



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTATİK ADENOKARSİNOM
OLGULARINDA SÜRFAKTAN PROTEİN A VE
SÜRFAKTAN PROTEİN D EKSPRESYONUNUN
TÜMÖR VOLÜMÜ VE GLEASON SKORU İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem İlkay EREN KARANİS

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTATİK ADENOKARSİNOM
OLGULARINDA SÜRFAKTAN PROTEİN A VE
SÜRFAKTAN PROTEİN D EKSPRESYONUNUN
TÜMÖR VOLÜMÜ VE GLEASON SKORU İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem İlkay EREN KARANİS

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet Akif ÇİFTÇİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve becerilerinden faydalandığım, yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof.Dr. Gülay Özbilim ve tezimin hazırlanmasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. M. Akif Çiftçioğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk aldığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, laboratuvar çalışanları ve idari personele, immünohistokimya boyama yöntemlerinde büyük emek harcayan Dr. Mualla Özcan'a, tez çalışmam sırasındaki desteklerinden dolayı Doç.Dr. Orhan Kankavi'ye, tezimin istatistiki çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Hakan Gülkesen'e, eğitimim boyunca bilimsel çalışmalardaki altyapı desteği ve resimlerin dizaynındaki yardımlarından dolayı Necati Sağıroğlu'na, sabır ve desteklerinden dolayı eşim Osman Karanis ve sevgili çocuklarım Dilay ve Mehmet'e

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Histoloji	5
2.3. Prostat Adenokarsinomu	5
2.3.1. Etiyoloji	5
2.3.2. Klinik ve tanı	7
2.3.3. Patolojik özellikler	8
2.3.4. Derecelendirme	9
2.3.5. Evreleme	12
2.3.6. Histolojik sınıflandırma	15
2.3.7. Prognostik faktörler	17
2.4. Sürfaktan Proteinleri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	22
3.2. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. Histopatolojik Bulgular	23
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	27
4.2.1. SP-A İmmünohistokimyasal Bulgular	30
4.2.2. SP-D İmmünohistokimyasal Bulgular	36
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Arteria
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
D	Histopatolojik Derece
DAB	Diaminobenzidine
GSTP1	Glutasyon S-transferaz
HE	Hematoksilen Eosin
ISUP	International Society of Urologic Pathology
İHK	İmmünohistokimyasal
M	Metastaz
N	Bölgesel Lenf Nodları, Klinik
NT	Nontümöral alanlar
PAP	Prostatik asit fosfataz
PCa	Prostat adenokarsinomu
PGI	Prostat Gland İndeksi
PIN	Prostatik intraepitelyal neoplazi
PSA	Prostat spesifik antijen
pT	Primer Tümör, Patolojik
RT-PCR	Gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SP	Sümfaktan protein
T	Primer Tümör, Klinik
TM	Tümöral alanlar
TRUSG	Transrektal ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Erişkin Prostatı	4
2.2. Modifiye Gleason paternleri	11
4.1. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 3, HEx50	23
4.2. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 5, HEx50	24
4.3. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 6, HEx100	24
4.4. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 7, HEx50	25
4.5. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 8, HEx100	25
4.6. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 9, HEx200	26
4.7. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 10, HEx50	26
4.8. SP-A ile bazal tabaka hücrelerinde boyanma, SP-Ax200	28
4.9. SP-D ile bazal tabaka hücrelerinde boyanma, SP-Dx200	28
4.10. SP-A ile yangı alanlarında boyanma, SP-Ax200	29
4.11. SP-D ile yangı alanlarında boyanma, SP-Dx200	29
4.12. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile negatif boyanma, SP-Ax100	31
4.13. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +1 boyanma, SP-Ax200	31
4.14. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +2 boyanma, SP-Ax100	32
4.15. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +3 boyanma, SP-Ax50	32
4.16. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile negatif boyanma, SP-Ax50	33
4.17. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +1 boyanma, SP-Ax50	33
4.18. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +2 boyanma, SP-Ax100	34

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.19. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +3 boyanma, SP-Ax50	34
4.20. Tümör hacmi ile SP-A boyanma şiddetinin karşılaştırılması	35
4.21. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile negatif boyanma, SP-Dx100	37
4.22. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile +1 boyanma, SP-Dx100	37
4.23. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile +2 boyanma, SP-Dx50	38
4.24. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile negatif boyanma, SP-Dx50	38
4.25. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +1 boyanma, SP-Dx50	39
4.26. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +2 boyanma, SP-Dx50	39
4.27. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +3 boyanma, SP-Dx100	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Modifiye Gleason derecelendirme sistemi	10
2.2. Prostat karsinomu TNM klasifikasyonu evre gruplaması	14
3.1. Kullanılan antikorların özellikleri	21
4.1. Olguların yaş, Gleason Skoru ve tümör hacmi dağılımları	27
4.2. Olguların SP-A immünohistokimyasal boyama sonuçları	30
4.3. Tümöral alanlarda SP-A boyanma sıklık ve yüzdesi	35
4.4. Nontümöral alanlarda SP-A boyanma sıklık ve yüzdesi	35
4.5. Olguların SP-D immünohistokimyasal boyama sonuçları	36
4.6. Tümöral alanlarda SP-D boyanma sıklık ve yüzdesi	40
4.7. Nontümöral alanlarda SP-D boyanma sıklık ve yüzdesi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat adenokarsinomu (PCa) erkeklerde en sık izlenen kanserdir (1). Tüm kanserlerin %32 sini oluşturur (2). Akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur. ABD'de her yıl 320.000 yeni olgu tespit edilmekte ve yaklaşık 42.000 erkek PCa'na bağlı olarak hayatlarını kaybetmektedir (3). Yapılan otopsi çalışmalarında insidental olarak PCa görülme oranı %15-70 arasında değişmektedir (4). Otopsi çalışmalarında bu kadar yüksek oranda görülmesinin nedeni; PCa'larının yavaş seyretmeleri, çoğu tümörlerin mikroskopik düzeyde kalması ve tümörün klinik belirti vermeden hastanın başka sebeplerden ölmesi olarak gösterilmektedir (2, 4).

Uluslararası Sağlık Konseyi'ne göre Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere'yi kapsayan 5 büyük Avrupa ülkesinde yılda yaklaşık 89.000 yeni PCa olgusu saptanmaktadır (5). Ülkemizde ise bu alanda yapılmış gerçek bir istatistiksel çalışma yoktur. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre PCa'na bağlı ölümler, kansere bağlı ölümler arasında 6. veya 7. sırada yer almaktadır (6).

PCa'nun yüksek morbidite ve mortalitesine karşın etyolojisi ve risk faktörleriyle ilgili bilgilerimiz hala büyük ölçüde kısıtlıdır. İleri yaş, coğrafi farklılıklar, etnisite, ırk, ailede prostat kanseri öyküsü kabul edilen risk faktörleridir. Bunun yanında; androjenler, diyet, cinsel faktörler, inflamasyon ve obezite çoğu çalışma düzeyinde olmakla birlikte risk faktörleri arasında sayılmaktadır (7).

PCa'unda insidans yaşla birlikte belirgin bir artış gösterir. Tipik olarak 50 yaşın üstündeki erkeklerin hastalığıdır. 50 yaş civarında görülme oranı %30 iken, 75 yaş ve üzerinde bu oran %75'lere kadar yükselir (2). Tespit edilen PCa vakalarının %75'i 65 ve üzeri yaşlardadır. Fakat genç erişkin, adolesan ve çocuklarda da görülebilmektedir.

ABD'de en yüksek insidans siyah ırktadır. PCa dünyada en sık, İsveç, İsviçre, Norveç gibi İskandinav ülkelerinde izlenirken, Japonya ve Hong Kong'da seyrek olarak görülmektedir (8). Son yıllardaki PCa insidansındaki artışın nedeni olarak, tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve PCa üzerinde yapılan yoğun çalışmalar gösterilmektedir. Ayrıca, batı toplumlarında PCa için risk teşkil eden yaş grubunun toplam nüfusa oranla arttığı gerçeği de gözardı edilmemelidir.

PCa'da; tümörün histolojik tipi, derecesi, hastalığın evresi, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı, tümör hacmi gibi parametreler hastalığın prognozunu etkilemektedir (4, 9-14).

PCa, erkeklerde en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebi olması nedeniyle, ortalama yaşam süresi yüksek olan ülkeler başta olmak üzere önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle tanı ve tedaviye yol gösterebilecek, hastalığın prognozunu belirlemeye katkıda bulunabilecek birçok çalışma yapılmaktadır.

Pulmoner sürfaktan, yüzey aktif lipoprotein karışımı olup alveoler tip II hücrelerinden salgılanır ve akciğer alveoluslarının hava-sıvı aralığında yüzey basıncının azaltılmasında önemli rol oynar. Sürfaktan protein (SP)-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak isimlendirilmiş 4 adet sürfaktan proteini izole edilmiştir (15, 16, 17). Hidrofilik sürfaktan proteinlerinden olan SP-A ile SP-D, akciğerin savunma ve yangısal olayları ile sıkı ilişkilidir.

Uzun süreler SP'lerinin akciğere spesifik oldukları düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda SP'lerin üretiminin sadece akciğere sınırlı olmadığı, diğer vücut organ ve dokularında da var oldukları kanıtlanmış ve bunların sistemik etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (15, 18, 19, 20). Sürfaktan protein A ve D'nin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu in-vivo yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (19). Yapılan çalışmalarda prostat dokusunda SP-A ve SP-D'nin varlığı bildirilmiş ve SP-D'nin prostat immün sisteminin bir parçası olduğu öne sürülmüştür.

Ayrıca SP'lerin akciğer karsinomlarında da eksprese edildiğini ve kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (21, 22).

Bu çalışmada prostat dokusu ve prostat adenokarsinomlarındaki SP-A ve SP-D ekspresyonu yanı sıra PCa'larındaki SP-A ve SP-D ekspresyonunun PCa'ları için önemli prognostik faktörler olan Gleason skoru ve tümör volümü ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Gerçek pelviste yer alan, retroperitoneal bir organdır. Symphysis pubisin arkasında, rektumun önünde, diafragma ürogenitalenin yukarısında ve mesanenin aşağısında yerleşmiştir (1). İçinden prostatik üretra geçer. Erişkinlerde yaklaşık 3 cm yükseklikte, 4 cm genişlikte ve 2 cm kalınlıkta, ortalama 20 gr ağırlıktadır (23). Yukarıda bulunan taban kısmına basis prostatae adı verilir ve mesanenin boyun kısmıyla komşudur. Ön yüzü facies anterior, arka yüzü facies posterior, sağ ve sol yan yüzleri ise facies inferolateralis olarak adlandırılır (24). Anatomik olarak isthmus, sağ, sol ve medial lob olarak 4 bölüme ayrılır (23).

