lokalize prostat kanserli erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek VKİ olanların prostat kanserinden ölüm riskinin yüksekliğini gösteren yıllık PSA hızlarının 2/ng/ml/yıl'ın üzerinde olduğunu savunmuşlardır (65). Pek çok kuruluşun dahil edildiği 2006 yılında yayınlanmış bir çalışmada radikal prostatektomi yapılan erkeklerde VKİ ile preoperatif PSA düzeyleri ve prostat ağırlıkları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 1988 ile 2004 yılları arasında 5 ayrı merkezde radikal prostatektomi uygulanan toplam 1,414 erkek hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak 63 yaş altı erkek hastalarda VKİ artarken prostat volümünün de arttığı, ancak bu artışın 63 yaş üzeri erkeklerde gözlenmediği bildirilmiştir. Yine bu hasta grubunda VKİ ile preoperatif PSA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (66). 2007 yılında Hutterer ve ark.nın yayınladığı toplumsal prostat kanseri taramasında, prostat kanser tanısı olmayan 616 erkekte yapılan bir çalışmada VKİ ile hem total PSA düzeyi hem de serbest PSA yüzdesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmacılar prostat kanser tanısı olmayan kişilerde VKİ'nin tPSA ve %fPSA üzerine bir etkisi olmadığını savunmuşlardır (40). Kristal ve ark. da 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında yaşam tarzının PSA düzeyi ve PSA artış oranı üzerine etkisini araştırmışlardır. Araştırmaya Prostat Kanseri Önleme Çalışmasının plasebo kolu olan prostat kansersiz 3341 erkek dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar VKİ ile PSA hızı arasında ilişki saptamamışlardır (67).

Bizim çalışmamızda 12 kadrandan transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi alınan 189 hasta, bunlardan patolojisi kanser gelen 41 ve BPH gelen 148 hasta ayrı ayrı gruplarda değerlendirildiğinde hiçbir grupta VKİ ile total PSA düzeyleri arasında bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Yine prostat iğne biyopsisi alınan 189 hastadan patolojisi kanser gelen 41 ve BPH gelen 148 hasta ayrı ayrı gruplarda değerlendirildiğinde hiçbir grupta BKÇ ile total PSA düzeyleri arasında bir ilişki ortaya çıkmamıştır.

Çalışmalarda obezitenin artan dereceleri ile prostat boyutlarında çeşitli varyasyonlar olduğu gösterilmiştir. 2002 yılında Dahle ve ark.nın yayınladığı bir

çalışmada, serum insülin ve leptin düzeyleri, VKİ, ve abdominal obezitenin (BKÇ ölçümüyle) karşılaştırıldığı, ameliyat planlanan 200 erkek ve 302 kişilik kontrol gruplarında abdominal obezite ve artmış insülin düzeylerinin BPH riskini arttırdığı bulunmuştur (68). Hammarsten ve ark.nın yaptığı bir çalışmada hiperinsülineminin benign prostat hiperplazisi gelişimine yol açtığı tezinin araştırılması amaçlanmıştır. Alt üriner sistem semptomları olan 307 kişilik popülasyon çalışmaya dahil edilmiştir. Obeziteye yönelik olarak hastaların hem BKÇ hem de boy ve kiloları ölçülerek VKİ hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda obezite ve yükselen insülin düzeylerinin artmış prostat boyutları ve prostat büyüme hızı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benign prostat hiperplazisi büyüme hızı diyastolik kan basıncı, VKİ ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-kolesterol düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Tüm bu bulgular hiperinsülineminin BPH gelişimine neden olduğu tezini desteklemektedir (69). Yine Loeb ve ark.nın 2007'de yayınlanan çalışmasında radikal prostatektomi yapılması planlanan hastalarda VKİ ile prostat boyutları arasında bir ilişki saptanmamıştır (64). Obezite ve metabolik sendrom prostat büyümesi ve boyutu üzerine etkili olabilecek pek çok hormon ve büyüme faktörü (örn. Testosteron, östrojenler, leptin, insülin, IGF-1) düzeyini arttırabilirken, genel etki özellikle kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir ya da bilinmemektedir (70).

Bizim çalışmamızda 12 kadrandan prostat iğne biyopsisi alınan hastalarda histopatolojisi BPH ve PCa gelen hastalar ayrı ayrı ele alındığında VKİ ile prostat volümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Histopatolojisi BPH gelenlerde obez hastaların ortalama prostat volümleri obez olmayan hastalara göre biraz daha yüksek saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prostat iğne biyopsisi yapılan hastalarda patolojisi BPH ve PCa gelen hastalar ayrı ayrı ele alındığında BKÇ ile prostat volümleri arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Genel olarak VKİ ile PCa riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında sonuçların birbirinden farklı olduğu gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda VKİ arttıkça PCa riskinin arttığı gösterilirken diğerlerinde bir ilişki saptanamamıştır. Putnam ve ark.nın çalışmasında alkol ve sigara kullanımının, fiziksel aktivitenin ve obezitenin prostat kanseri oluşumunda bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır.

Vücut kitle indeksinin zayıf ancak prostat kanser gelişimi riski ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (28). Andersson ve ark.nın İsveç'te yaptığı geniş retrospektif çalışmada 1971 ile 1975 yılları arasında toplam 135,000 inşaat çalışanı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişiler İsveç kayıtlarına göre 1991 yılına kadar takip edilmiştir. Yaklaşık 18 yıl içinde 2368 vakada prostat Ca ve 708 prostat kanserinden ölüm tespit edilmiştir. Tüm antropometrik parametreler prostat kanser riski ile pozitif ilişkiyle, insidansdan ziyade mortalitenin daha güçlü ilişkide olduğu belirtilmiştir (27). Engeland ve ark.nın 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada yaşları 20 ila 74 arasında değişen 950,000 Norveçli, VKİ'nin prostat kanseri gelişim riski üzerine etkisini araştırmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Bu geniş seri 1963 ile 1999 yılları arasında standardize edilmiş boy ve kilo ölçümleri ile yapılmış ve kişiler ortalama 21 yıl takibe alınmışlardır. Takip sırasında 33,300 prostat kanseri vakası saptanmıştır. Prostat kanseri riskinin hem boy hem VKİ ile arttığı tespit edilmiştir (26).

Giovannucci ve ark.nın prospektif olarak yaptığı çalışmada total ve ileri evre (ekstraprostatik ve metastatik) prostat kanser gelişim riski ile boy, VKİ, BKÇ arasındaki ilişki araştırılmıştır. 1986 ile 1994 yılları arasında 47,781 kişi arasından 1,369 prostat kanseri vakası tespit edilmiştir. Erişkin VKİ ve BKÇ ölçümleri ile total ya da ileri evre prostat kanseri riski arasında ilişki saptanmamıştır (71). Nilsen ve Vatten'in yayınladığı bir çalışmada 22,248 Norveçli erkek hastada 12 yıllık takipte elde edilen verilere dayanılarak antropometrinin prostat kanseri riski üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu gruptan 642 erkekte prostat kanseri saptanmış ancak prostat kanseri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (30).

Schuurman ve ark.nın Hollandalı erkeklerde yaptığı bir çalışmaya yaşları 55 ile 69 arasında değişen 58,279 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastalar diyet, antropometri ve diğer kanser risk faktörleri yönünden sorgulanmışlardır. Ancak yine bu çalışmada da prostat kanseri ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır (29). Hubbard ve ark.nın 2004 yılındaki çalışmasında prostat kanseri riski ile insülin, glukoz ve antropometri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (72). Clarke ve ark.nın çalışmasında 5377 Afrika-Amerikan ve Kafkas çalışmaya dahil

edilmiştir. Düşük fiziksel aktivitenin prostat kanser riskini arttırdığı saptanmıştır fakat antropometrik değişkenlerin prostat kanseri ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (73).