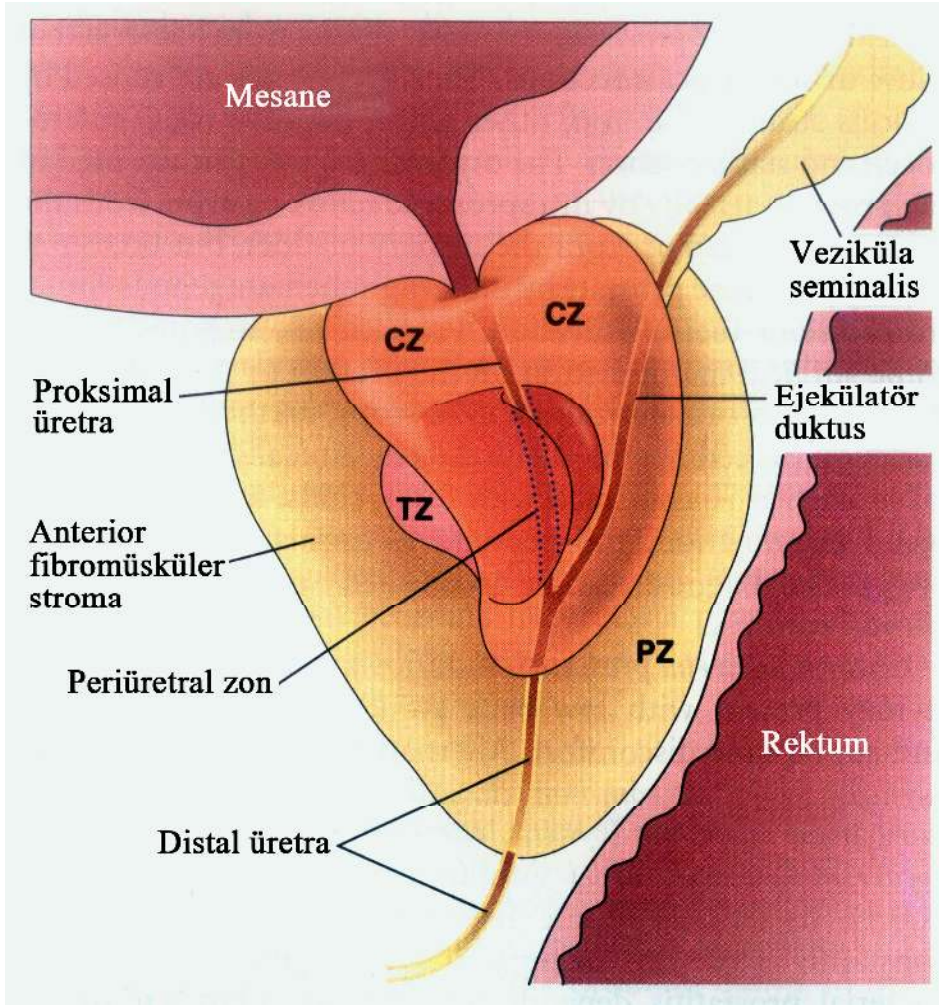
Prostat, embriyolojik olarak, içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından gelişir (23). Bu nedenle yaşa göre oranı değişmekle birlikte glandüler ve nonglandüler elemanlardan oluşan iki ayrı komponenti mevcuttur. Nonglandüler prostat dokusu; preprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter, anterior fibromüsküler stroma ve prostat kapsülünden oluşur. Fibromüsküler stroma, anteromedial olarak yoğunlaşmıştır ve prostatın anterior konveksitesinden sorumludur (25). Glandüler prostat dokusu bir disk şeklindedir.

McNeal'ın geliştirdiği sınıflandırmaya göre; erişkinde prostat parankimi, üretra referans alınarak, periferik zon, santral zon, transizyonel zon ve anterior fibromüsküler stoma olmak üzere dört anatomik ve biyolojik bölgeye ayrılır (26). (Şekil 2.1) (1).

1. Periferik Zon: Prostat hacminin %70 kadarını oluşturur. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve prostatik karsinomun en sık görüldüğü zondur. Glandlar daha çok basit yapıda, küçük, yuvarlak şekillidir.
2. Santral Zon: Prostat hacminin %25 kadarını oluşturur. Basis prostatae ve ejakulator duktus çevresini içerir. Glandlar büyük, kompleks yapıda olma eğilimindedir. Epitel-stroma oranı diğer zonlara göre daha yüksektir.
3. Transizyonel Zon: Prostatik üretra çevresindeki kısımdır. Prostat hacminin %5 kadarını oluşturur. Glandlar basit yapıda ve küçük çapta olma

eğilimindedir. Periferik zondan farkı daha kompakt bir stromaya sahip olmasıdır. Benign hiperplaziler çoğunlukla transizyonel zondan gelişir (23).

Prostatın arterleri; başlıca arteria (a) iliaka interna'nın dalları olan a. vesikalis inferior ve a. rektalis mediadır. Prostattan çıkan venler pleksus prostatikus adı verilen ağı oluşturur. Bu pleksus, pleksus vesikalis ve pleksus vertebralis ile anastomoz yapar ve vena iliaka interna'ya drene olur. Lenf drenajı başlıca internal iliak, sakral ve eksternal iliak lenf nodlarına olur (23).



Şekil 2.1. Erişkin Prostatı.

2.2. Histoloji

Prostat, 30-50 adet t bul alveoler gland ve bunlar  çevreleyen fibromüsküler bir stromadan meydana gelir. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır.

Prostatik duktus ve asinüsler aynı morfolojik yapıya sahiptirler ve bazal hücre tabakası ile bu tabakanın üzerini d  eyen sekretuar epitel hücrelerinden oluşurlar (27). Bazal hücre tabakası, bazal membrana paralel yerleşen basıkla mı , dar sitoplazmalı koyu boyanan nükleuslu hücrelerden oluşur. Bazal hücrelerin sekretuar fonksiyonu yoktur (25, 28). Sekretuar hücreler; granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar hücrelerdir. Seminal sıvıyı üretirler. Ayrıca, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PAP) salgırlar. Bu iki sekretuar ürün prostat için spesifik özelliktedir. Bu hücrelerin dışında epitel tabakasında hematoksilen eozin boyama ile saptanması çok güç olan az sayıda nöroendokrin hücreler de bulunmaktadır (29).

Korpora amilasea, prostat bezlerinde izlenen, kalsifiye olabilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren hiyalen eozinofilik materyaldir.

Prostat stroması, fibröz ve müsküler dokudan meydana gelir. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur.

Prostat düz kastan zengin fibroelastik bir kapsülle çevrilidir. Kapsül, glanda sıkı sıkıya yapı mı tır.

2.3. Prostat Adenokarsinomu

Prostat adenokarsinomu, prostat tümörlerinin %90'ını olu urmaktadır. Prostat karsinomu denince hemen daima, asiner tipte prostat adenokarsinomu akla gelmektedir.

2.3.1. Etyoloji

Prostat adenokarsinomunun nedenleri hakkında çok az şey bilinmekle birlikte ya , ırk, aile öyküsü, hormon seviyeleri ve çevresel etkiler gibi birçok risk faktörünün rol oynadığından   phelenilmektedir (1). Sıklığının düşük olduğu bölgeden yüksek olduğu bölgeye g  te hastalığın görülme oranındaki artış çevresel faktörlerin önemini vurgulamada önemlidir.

YAŞ: İnsanlarda görülen solid tümörler arasında ileri yaş ile ilişkisi en güçlü ve kesin olan tümör belki de prostat adenokarsinomudur. PCa gelişimindeki en önemli risk faktörü yaştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte sıklığında belirgin bir artış ortaya çıkar. PCa'nun %95'i 45-89 yaşlar arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir. PCa genç yaşlarda görüldüğünde daha hızlı progresyon göstermektedir (30).

IRK: Klinik olarak belirgin PCa'larının ırklar arası insidansında farklılıklar vardır. PCa'unun insidansı ve mortalitesi doğu ırklarında düşüktür, buna karşılık İskandinav kökenlilerde daha yüksektir. ABD'de yaşayan siyah erkeklerde hastalığın insidansı beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur. Uzakdoğuda yaşayan erkeklerde sarı ırkta hastalığın görülme sıklığı siyah ırktan az beyaz ırktan fazladır. Batı ülkelerine yerleşen Uzakdoğulularda hastalık insidansı anavatanlarında yaşayan toplumlarına göre biraz daha yüksek saptanmıştır (31, 32).

AİLE ÖYKÜSÜ ve GENETİK: Çesitli çalışmalarda yakın akrabalarında PCa olan erkeklerde hastalığın insidansının artmış olduğu bildirilmektedir (33, 34). Birinci dereceden akrabasında PCa olan bir erkekte bu hastalığın gelişme riski 3-4 kez artmaktadır. Eğer birinci dereceden iki akrabasında PCa mevcut ise risk 5-6 kat artmaktadır (35, 1).

PCA'nda ailesel yatkınlık geni kromozom 1q24-25'de haritalandırılmıştır. Ayrıca, kromozom 8p, 10q, 13q ve 16q'da prostat karsinogenezinde erken dönemde kaybolan kanser baskılayıcı genler saptanmıştır. Primer PCa'unda p53 mutasyonları nispeten düşüktür ve prostat karsinogenezinde geç dönemde geliştiğini düşündürecek şekilde daha çok metastatik tümörlerde gözlenir. PCa'unda rol oynadığı düşünülen diğer tümör baskılayıcı genler PTEN ve KAI1'dir. Ayrıca E-kaderin ve CD44 kaybı da nispeten sık izlenir. PCa'undaki en yaygın genetik değişikliklerden biri de glutatyon S-transferaz (GSTP1) gen promotörünün hipermetilasyonudur (1).

HORMON SEVİYELERİ: Benign prostat hiperplazisinde olduğu gibi, androjenlerin prostat kanseri patogenezinde de rol oynadığına inanılmaktadır. Orşiektomi ile beraber tümördeki duraklama bu iddiayı doğrulamaktadır. Neoplastik epitel hücreleri, normal epitel hücreleri gibi androjen reseptörlerine sahiptir. Bu da bu hormonlara cevap verebildiklerini göstermektedir. Buna karşılık yapılan çalışmalarda, testesteron düzeyinde veya metabolizmasında belirgin ve devamlı bir

bozukluk saptanmamıştır. Bu yüzden bu malignitede hormonların rolünün, kolaylaştırıcı veya izin verici nitelikte olduğu düşünülmektedir (1, 36).

BESLENME VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER: Prostat karsinomunun etyolojisinde birçok çevresel faktörden söz edilmektedir ancak hiçbirinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Hayvansal veya doymuş yağ kullanımı ve et tüketiminin riski arttırdığını gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (37, 38). Kadmiyum maruziyeti, alkol, sigara, pestisit maruziyeti, plastik, metal ve otomotiv sanayi gibi birçok çevresel faktör ile ilişkisi tartışmalıdır (32, 39-46). Bunun yanında; likopen, A ve E vitaminleri, selenyum ve soya ürünleri gibi besinsel ürünlerin PCa'nu önlediği, baskıladığı, ilerlemesini geciktirdiğine dair bulgular vardır (1, 47-51).

2.3.2. Klinik ve tanı

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik tümörler asemptomatiktirler. PCa'larının çoğu periferik zonda geliştiğinden üretradan uzaktadır ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür. Tümör rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi obstrüktif idrar yolu şikayetleri görülebilir (1).

PCa tanısında kullanılan en önemli tanı araçları, serum PSA ölçümü, parmakla rektal muayene ve transrektal ultrasonografi (TRUSG)'dir. Dikkatli rektal muayene ile bazı posterior yerleşimli PCa'ları erken tespit edilebilmekle birlikte, sensitivite ve spesifitesi düşüktür (1). Transrektal ultrasonografi 5 mm'ye kadar olan hipoeoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen izoeoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir (4). TRUSG'nin prostat kanseri tanısındaki esas rolü, diagnostik kullanımdan daha çok biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır. PCa'larında kesin tanı için transperineal veya transrektal biyopsi gereklidir (52).