Bizim çalışmamızda prostat biyopsisi sonucu PCa tanısı konan hastalar ele alındığında, obez olan hastalar obez olmayan hastalarla Gleason skorları yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Literatürdeki son çalışmalarda VKİ ile yüksek grade tümörler arasında pozitif ilişki saptanırken, düşük gradeli hastalık arasında ters korelasyon gösterilmiştir. Wright ve ark.nın çalışmasında 5 yıllık takipte 9986 prostat kanser insidansı ile 6 yıllık takipte 173 prostat kanserinden ölüm tespit edilmiş olup kanser insidansının VKİ ile ilişkisinin olmadığı, nedeninin de tümörün lokalize kalmasından ötürü olabileceği belirtilmiştir. Ancak 18 yaşından itibaren alınan kiloların ölümcül prostat kanseri ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır (32). Gong ve ark.nın 2006 yılında yayınlanan Prostat Kanserinden Korunma Çalışmasında $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan erkeklerle obez olanlar ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) karşılaştırılmış, obezite ve diyabetin düşük grade ve yüksek grade prostat kanser riski ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. 1,936'sı prostat biyopsisi sonucu prostat kanseri saptanmış olmak üzere 10,258 kişinin verileri değerlendirilmiştir. Gleason skoru 7'nin altında olanlar düşük grade prostat kanseri, gleason skoru 7 ve üzeri olanlar yüksek grade prostat kanseri olarak tanımlanmışlardır. Obez hastalarda düşük grade kanser riski %18 oranında düşük, yüksek grade kanser riski ise %29 oranında daha yüksek tespit edilmiştir (74).

Rodriguez ve ark.nın çalışmasında VKİ'nin metastatik olmayan düşük grade prostat kanser riski ile negatif korelasyon gösterdiği, ancak metastatik olmayan yüksek grade prostat kanseri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak da obezitenin daha agresif prostat kanseri riskini artırırken daha az agresif prostat kanseri oluşumu ya da tanı olasılığını azalttığı, kilo veren erkeklerin de kendi prostat kanser risklerini düşürebileceklerini ileri sürmüşlerdir (31). Obezitenin bu düşük ve yüksek grade tümörler üzerine olan farklı etkisi halen araştırılmaktadır. Freedland ve Platz 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında obezitenin agresif

olmayan hastalık riskini düşürüp agresif hastalık riskini arttırmasının nedenini obez hastalarda düşük PSA düzeyleri ve büyük prostat volümlerinin prostat kanserini saptamada yarattığı zorluğa bağlamaktadırlar. Eninde sonunda bu da primer tedavi sonrasında rekürrens oranlarında ve prostat kanserinden ölüm oranlarında artışa yol açmaktadır. Bu bağlantıların biyolojik nedenleri multifaktöryel olmakla beraber araştırmacılar bu konudaki en umut verici açıklamanın testosteron düzeyindeki değişime bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (75). Buna göre obezlerde azalan testosteron düzeyleri ve biyokimyasal değişiklikler genel prostat kanser riskini düşürmekte ve bu da düşük risk kanser olasılığını azaltmaktadır. Ancak düşük testosteron düzeyinde dahi ortaya çıkan kanserlerin de daha agresiv olabileceği düşünülebilir.

Genç yaşlarda obez olmanın prostat kanser gelişimi üzerine daha etkili olabileceği düşünülürse de bu konudaki araştırmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Giovannucci ve ark.nın çalışmasında boy uzaması ve çocukluk çağı obezitesi gibi sonuçlara yol açan erişkin dönem öncesi hormonal değişimlerin prostat karsinogenezi ile güçlü ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür (71). Schuurman ve ark.nın çalışmasında genç erişkin dönemdeki vücut yapısının ileride prostat kanseri gelişimi üzerine etkisi olabileceği belirtilmiştir (29). İtalya’da 1991 ile 2002 yılları arasında 1294 histolojik tanı konulmuş ve 1451 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada boy, ağırlık, VKİ, BKÇ ölçümlerinin prostat kanseri riski ile ilişkili olmadığı belirtilirken, 30 yaşında yüksek VKİ’ne sahip olmakla prostat kanser riskinin ilişkisi bulunduğu ifade edilmiştir. Sonuçta çalışma genç erişkin dönemde yüksek VKİ’ne sahip olmakla, erişkin dönem boyunca fazla kiloya meyilli olmanın ve prostat kanseri riski arasında olası ilişkinin varlığını desteklemektedir (76). Robinson ve ark.nın 2005 yılındaki çalışmasında 1997-2000 yılları arasında 30 yaş öncesi obezite ile ileri prostat kanseri insidansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 568 kişilik vaka ve 544 kişilik kontrol grubu dahil edilmiştir. On yaşındaki obezite ile prostat kanseri riskinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada bu azalan risk özellikle 20-29 yaşlar arasında daha belirgin ortaya çıkmıştır (77).