PSA; PCa'unun tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Proteolitik bir enzim olan PSA, hem normal hem de tümöral prostatik duktal ve asiner epitel tarafından üretilmektedir. Kanserli prostat dokusu normal prostat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir (4). PSA prostat dokusuna spesifiktir, ancak tümöre spesifik değildir. Benign prostat hiperplazisi, prostatit, prostatik infarktüs gibi nontümöral patolojilerde de yükselir.

Prostat iğne biyopsisi işlemi ve transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastaların da serum PSA düzeylerinde belirgin artışlar söz konusudur (53, 54). PSA serum seviyeleri yaş, ırk ve inflamasyon gibi farklı etkenlerle değişmekle birlikte, genel olarak 4 ng/ml'den daha azdır (55). Serum PSA değerinin belirgin yüksekliği (>10 ng/ml) aksi kanıtlanana dek PCa'na işaret eder. Bu anlamda serum PSA değerinin sensitivite ve spesifitesi hem tanı hem takip için oldukça yüksektir.

2.3.3. Patolojik özellikler

Prostat karsinomu olgularının yaklaşık %70'inde tümör periferik zondan gelişir. Tümör başlangıçta multifokaldır, daha sonra birbirleriyle birleşerek tek bir kitle oluştururlar.

Tümörü makroskopik olarak ayırt etmek zordur. Makroskopik olarak tümör dokusu granüler ve serttir. Genellikle çevre dokudan daha sarıdır, ancak gri-beyaz olduğunda nontümöral dokudan ayırt edilemez (1).

Mikroskopik olarak prostat adenokarsinomu, normal epitelden ayrımı oldukça zor olan iyi diferansiye neoplaziden, anaplastik karsinoma kadar değişen geniş bir histolojik spektrum gösterir (4, 9, 56). Işık mikroskopik bulgular genellikle tanı için yeterlidir. Tanı güçlüğü oluşturan az sayıdaki vakada immünohistokimyasal inceleme faydalı olabilir (56).

Histopatolojik olarak PCa'nu benign bezlerden ayıran; yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intraluminal özelliklerdir (9). Prostat adenokarsinomunda dört majör yapısal patern tanımlanmıştır. Bunlar; orta büyüklükte bez yapıları, küçük bez yapıları, solid ve kribriform paterndir. İyi diferansiye tümörler nodül yapıları oluşturabilirler ancak PCa genellikle multiple odaklar halinde infiltratif tümörler şeklinde izlenirler. Küçük orta boydaki bez yapıları tek sıralı, kübik veya alçak prizmatik epitelle döşelidir. PCa'undaki bez yapılarında benign oluşumlarda görülen bazal hücre tabakası izlenmez. Hücresel olarak; nükleer büyüme, nükleus konturlarında düzensizlik, hiperkromazi ve en önemlisi belirgin makronükleol izlenir. Multiple nükleoller görülebilir. Mitoz belirgindir (4). Sitoplazma, komşu benign bezlere nazaran daha amfofilik ya da daha soluk renklidir. Lümeninde mavi asidik müsin, pembe amorf granüler materyal, kristaloidler ya da nekroz olabilir.

Ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller) ve glomerülasyon PCa'unda maligniteye spesifik bulgulardır (4).

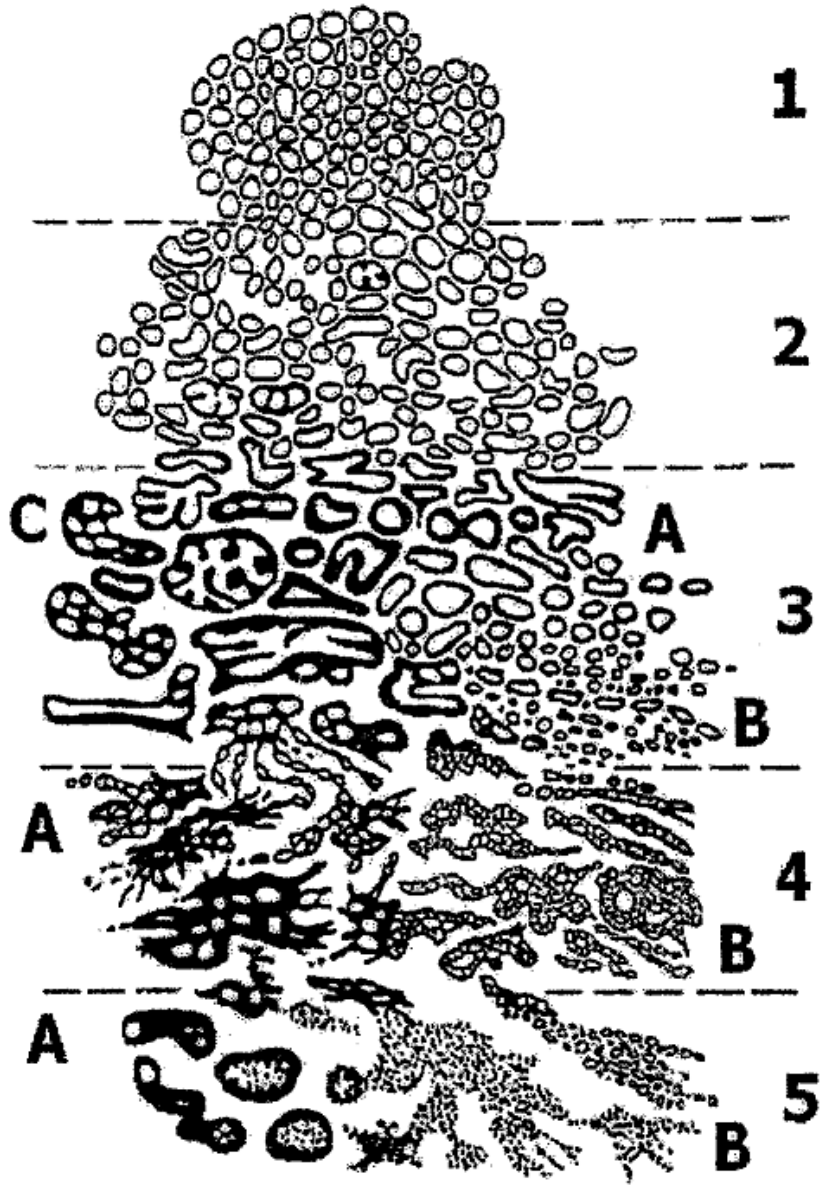
Prostat adenokarsinomlarında yayılım ya lokal invazyon ya da kan ve lenfatikler yoluyla olur. Lokal invazyon en sık vezikula seminalis veya mesane tabanına olur. Hematojen yayılım başlıca kemiklere olur. Kemik metastazları osteolitik olabilir ise de osteoblastik kemik metastazları tipiktir. En sık lumbal vertebralar tutulur. Lenfatik yayılımla ilk metastaz obturator lenf düğümlerine olur. Son yıllarda, lenf düğümü yayılımının sıklıkla ortaya çıktığı ve kemik metastazından önce olduğu bildirilmektedir (1).

2.3.4. Derecelendirme

PCA'larının derecelendirilmesinde en yaygın olarak Gleason skorum sistemi kullanılmaktadır. Gleason skorum sisteminde, tümörün farklı biyolojik davranış gösteren mikroskopik yapısal paternleri temel alınmıştır ve ilk kez Gleason tarafından önerilmiştir. Bu sistem 1966-1967 yıllarında 270 hasta üzerinde yapılan çalışmaya dayanır. Çalışma 1974 yılında Gleason ve Veterans Administration Cooperative Urological Research Group tarafından 1032 vakaya genişletilmiştir (57). 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından prostat kanserlerinin derecelendirilmesi için tavsiye edilmiştir. 2005 yılında International Society of Urologic Pathology tarafından konsensus konferansı sonrasında Gleason paternleri modifiye edilmiştir (57) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Modifiye Gleason derecelendirme sistemi (ISUP 2005 Konsensus Konferansı Sonucu).

Gleason patern	Mikroskopik özellikler
1	Tek düze görünüşlü, yuvarlak, sırt sırta vermiş bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül
2	Nispeten tek düze görünümlü, az bir stromayla birbirinden ayrılan bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı, ancak kenarlarından çevre dokuya doğru uzanımlar gösteren nodül
3a	Sırt sırta vermiş olabilen, değişen boyutta, ayrık, düzensiz ve angüler bez yapıları, sınırları belirsiz ve düzensiz
3b	3a gibi, ancak çok küçük bez yapıları veya küçük hücre kümeleri var
3c	Papiller veya gevşek kribriform yapıdaki tümörün oluşturduğu keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitleler, nekroz yok
4a	Düzensiz sınırlı, birbiriyle kaynaşmış, küçük, orta boy ya da büyük bez yapıları, kordonlar ve zincirler yapar
4b	4a gibi, ancak geniş, soluk, berrak sitoplazmalı “hiper nefroid” hücreler bulunur
5a	Keskin sınırlı, santral nekrozu olan “komedokarsinom” özelliğinde ya da büyük oranda solid, papiller ve kribriform nitelikte tümör kitleleri
5b	Adenokarsinom dedirtmeye yetecek kadar lümen yapısı ya da vakuoller bulunduran anaplastik görünümde tümörler, solid düzensiz yuvalar ya da ince kordonlar yaparlar



Şekil 2.2. Modifiye Gleason paternleri (ISUP 2005 Konsensus Konferansı sonucu).

PCa olgularının çoğunda birden fazla Gleason derecelendirme paterni görülmektedir. Gleason derecelendirmesinde tümörde hakim olan patern primer patern, daha az olarak izlenen patern ise sekonder patern olarak belirtilir. Eğer sekonder patern tümörün %5'inden daha az yer kaplıyorsa, bu patern gözardı edilir. İğne biyopsilerinde ve diğer küçük örneklerde, örnekleme hatasını önlemek için en yüksek iki patern kaydedilir. Tümörün biyolojik davranışının en yüksek paternden çok ortalama histolojik derece ile ilişkili olduğu saptandığından iki paternin sayısal

değeri toplanarak 'histolojik skor' elde edilmektedir. Histolojik skor iki ile on arasında değişir. Eğer tümörde tek patern varsa iki ile çarpılarak skor elde edilir.

Çıkan sonuca göre de 3 kategoriye ayrılır:

Gleason skoru 2-4 olan tümörler iyi diferansiye,

Gleason skoru 5-6 olan tümörler orta derecede diferansiye,

Gleason skoru 7-10 olan tümörler az differansiye/andiferansiye tümörlerdir(9).

2.3.5. Evreleme

PROSTAT KARSİNOMU TNM KLASİFİKASYONU (TNM / AJCC / 2002)
PRİMER TÜMÖR, KLİNİK (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Klinik olarak palpe edilen veya görüntülenebilen tümör yok

T1a: Tümör rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında, insidental olarak var

T1b: Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında, insidental olarak var

T1c: Tümör iğne biopsisi ile tespit edilir (Yüksek PSA nedeniyle)

T2: Tümör prostat içinde sınırlı*

T2a: Bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş

T2b: Bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş

T2c: Her iki lobu tutmuş

T3: Tümör prostatik kapsül dışına yayılmış**

T3a: Ekstrakapsüler yayılım (unilateral veya bilateral)

T3b: Vezikula seminalise yayılmış

T4: Tümör vezikula seminalisten başka diğer komşu organlara yayılmış; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvara invaze veya fikse***

* Palpabl olmayan ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen tümör iğne biopsisi ile her iki lobda bulunsa bile T1c olarak değerlendirilir.

** Prostatik apekse olan invazyon T3 demek için yeterli değildir, T2 olarak değerlendirilir.

*** Radikal prostatektomi materyallerinde mikroskopik mesane boynu tutulumu T3a olarak değerlendirilir.

PRİMER TÜMÖR, PATOLOJİK (pT)

pT2: Organa sınırlı

pT2a: Unilateral, bir lobun yarısı veya daha azını tutar

pT2b: Unilateral, bir yarısından fazlasını tutar

pT2c: Bilateral hastalık

pT3: Ekstraprostatik yayılım

pT3a*: Ekstraprostatik yayılım

pT3b: Vezikula seminalis invazyonu

pT4: Mesane, rektum invazyonu

* Pozitif cerrahi sınır rezidüel mikroskopik hastalık olarak değerlendirilir.

Not: pT1 kategorisi yoktur, çünkü en yüksek pT kategorisine karar vermek için doku yetersizdir.

BÖLGESEL LENF NODLARI, KLİNİK (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor

N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var

Bölgesel Lenf Nodları, Patolojik (pN)

pNx: Bölgesel lenf nodları örneklenmemiş

pN0: Pozitif bölgesel lenf nodu yok

pN1: Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var

UZAK METASTAZ (M)*

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz

M1b: Kemik metastazı

M1c: Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer alanlara metastaz

* Birden fazla metastaz odağı olduğunda M1c olarak değerlendirilir.

HİSTOPATOLOJİK DERECE (D)*

Dx: Derece değeriendirilemiyor

D1: İyi diferansiye (Gleason 2-4)

D2: Orta derecede diferansiye (Gleason 5-6)

D3-4: Az differansiye/ indiferansiye (Gleason 7-10)

* Histopatolojik derece olarak iyi/orta/az diferansiye şeklinde değeriendirmeden çok Gleson skoru kullanılmaktadır ve tercih edilmelidir (58).

Çizelge 2.2. Prostat karsinomu TNM klasifikasyonu evre gruplaması.

Evre	T	N	M	D
Evre I	T1a	N0	M0	D1
Evre II	T1a	N0	M0	D2,3-4
	T1b,c	N0	M0	Herhangi bir D
	T1, 2	N0	M0	Herhangi bir D
Evre III	T3	N0	M0	Herhangi bir D
Evre IV	T4	N0	M0	Herhangi bir D
	Herhangi bir T	N1	MO	Herhangi bir D
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir D

2.3.6. Histolojik sınıflandırma (WHO, LYON, 2004)

EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Glandüler neoplaziler

Adenokarsinom (asiner)

Atrofik

Psödohiperplastik

Köpüksü

Kolloid

Taşlı yüzük hücreli

Onkositik

Lenfoepitelyoma-benzeri

İğsi hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom

(karsinosarkom, sarkomatoid karsinom)

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)

Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PIN III)

Duktal adenokarsinom

Kribriform

Papiller

Solid

Üretelyal tümörler

Üretelyal karsinom

Skvamöz tümörler

Adenoskuamöz karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Bazal hücreli tümörler

Bazal hücreli adenom

Bazal hücreli karsinom

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Adenokarsinomda endokrin diferansiyasyon

Karsinoid tümör

Küçük hücreli karsinom

Paragangliyoma

Nöroblastom

PROSTATİK STROMAL TÜMÖRLER

Malignite potansiyeli belli olmayan stromal tümör

Stromal sarkom

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Leiomyosarkom

Rabdomiyosarkom

Kondrosarkom

Anjiyosarkom

Malign fibröz histiyositom

Malign periferik sinir kılıfı tümörü

Hemanjiyom

Kondrom

Leiomyom

Granüler hücreli tümör

Hemanjiyoperistom

Soliter fibröz tümör

HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER

Lenfoma

Lösemi

SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

Kistadenom

Nefroblastom (Wilms tümörü)

Rabdoid tümör

Germ hücreli tümörler

Yolk salk

Seminom

Embriyonel karsinom&teratom

Koryokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

Melanom

METASTATİK TÜMÖRLER (9)

2.3.7. Prognostik faktörler

PCa'da; tümörün histolojik tipi, derecesi, hastalığın evresi, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, başlangıç tanı yöntemi, serum PSA düzeyi, PAP ve PSA immünreaktivitesi, nöroendokrin özellikler, androjen reseptör durumu, kromozomal anormallikler, p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu gibi birçok parametre hastalığın prognozunu etkilemektedir (4, 9-14).

DERECE: Gleason skoru PCa'larında en önemli prognostik faktörlerden biridir (59). PCa'nun derecesi ile evre, tümör volümü, lenf nodu metastazı, kemik metastazı ve tedaviye cevap arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (4, 60, 61, 62).

İyi diferansiye tümörler düşük biyolojik malign davranış gösterirlerken andiferansiye tümörler yüksek biyolojik malign davranış gösterirler (1).

PCa'unda rekürens riski ile Gleason skoru arasında ilişki bulunmaktadır (12, 14, 63).

TÜMÖR VOLÜMÜ: Radikal prostatektomi spesmenlerinde, tümör volümü ile Gleason skoru, kapsül invazyonu, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı, veziküla seminalis invazyonu, lenf nodu metastazı arasında korelasyon bulunmaktadır (4, 62, 64, 65, 66). McNeal yaptığı çalışmada, asemptomatik, latent PCa olan hastalardaki tümör volümünün 0.1 cc'den az olduğunu, volüm attıkça tümörün belirginleştiğini

tespit etmiş, Gleason skoru ile tümör volümü arasında ilişki olduğunu, volüm artışının tümörün yayılımında etkili olduğunu bildirmiştir (4, 60, 67). PCa'larında tümör volümünün bağımsız prognostik faktör mü yoksa tümör volümü yüksek olan hastaların prognozlarının kötü olmasının sebebinin bu hastalarda Gleason skoru ve klinik evrenin yüksek oluşu mu olduğu tartışmalıdır (66).

EVRE: PCa'ununda kapsül invazyonu, yüksek tümör dercesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazı ve makroskopik olarak görülebilen tümör varlığı kötü prognoz ile birlikte (1).

CERRAHİ SINIRDA TÜMÖR DEVAMLILIĞI: Tümör pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki vardır (4).

BAŞLANGIÇ TANI YÖNTEMİ: TUR ile tanı konan olgularda prognoz iğne biyopsi ile tanı konan olgulardan daha kötüdür. Bunun sebebi; TUR yönteminin kendisi mi, yoksa TUR tekniği ile tanı konabilen olguların genellikle ileri evre olgular olması mı kesinlik kazanmamıştır (13).

2.4. Sürfaktan Proteinleri

Pulmoner sürfaktan, yüzey aktif bir lipoprotein karışımıdır. Tip II pnömositlerden salgılanır ve akciğer alveoluslarının hava-sıvı aralığında yüzey basıncının azaltılmasında önemli rol oynar. Sürfaktan, % 80 fosfolipid, % 10 protein ve % 10 oranında doğal lipid içerir (68, 69, 70). SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak isimlendirilmiş 4 adet sürfaktan proteini izole edilmiştir. Sürfaktan proteinler 2 alt grupta incelenebilir. SP-A ve SP-D hidrofilik proteinler; SP-B ve SP-C hidrofobik proteinlerdir (15, 16, 17). Sürfaktan proteinlerden SP-B ve SP-C'nin ana görevi; akciğer alveoluslarındaki yüzeylerde sürfaktan lipidlerinin aktif ve hızlı bir şekilde absorpsiyonunu sağlamaktır (71).

Hidrofilik sürfaktan proteinlerinden olan SP-A ve SP-D kollajenöz karbonhidrat bağlayıcı protein (kollajenöz-C tipi lektin) ailesinin üyeleridir ve kollektinler olarak adlandırılır. SP-A ana sürfaktan proteini olarak bilinir ve SP-A1 ve SP-A2 olarak isimlendirilen, %95 oranında aminoasit bazında benzerlik gösteren 2 gen tarafından kodlanır (72, 73, 74). SP-A ile SP-D, akciğerin savunma ve yangısal olayları ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, akciğer SP-A ve SP-D proteinlerinin opsonin gibi davrandıkları; karbonhidrat kalıntıları tanıyan

yapıları ile bakteri, allerjen ve virusların üzerinde bulunan spesifik karbonhidrat kalıntılarına bağlandıkları ve böylece bu patojenlerin inhibe edilmesinde rol aldıkları gösterilmiştir (16, 75).

Uzun süreler, SP'lerinin akciğere spesifik oldukları düşünülmüştür (15, 18, 19, 76, 77). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle; SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D'nin üretiminin sadece akciğerde sınırlı olmadığı, diğer vücut organ ve dokularında da bulunduğu (eklem sinovyal sıvısında, mide ve barsak mukozasında, periton ve plevrada, karaciğer, böbrek, pankreas ve üriner kanalda) kanıtlanmış ve bunların sistemik etkilerinin olduğu ortaya konmuştur (15, 18, 19, 20, 78, 79). SP akciğerler dışındaki organlarda da, çeşitli patojenlere karşı doğal bağışıklıkta rol oynamaktadır ve organ ile dış ortam arasında bir ara yüzey oluşturmaktadır (15, 19). Bu proteinler, fagositozun kolaylaştırılmasında opsonin olarak, patojenlerle direkt olarak karşı karşıya gelmeyen organlarda ise immunomodülatör olarak görev almaktadır (15). Sürfaktan protein A ve D'nin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu in-vivo yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (19).

Yeni literatür bilgileri SP'lerin kadın genital sisteminde de önemli rollere sahip olduğuna işaret etmektedir. Son çalışmalarla SP-A (80) ve SP-D'nin (19) kadın genital sisteminde varlığı gösterilmiş, SP-D'nin implantasyon zamanında ve gebelik süresince intrauterin enfeksiyonu önlediği belirtilmiştir.

Sürfaktan proteinlerinin (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) aynı zamanda insan derisinde de varlığı gösterilmiştir. Bu proteinler değişik oranlarda epidermis ve dermiste saptanmıştır. Kıl foliküllerinde de varlığı gösterilmiş. Ter ve sebumun surfaktan proteinlerinin tümünü içerdiği bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar deri hastalıklarında surfaktan proteinlerinin eksprese edildiği (81); bu proteinlerin derinin lokal bariyer ve savunma mekanizmasına katkıda bulundukları da gösterilmiştir (82, 83).

Farelerde yapılan çalışmalarda; SP-D mRNA ve proteini, prostat da dahil olmak üzere erkek genital sisteminde gösterilmiştir. SP-D ekspresyonunun infeksiyonda arttığı bildirilmiştir (84). İnsan prostat dokusunda SP-D; glandüler epitelial hücrelerde bulunmaktadır ve immünohistokimyasal (İHK) olarak SP-D ile boyanan alanların sıklıkla inflamatuvar hücreler ile çevrelediği bildirilmiştir. SP-

D'nin prostat immün sisteminin bir parçası olduğu ve prostatı Chlamydia Trachomatis ve diğerk patojenlere karşı koruduğu öne sürölmüştür (85).