Kronik inflamasyon ve kronik enfeksiyon çeşitli neoplazilere neden olurken inflamatuvar süreç tekrarlayan hücre ve genom hasarına yol açar, bu da artmış hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (78). Elkahwaji ve ark.nın prostat kanserinin gelişiminde kronik inflamasyonun majör rolü olduğu hipotezi üzerine yaptığı bir çalışmada enfekte edilen fare prostatlarındaki inflamatuvar yanıt ve neoplastik dönüşüm markırlarının immün boyanması araştırılmıştır. Tüm enfekte farelerin prostatik glandüler lümenlerinde infiltrate nötrofillerle karakterize akut inflamasyon ve epitelyal nekrotik debris gözlenmiştir. 12 hafta sonunda stromada yoğun inflamatuvar infiltratlarla karakterize kronik inflamasyon gözlenmiştir. Prostatik epitelyumda değişik derecelerde atipik hiperplazi ve sitolojik atipi görülmüştür. 26 hafta sonraysa displastik değişiklikler belirginleşerek prostatik intraepitelyal neoplazi ve yüksek grade displazi gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar kronik inflamasyonun fokal prostatik glandüler atipiyi indüklediğini ve inflamasyon ile prostatik neoplazi arasında olası bağlantıyı işaret etmektedir (79).

2010 yılına ait Schenk ve ark.nın çalışmasında BPH tedavisi alan ya da uluslararası prostat semptom skoru 14'ün üzerinde olan hastalarla kontrol grubuna ait kan örnekleri karşılaştırılmıştır. Burada 65 yaş altı hastalarda yüksek C-reaktif protein düzeyinin, düşük TNF reseptör 1 ve 2 düzeyinin ve yüksek interlökin 6 konsantrasyonlarının artmış BPH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuçta da sistemik inflamasyonun ya da inflamatuvar sitokinleri bağlayan çözülebilir reseptör düzeylerinin düşük olmasının BPH riskini arttırdığı kanaatine varılmıştır (80). Eğer inflamasyonun nedeni enfeksiyonsa makrofaj ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreler mikro organizmaları öldürebilmek için cevaben sıklıkla reaktif oksijen ve nitrojen türlerini üretirler. Bu serbest radikaller toksik davranarak DNA hasarına, protein ve doku hasarına neden olabilirler. Kronik inflamasyonun ve enfeksiyonun sekeli olarak prostatitler karsinom ile bağlantılı olabilirler (78).

2002 yılında Dennis ve ark.nın yaptığı bir meta analiz çalışmada 1971 ile 1996 yılları arasında prostat kanseri ile prostatit arasındaki ilişkiyi inceleyen 11 çalışma araştırılmıştır. Prostatit öyküsü olan erkeklerde prostat kanser riski artmış olarak bulunmuştur. Sifiliz ve gonore öyküsü olanlarda da risk rölatif olarak artmıştır

(81). Obezite de dolaşımda yüksek konsantrasyonda tümöral büyümeı arttıran leptin, interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa gibi inflamasyonla ilişkili markırlar bulunmaktadır ve düşük gradeli kronik inflamasyon ile karakterizedir (2). Bu nedenle biz de biyopsi spesmenlerinde İrani ve arkadaşlarının kullandığı inflamasyon gradeleme metodunun modifiye edilmiş halini kullanarak hastalardan alınan biyopsilerde inflamasyon genişliğı ve agresivitesini hem benign prostat hiperplazisi hem prostat kanseri tanısı almış olan hastalarda araştırdık. Prostat biyopsisi alınmış 189 hastanın 12'şer adet biyopsi korlarını inceleyerek inflamasyon genişlik ve agresivitelerini kaydettik. Obez hastaları inflamasyon genişlik ve agresivitesi yönünden obez olmayan hastalarla karşılaştırdığımızda istatistiksel farklılık saptamadık.

Obezitenin prostat kanseri teşhisi üzerine etkisi araştırıldığında; eğer obezitenin PSA düzeylerinde azalmaya neden olduğı kabul edilirse bu, kanserin obezlerde maskelenebileceğini gösterebilir. Çünkü PCa için araştırma yapılmasına genellikle ya PSA düzeyinde yükseklik saptanması ya da parmakla rektal muayenede anormallik olması nedeniyle karar verilmektedir. PSA'nın düşük olması daha az prostat biyopsisi yapılması ve daha az kanser yakalanmasına neden olabilir. Bu özellikle küçük, düşük gradeli kanserler için doğru olabilir. PSA'nın düşük saptanmasına bağılı gecikmiş tanı, kanserin daha ileri aşamada yakalanmasına neden olabilir. Aynı zamanda obez hastalarda parmakla rektal muayene yapılması da normal kilolu olan insanlara göre daha güç olmaktadır. Tüm bunlar obezitede prostat kanseri araştırması yapılacaksa daha dikkatli olmayı gerektiren nedenlerdir.