Son yıllarda sürfaktan proteinlerinin tümör dokularında da eksprese olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Akciğer adenokarsinomlarının SP-D eksprese ettiğı ve bunun serum SP-D düzeylerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (21). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör dokusu ve tümöre komşu normal görünen bronşiyal dokuda SP-A gen delesyonu izlenmiş ve bu delesyonun hastalığın beş yıllık yaşam şansı ve relaps süreleri ile güçlü korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. SP-A delesyonunun, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularında kötü prognozu gösteren faydalı bir biyomarker olabileceğı ve adjuvan tedaviye yarar sağlayabileceğı öne sürölmüştür (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2009 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı almış 35 radikal prostatektomi materyali kullanılmıştır. Olguların tamamı iğne biyopsi ile tanı almış hastalardır. Radikal prostatektomi materyalleri 3 mm'lik dilimlerle haritalandırılarak tamamı örneklenmiştir. Çalışmada % 10'luk formalinle fikse, parafine gömülü doku örnekleri kullanılmıştır.

Olguların Hematoksilen Eosin (HE) boyalı preparatlarının tamamı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılarak tekrar incelendi, Gleason skoru ve tümör volümü yönünden yeniden değerlendirildi.

Gleason skoru; 'ISUP 2005 Konsensus Konferansı' sonucu esas alınarak belirlendi. Tümör volümü hesaplandı.

Her olgudan immünohistokimyasal boyama için tümörlü ve tümörsüz alanlar içeren bir adet blok seçildi. Formalin ile fikse edilip parafine gömülü bloklardan elde edilen doku örneklerine immünohistokimyasal olarak "Streptavidin-Biotin Peroksidaz" yöntemi ile SP-A ve SP-D uygulandı.

Çizelge 3.1. Kullanılan antikorların özellikleri.

	Kaynak	Dilüsyon	Kod No	Klon
SP-A	Thermo Scientific	1/500	MAB4592	Poliklonal
SP-D	Thermo Scientific	1/500	HYB 245-01	12GS

İmmünohistokimyasal yöntemin uygulanacağı parafin bloklardan 5 mikron kalınlıkta kesitler "chromalium-gelatin adhesive" ile kaplı lamlara alındı. Lamlar, 60°C'de etüvde parafini eritilip, ksilol solüsyonunda iki kez 5'er dakika deparafinize edildi. Daha sonra azalan derecelerde alkolden geçirilip, distile suya alınarak dehidrate edildi. Ardından kesitlere antijenin yeniden kazanılması amacıyla "antijen retrieval" işlemi uygulandı. Bu işlem, 0,01 M sitrat solüsyonu (trisodyum sitrat) içinde pH:6,0'da sıvı seviyesi lamların üzerini kapatacak ve kesitler kurumayacak şekilde 98°C'de basmalı kaybetme modülünde 40 dakika kaynatıldı ve kesitler oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Ardından endojen peroksidaz enzim

blokasyonu için %3'lük H₂O₂ solüsyonu ile kesitler 5 dakika inkübe edildi. Daha sonra preparatlar tamponlanmış fosfat solüsyonunda yıkanarak 5 dakika bekletildi. Her üç immünohistokimyasal örnekte zemin boyanmasını önlemek amacı ile kesitler 10 dakika protein blocking solüsyonunda bekletildi ve işlem sonunda üzerindeki fazla protein blocking solüsyonu döktüldü. Daha sonra preparatlar üzerine primer antikorlar eklenip 2'şer saat inkübe edildi. Daha sonra kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Primer antikor ile enzim taşıyan antikor arası bağlayıcı görev yapan Linking Reagent ile doku kesitleri 15 dakika inkübe edildi. Streptoavidin ile konjüge edilmiş "horseradish peroksidaz" ile dokular 15 dakika inkübe edildi. Kromojenik substrat (DAB) ile 5 dakika inkübe edildi. Preparatlara hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı ve entelan damlatılarak lamelle kapatıldı.

Her iki antikor için tüm inkübasyon basamakları oda sıcaklığında ve nemli ortamda gerçekleştirildi. Renklendirici olarak diaminobenzidine (DAB) kullanıldı. Işık mikroskopunda incelendi. Preparatta oluşan kahve renkte reaksiyon pozitif olarak kabul edildi.

Pozitif kontrol olarak akciğer dokusu kullanıldı. Negatif kontrol; pozitif kontrollere antikor damlatılmadan PBS ile inkübe edilerek yapıldı.

3.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal boyalar ışık mikroskopunda semikantitatif olarak değerlendirildi. SP-A ve SP-D immünboyaları için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Tümörlü ve tümörsüz alanlardaki boyanma ayrı ayrı değerlendirildi. Tümörlü ve tümörsüz alanlardaki boyanma; boyanma şiddeti esas alınarak; 0 (negatif), +1 (zayıf), +2 (orta) ve +3 (şiddetli) olarak skorlandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 11.0 yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Değişkenler arası ilişki Spearman rho testi ile incelendi. Alfa anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

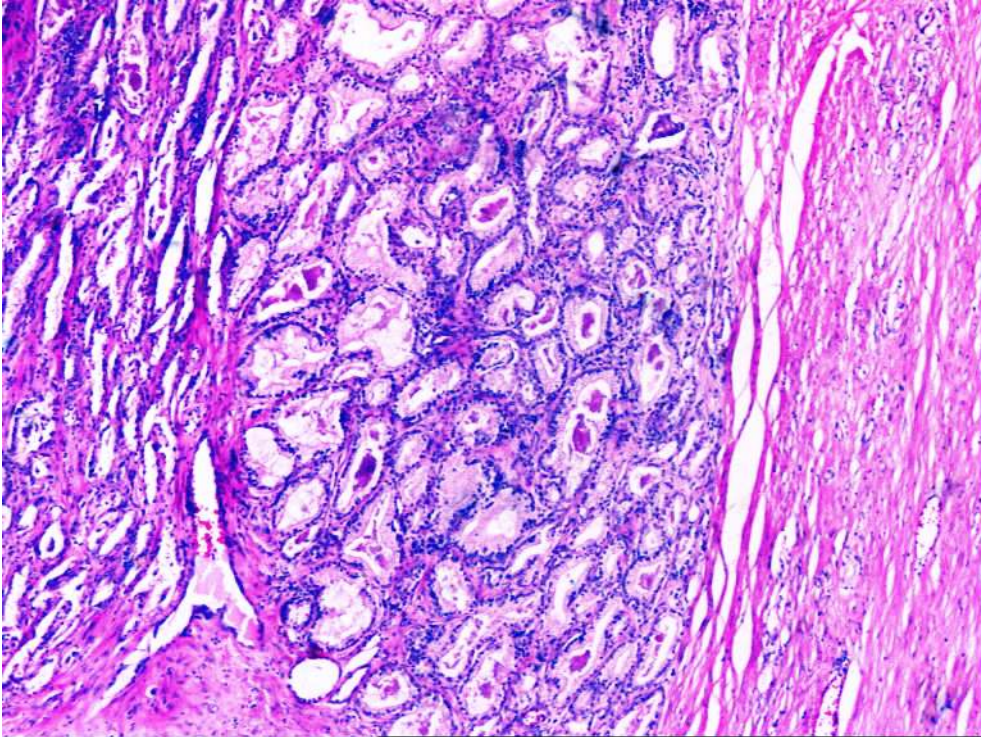
4.1. Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların prostatektomi endikasyonu prostat adenokarsinomudur. Olguların yaşları, 51 ile 79 arasında değişmektedir. Tüm hastaların yaş ortalaması 68,34 ($\pm 1,191$)'dir.

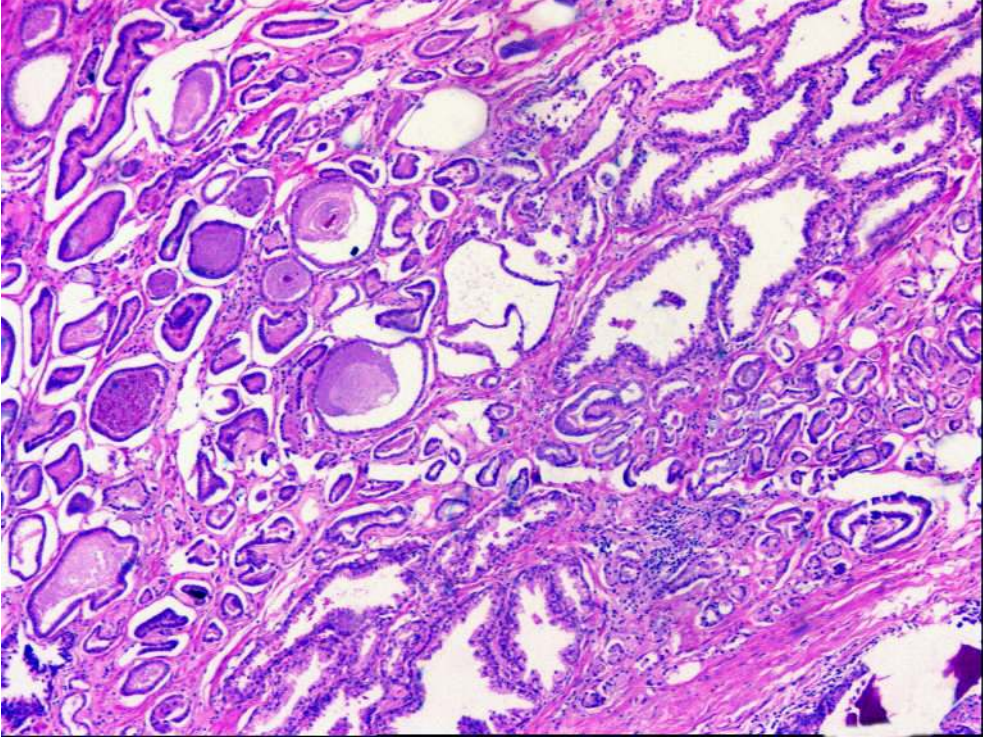
Olgularda en düşük tümör hacmi 1,00 cc, en yüksek tümör hacmi 49,34 cc, ortalama 8,07 ($\pm 1,68$) cc olarak belirlendi.

Gleason Skoru, bir olguda 3 (Şekil 4.1), bir olguda 5 (Şekil 4.2), on üç olguda 6 (Şekil 4.3), on üç olguda 7 (Şekil 4.4), üç olguda 8 (Şekil 4.5), üç olguda 9 (Şekil 4.6) ve bir olguda 10 (Şekil 4.7) olarak değerlendirildi ve ortalama Gleason Skoru 6,80 ($\pm 0,21$) olarak tespit edildi.

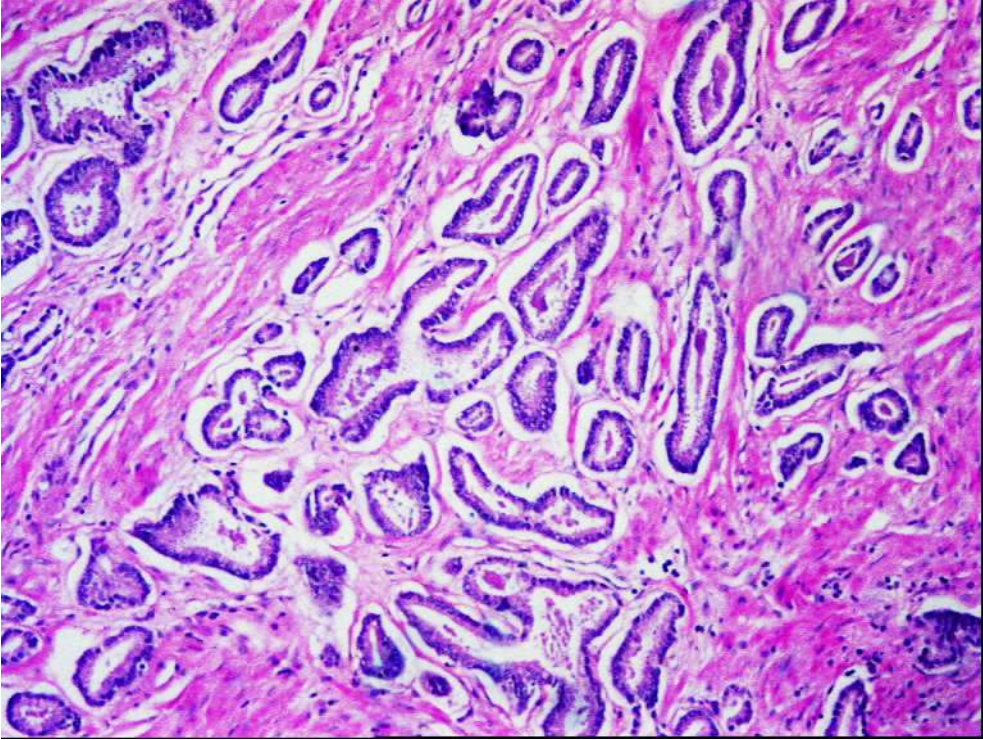
Olguların Gleason Skoru ve tümör volümleri arasında güçlü pozitif korelasyon izlendi ($p < 0,01$).



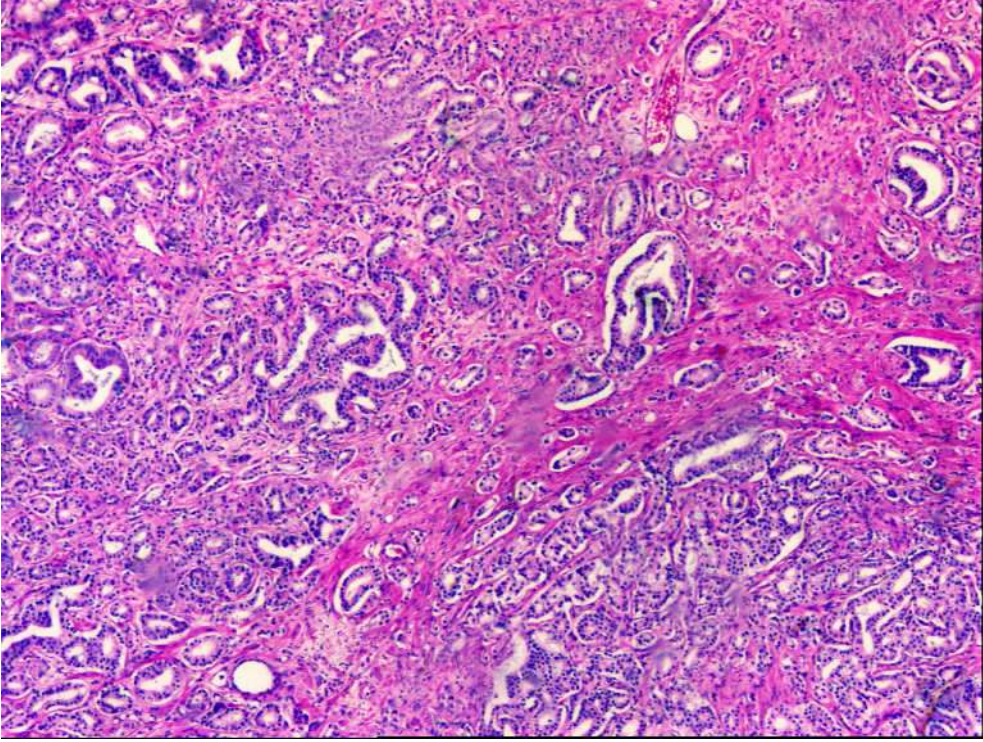
Şekil 4.1. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 3, HEx50.



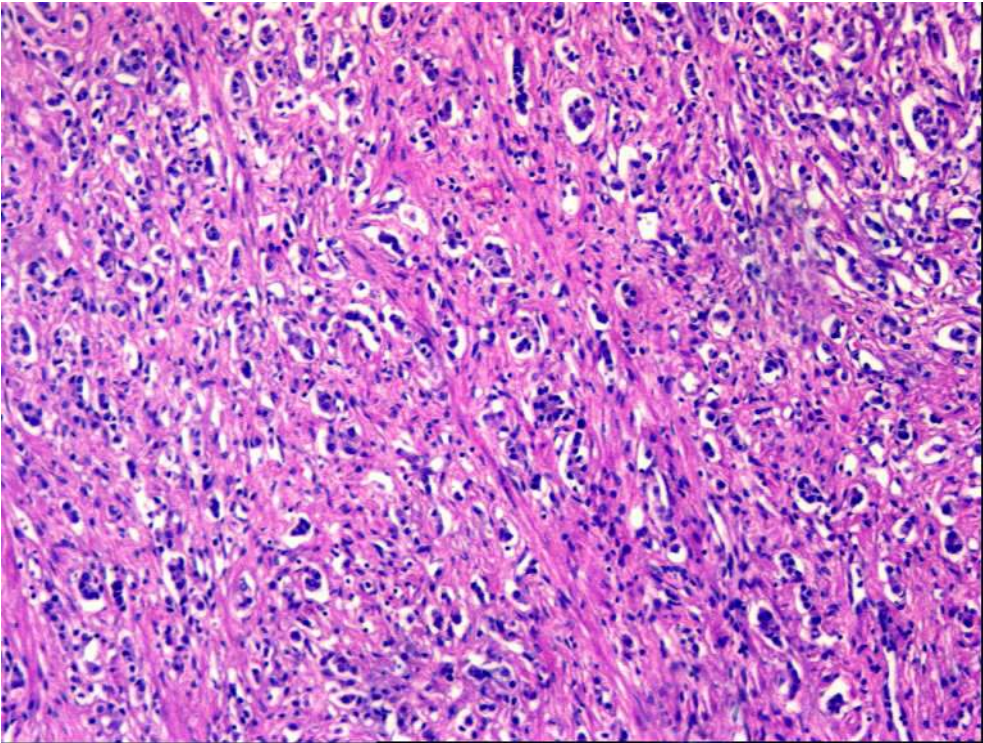
Şekil 4.2. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 5, HEx50



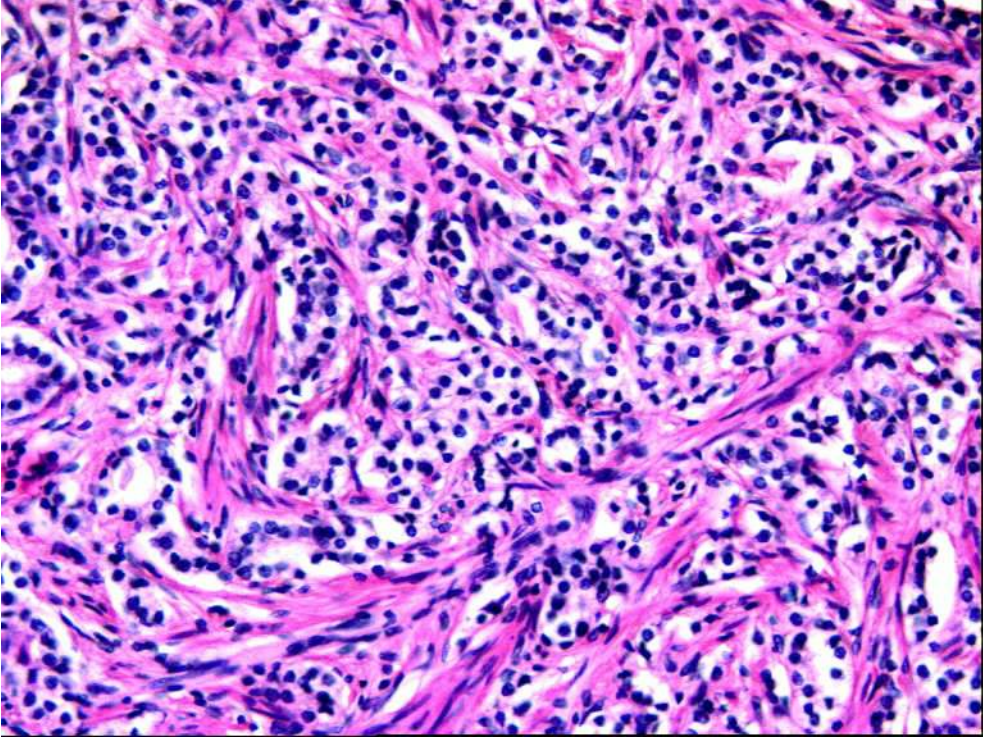
Şekil 4.3. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 6, HEx100.



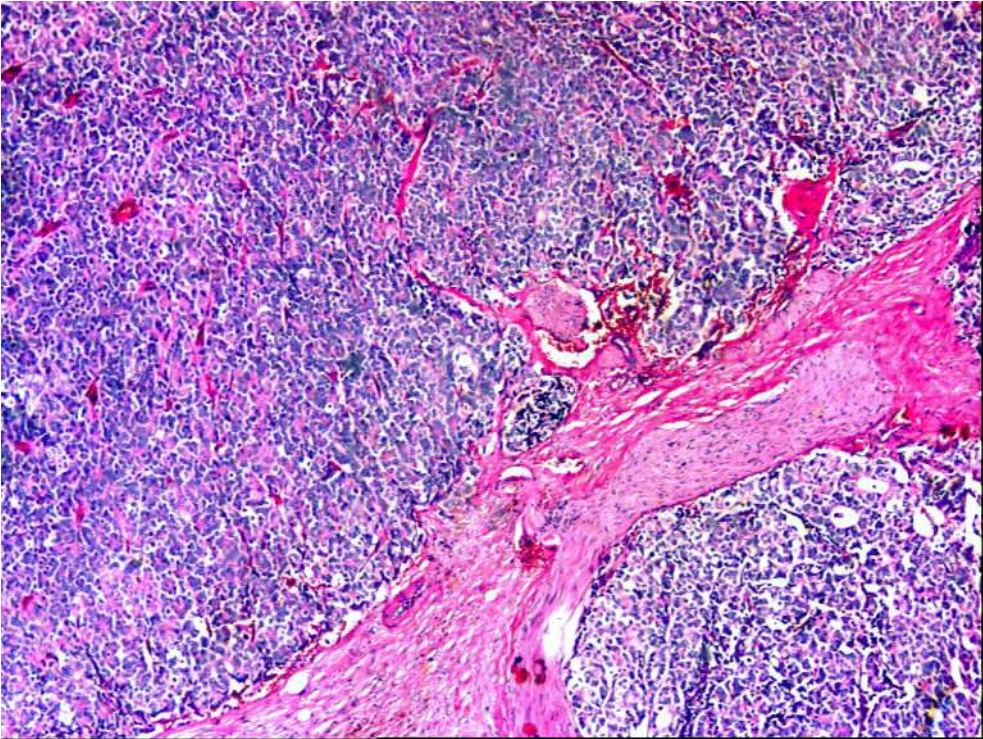
Şekil 4.4. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 7, HEx50.



Şekil 4.5. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 8, HEx100.



Şekil 4.6. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 9, HEx200.



Şekil 4.7. Prostat adenokarsinomu, Gleason Skoru 10, HEx50.