Sonuç olarak; literatüre bakıldığında halen obezitenin benign ve malign prostat patolojileri üzerine olan etkisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Biz elde ettiğimiz sonuçlara göre obez hastaların da BPH ve prostat kanseri yönünden değerlendirilirken aynı obez olmayan hastalar gibi kriterlere tabi tutulmasının klinik olarak sakınca doğurmayacağı kanaatindeyiz.

Ancak bu konuda daha çok sayıda hasta ile yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Konunun daha net olarak anlaşılması ile, obez

hastalar BPH ve prostat kanseri yönünden araştırılırken ve bu hastaların takibi yapılırken bir öngörü sahibi olunabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda da belirtildiği üzere obezite günümüzün hızla büyüyen bir sorundur ve prostat histopatolojileri üzerine etkisi halen net olarak ortaya konulmamıştır. Bizim antropometrik, biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme ve ölçümlerimize göre çalışmanın sonucunda literatürdeki birçok yayının aksine obezitenin benign prostat hiperplazisi histopatolojisi saptanan olgularda ve prostat kanserli olgularda kanda total PSA düzeyi üzerine etkisi olmadığını, prostat volümlerinde değişiklik yapmadığını, 12 kadrandan alınan prostat iğne biyopsi spesmenleri incelendiğinde dokudaki inflamasyon genişliği ve agresivite açısından farklılık yaratmadığını, prostat kanserli hastalarda da benzer şekilde obez ve obez olmayan hastalar arasında Gleason skorları açısından anlamlı farklılık olmadığını saptadık.

Aynı konu ya da ilgili konularda daha sonrasında yapılacak çalışmalar için önerilerimiz;

1. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubu, kan tPSA düzeyi 4 ng/ml'nin üzerinde ya da şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu olan hastalardı. Kan tPSA düzeyi 4 ng/ml'nin altında olan daha fazla sayıda hastanın dahil edilmesi obezite tPSA arasındaki ilişkiyi daha doğru ortaya koymaya yardımcı olabilecektir.

2. Kan tPSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan ve 12 kadrant prostat biyopsisi sonucu BPH histopatolojisi saptanan hastalara, tPSA artışı devam etmesi üzerine yapılacak 2. biyopside prostat kanseri de saptanabilecektir. Bu nedenle bu hastaların uzun süreli takibi sonrası çalışmaya dahil edilmesi bu ihtimali ortadan kaldıracaktır.

3. Çalışmada WHO tarafından belirlenmiş VKİ sınırlarına göre 30 kg/m^2 ve üzeri obez, kişi sayısının azalması nedeniyle 30 kg/m^2 altı obez olmayan olarak gruplandırıldı. Ancak VKİ $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ arası kişiler de bu durumda obez olmayan gruba dahil edilmiş oldu. Obez olmayan grup için VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ sınırının kabul edilmesinin çalışma sonuçlarının daha net olarak ortaya konması açısından önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638.
2. Ann W Hsing, Lori C Sakoda, and Streamson C Chua Jr Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007;86(suppl):843S–57S
3. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 2006;11:1388 – 1413.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
5. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control* 2004;15:237–241.
6. Satia-Abouta J, Patterson RE, Schiller RN, Kristal AR. Energy from fat is associated with obesity in U.S. men: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prev Med* 2002;34:493–501.
7. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.
8. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic Diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173: 1256.
9. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol*. 2009 Dec;182(6 Suppl):S27-31