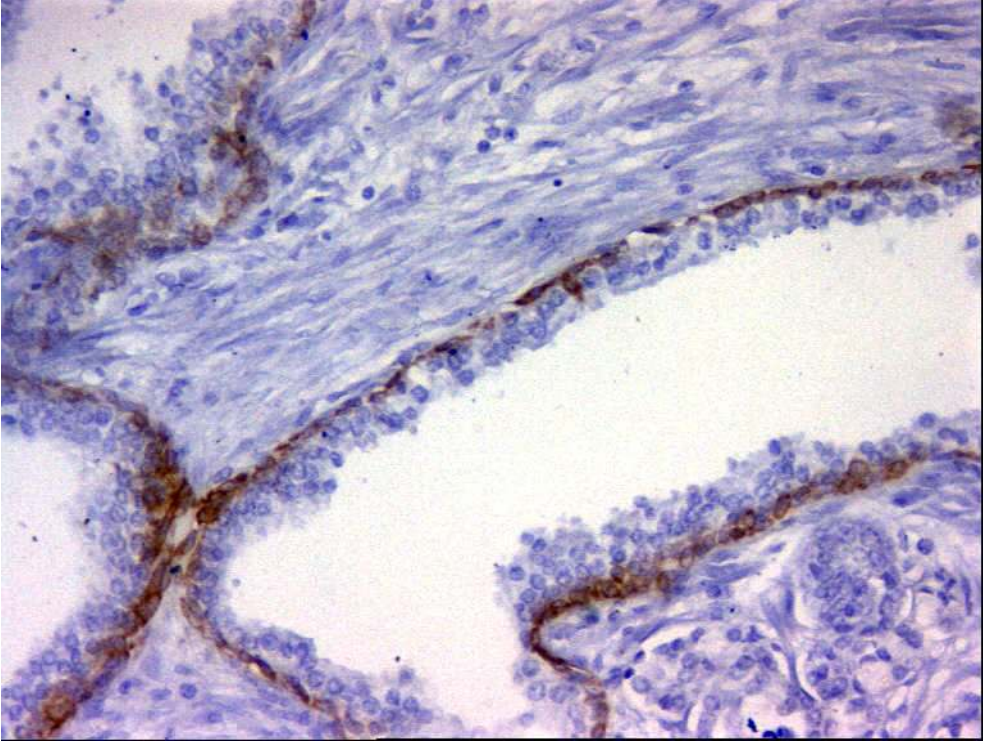
Çizelge 4.1. Olguların yaş, Gleason Skoru ve tümör hacmi dağılımları.

Olgu No	Yaş	Gleason Skoru	Tümör hacmi (cc)	Olgu No	Yaş	Gleason Skoru	Tümör hacmi (cc)
1	51	7	1,02	19	77	7	28,5
2	72	6	2,14	20	65	9	11,02
3	72	6	2,34	21	75	6	2,06
4	77	6	1	22	75	6	3,37
5	79	7	2,2	23	59	7	15,32
6	77	6	2,87	24	68	7	6,46
7	67	6	6,5	25	70	7	6,14
8	73	7	5,3	26	59	10	49,34
9	70	8	29,3	27	66	8	10,6
10	77	7	3,96	28	70	9	7,61
11	69	9	2,7	29	61	7	4,32
12	74	3	5	30	72	7	2,76
13	56	6	1,7	31	74	7	5,24
14	75	6	9,31	32	66	6	8,9
15	63	8	9,2	33	53	5	1,72
16	68	6	20,3	34	67	6	1,08
17	64	6	3,4	35	65	7	4,57
18	66	7	5,47				

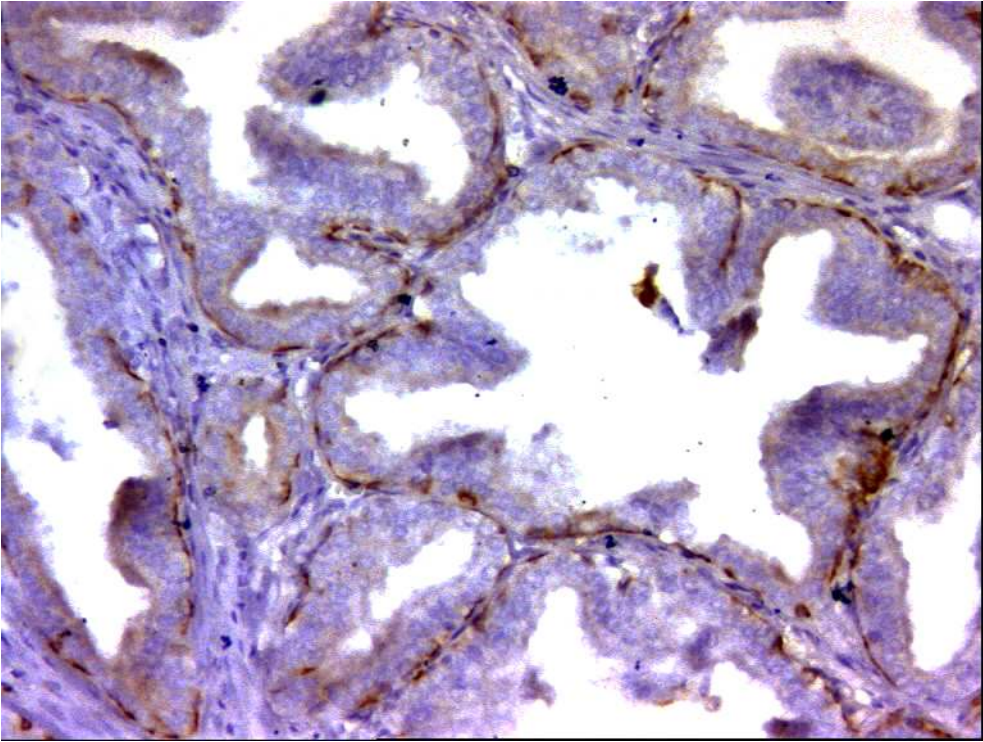
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

SP-A ve SP-D immünreaktivitesinin değerlendirilmesinde esas olarak sitoplazmik boyanma dikkate alınmıştır. SP-A ile bir olgunun nontümöral alanları; SP-D ile iki olgunun tümöral, üç olgunun nontümöral alanları değerlendirilemedi.

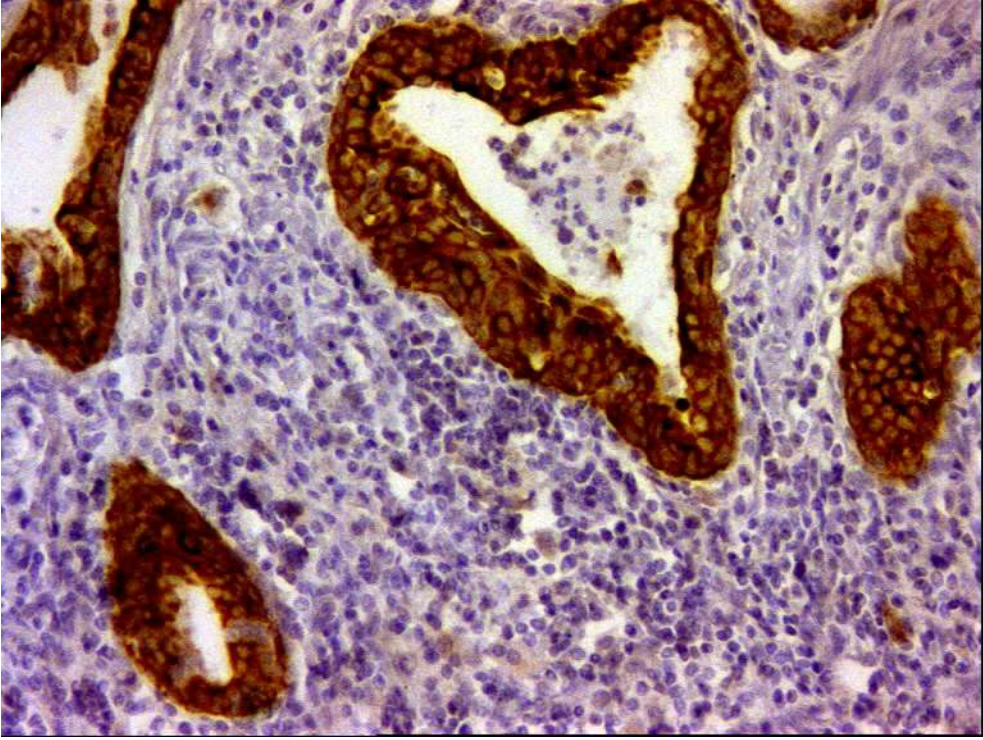
SP-A ve SP-D ile, hem tümöral hem de nontümöral alanlarda boyanma izlendi. Nontümöral alanlarda, duktal hücrelerin yanısıra bazal tabaka hücrelerinde de boyanma izlendi (Şekil 4.8, Şekil 4.9). Nontümöral alanlarda, özellikle yangı alanlarında şiddetli immünreaksiyon dikkati çekti (Şekil 4.10, Şekil 4.11).



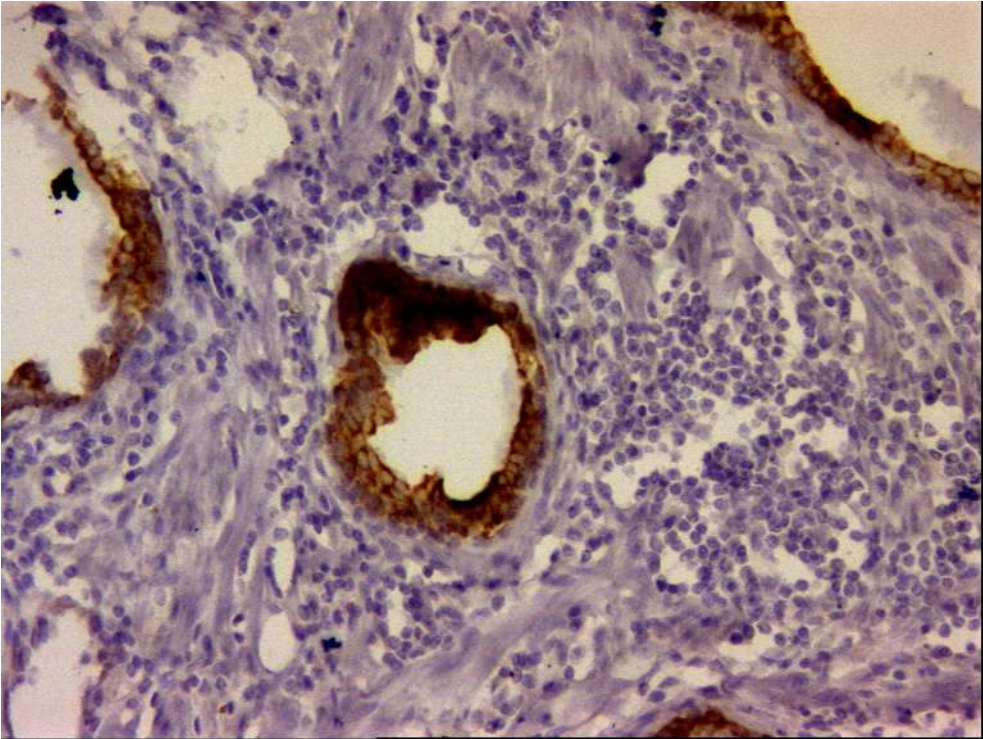
Şekil 4.8. SP-A ile bazal tabaka hücrelerinde boyanma, SP-Ax200.



Şekil 4.9. SP-D ile bazal tabaka hücrelerinde boyanma, SP-Dx200.