10. Parsons JK: Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. J Urol 2007; 178: 395.
11. Prostat Histopatolojisi. Temel Patoloji. Gamze Mocan Kuzey ed. Güneş Kitabevi, 2007. S624-626
12. Baydar D.E. Prostat Kanserinin Patolojisi. Üroonkoloji Kitabı. Özen H, Türkeri L. ed. Üroonkoloji Derneği, 2007. S549-S571
13. Roehrborn C.G, McConnell J.D. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. Campbell-Walsh Urology, 8th ed. Wein A.J. ed. Saunders, 2007. S1297-1337
14. Divrik R.T. Prostat Kanserinin Etyolojisi, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Özen H, Türkeri L. ed. Üroonkoloji Derneği, 2007. S523-549
15. Alkibay T., Gürocak S. Tümör İmmünolojisi ve Tümör Belirleyiciler. Temel Üroloji, 3. baskı. Anafarta K., Bedük Y., Arıkan N. ed. Güneş Tıp Kitabevleri, 2007. S694-695
16. Akut ve Kronik İnflamasyon. Temel Patoloji. Gamze Mocan Kuzey ed. Güneş Kitabevi, 2007. S45-59
17. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastain P.J., Platz E.A. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. Carcinogenesis. 2005 Jul;26(7):1170-81.
18. Lee W.H., Morton R.A., Epstein J.I., Brooks J.D, Campbell P.A., Isaacs W.B, Nelson W.G. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1994 Nov 22;91(24):11733-7.
19. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative

inflammatory atrophy of the prostate. Am. J. Pathol. 1999;155:1985–1992.

20. Klein E.A., Platz E.A., Thompson I.M. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Wein A.J. ed. Saunders, 2007. S2859

21. Baltacı S. Prostat Kanseri. Temel Üroloji, 3. baskı. Anafarta K., Bedük Y., Arıkan N. ed. Güneş Tıp Kitabevleri, 2007. S747

22. WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

23. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):331-43.

24. WHO: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

25. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. Int J Cancer 1997;73:634–8.

26. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. Br J Cancer 2003;89:1237–42.

27. Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyrén O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. J Natl Cancer Inst 1997;89:385–9.

28. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Bianchi GD, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. Ann Epidemiol 2000;10:361–9.

29. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. Am J Epidemiol

2000;151: 541–9.

30. Nilsen TI, Vatten LJ. Anthropometry and prostate cancer risk: a prospective study of 22,248 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1999;10:269–75.

31. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:63–9.

32. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hurwitz P, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007; 109:675–84.

33. Scales Jr CD, Curtis LH, Norris RD, Schulman KA, Dahm P, Moul JW. Relationship between body mass index and prostate cancer screening in the United States. *J Urol* 2007;177:493–8.

34. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, Higgins B, Lynch S, Rozanski T, Troyer D, Thompson I. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005;103:1092–5.

35. Barqawi AB, Golden BK, O'Donnell C, Brawer MK, Crawford ED. Observed effect of age and body mass index on total and complexed PSA; analysis from a national screening program. *Urology* 2005;65:708–12.

36. Gray MA, Delahunt B, Fowles JR, Weinstein P, Cookes RR, Nacey JN. Demographic and clinical factors as determinants of serum levels of prostate specific antigen and its derivatives. *Anticancer Res* 2004;24:2069–72

37. Ku JH, Kim ME, Lee NK, Park YH, Ahn JO. Influence of age, anthropometry, and hepatic and renal function on serum prostate-specific antigen levels in healthy

middle-age men. *Urology* 2003;61:132–6.

38. Werny DM, Thompson T, Saraiya M, Freedman D, Kottiri BJ, German RR, Wener M. Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001–2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:70–6.

39. Fowke JH, Motley SS, Wills M, Cookson MS, Concepcion RS, Eckstein CW, Chang SS, Smith JA Jr. Prostate volume modifies the association between obesity and prostate cancer or high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Causes Control* 2007;18:375–84.

40. Hutterer G, Perrotte P, Gallina A, Walz J, Jeldres C, Traumann M, Suardi N, Saad F, Bénard F, Valiquette L, McCormack M, Graefen M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-specific antigen in men undergoing prostate cancer screening. *Eur J Cancer* 2007;43:1180–7.

41. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, Habbema D, Hugosson J, Schroder FH. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 1999;39: 316–22.

42. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Elashoff D, Terris MK. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004;22:446–53.

43. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, Sexton WJ, Soderdahl DW, Donahue TF, Foley JP, Chung AK, McLeod DG. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:439–45.

44. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, Silva S, DuChane J, Pasta DJ, Chan

JM, Anast JW, Carroll PR, Kane CJ. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology* 2005;66:1060–5

45. Strom SS, Wang X, Pettaway CA, Logothetis CJ, Yamamura Y, Do KA, Babaian RJ, Troncoso P. Obesity, weight gain, and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:6889–94.

46. Mallah KN, Diblasio CJ, Rhee AC, Scardino PT, Kattan MW. Body mass index is weakly associated with, and not a helpful predictor of, disease progression in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. *Cancer* 2005;103:2030–4.

47. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance—the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345–6.

48. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91.

49. Bosland MC, Ford H, Horton L. Induction at high incidence of ductal prostate adenocarcinomas in NBL/Cr and Sprague-Dawley Hsd:SD rats treated with a combination of testosterone and estradiol-17 beta or diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 1995;16:1311–7.

50. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen J, Goluboff E, Burzon D, Bostwick D, Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. *J Urol* 2006;176:965–70, discussion 70–1.

51. Iwamura M, Sluss PM, Casamento JB, Cockett AT. Insulin-like growth factor I: action and receptor characterization in human prostate cancer cell lines. *Prostate* 1993;22:243–52.

52. Onuma M, Bub JD, Rummel TL, Iwamoto Y. Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 2003; 278:42660–7.
53. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2476–81.
54. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA, Mangold LA, Bruzek DJ, Mohr P, Yiu SK, Partin AW. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174:1266–70.
55. Hsieh LJ, Carter HB, Landis PK, Tucker KL, Metter EJ, Newschaffer CJ, Platz EA. Association of energy intake with prostate cancer in a long-term aging study: Baltimore Longitudinal Study of Aging (United States). *Urology* 2003;61:297–301.
56. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman Jr JW, Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1578–86.
57. Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, Zhou JR, Visek WJ, Clinton SK. Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:512–23.
58. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ, Benichou J, Xie T, Gao YT. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1335–41.
59. Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeva HS. Obesity and prostate cancer: a role

for adipokines. Eur Urol. 2007 Jul;52(1):46-53.

60. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Doré B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol. 1997 Apr;157(4):1301-3.

61. Kandirali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. Urology. 2007 Oct;70(4):743-7.

62. Akalın S. ve ark. Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009.

63. Fowke JH, Signorello LB, Chang SS, Matthews CE, Buchowski MS, Cookson MS, Ukoli FM, Blot WJ. Effects of obesity and height on prostate-specific antigen (PSA) and percentage of free PSA levels among African-American and Caucasian men. Cancer. 2006 Nov 15;107(10):2361-7.

64. Loeb S, Yu X, Nadler RB, Roehl KA, Han M, Hawkins SA, Catalona WJ. Does body mass index affect preoperative prostate specific antigen velocity or pathological outcomes after radical prostatectomy? J Urol. 2007 Jan;177(1):102-6; discussion 106.

65. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(2):125-35.

66. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, Terris MK. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. J Urol. 2006 Feb;175(2):500-4; discussion 504.

67. Kristal AR, Chi C, Tangen CM, Goodman PJ, Etzioni R, Thompson IM.

Associations of demographic and lifestyle characteristics with prostate-specific antigen (PSA) Cancer. 2006 Jan 15;106(2):320-8.

68. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2002 Aug;168(2):599-604.

69. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2001 Feb;39(2):151-8.

70. Skolarus TA, Wolin KY, Grubb RL 3rd. The effect of body mass index on PSA levels and the development, screening and treatment of prostate cancer. Nat Clin Pract Urol. 2007 Nov;4(11):605-14.

71. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 Aug;6(8):557-63.

72. Hubbard JS, Rohrmann S, Landis PK, Metter EJ, Muller DC, Andres R, Carter HB, Platz EA. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging. Urology. 2004 Feb;63(2):253-8.

73. Clarke G, Whittemore AS. Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological Follow-Up Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Sep;9(9):875-81.

74. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Oct;15(10):1977-83.

75. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev.* 2007;29:88-97.
76. Dal Maso L, Zucchetto A, La Vecchia C, Montella M, Conti E, Canzonieri V, Talamini R, Tavani A, Negri E, Garbeglio A, Franceschi S. Prostate cancer and body size at different ages: an Italian multicentre case-control study. *Br J Cancer.* 2004 Jun 1;90(11):2176-80.
77. Robinson WR, Stevens J, Gammon MD, John EM. Obesity before age 30 years and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2005 Jun 15;161(12):1107-14.
78. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, Weidner W. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):733-7
79. Elkahwaji JE, Hauke RJ and Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Br J Cancer.* 2009 Nov 17;101(10):1740-8
80. Schenk JM, Kristal AR, Neuhauser ML, Tangen CM, White E, Lin DW, Kratz M, Thompson IM. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010 Mar 1;171(5):571-82
81. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78–83