Şekil 4.10. SP-A ile yangı alanlarında boyanma, SP-Ax200.



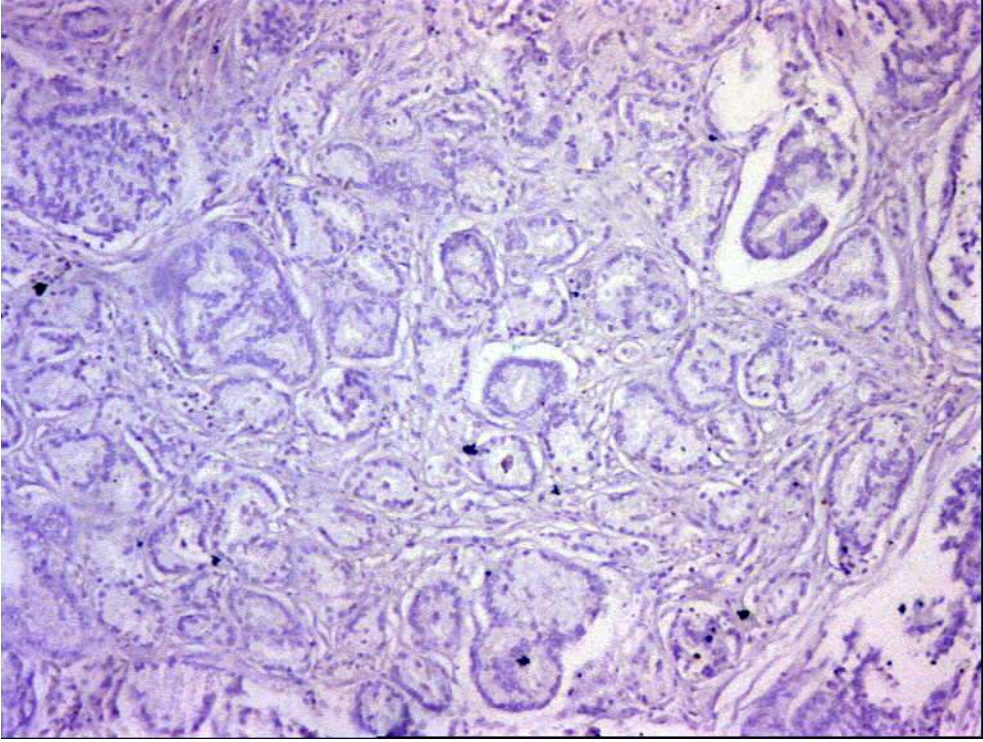
Şekil 4.11. SP-D ile yangı alanlarında boyanma, SP-Dx200.

4.2.1. SP-A immünohistokimyasal bulguları

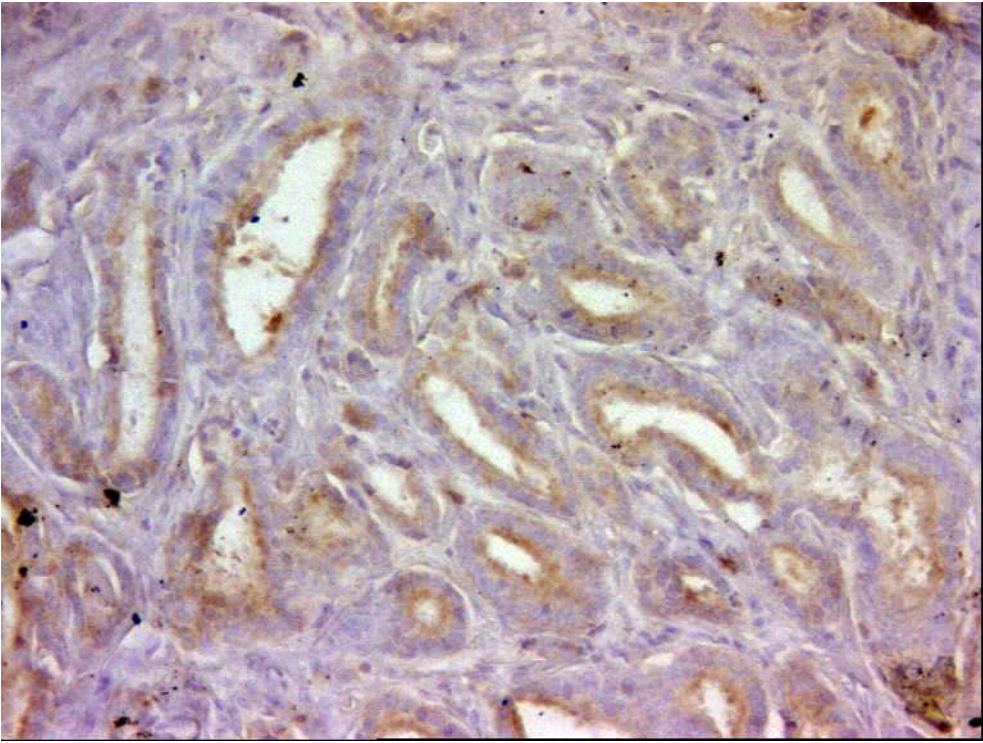
Çizelge 4.2. Olguların SP-A immünohistokimyasal boyama sonuçları.

Olgu No	SP-A TM	SP-A NT	Olgu No	SP-A TM	SP-A NT
1	2	1	19	0	0
2	2	1	20	0	1
3	0	1	21	1	1
4	1	2	22	2	2
5	1	2	23	1	0
6	2	2	24	1	2
7	3	3	25	1	2
8	0	2	26	1	
9	0	0	27	2	2
10	1	2	28	2	1
11	1	1	29	1	1
12	2	1	30	1	1
13	2	0	31	1	1
14	0	0	32	1	2
15	1	1	33	2	3
16	1	1	34	2	2
17	0	2	35	3	3
18	1	1			

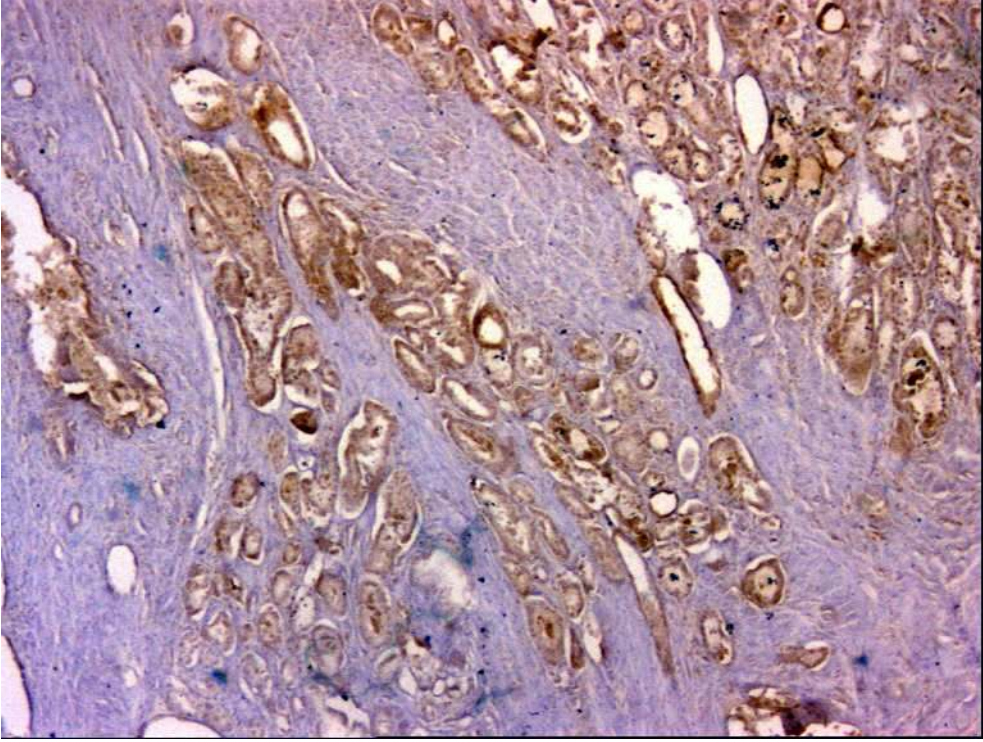
SP-A ile tümöral alanlarda 7 olguda boyanma izlenmezken (Şekil 4.12), 16 olguda +1 (Şekil 4.13), 10 olguda +2 (Şekil 4.14), 2 olguda +3 (Şekil 4.15), şiddetinde boyanma izlendi. Nontümöral alanlarda 5 olguda boyanma izlenmezken (Şekil 4.16), 14 olguda +1 (Şekil 4.17), 12 olguda +2 (Şekil 4.18), 3 olguda +3 (Şekil 4.19) şiddetinde boyanma izlendi. Boyanma şiddeti, tümöral alanlarda ortalama 1,20 (+/-0,14); nontümöral alanlarda ortalama 1,38 (+/-0,14) bulundu. Nontümöral alanlarda SP-A boyanma şiddeti tümöral alanlardan daha yüksek tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).



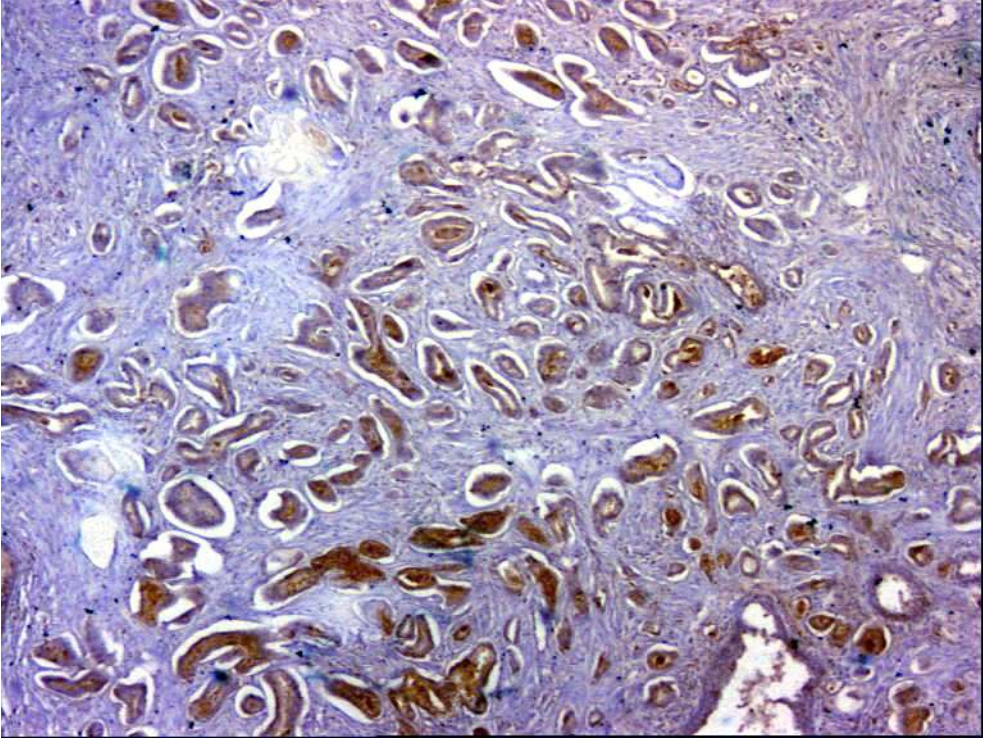
Şekil 4.12. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile negatif boyanma, SP-Ax100.



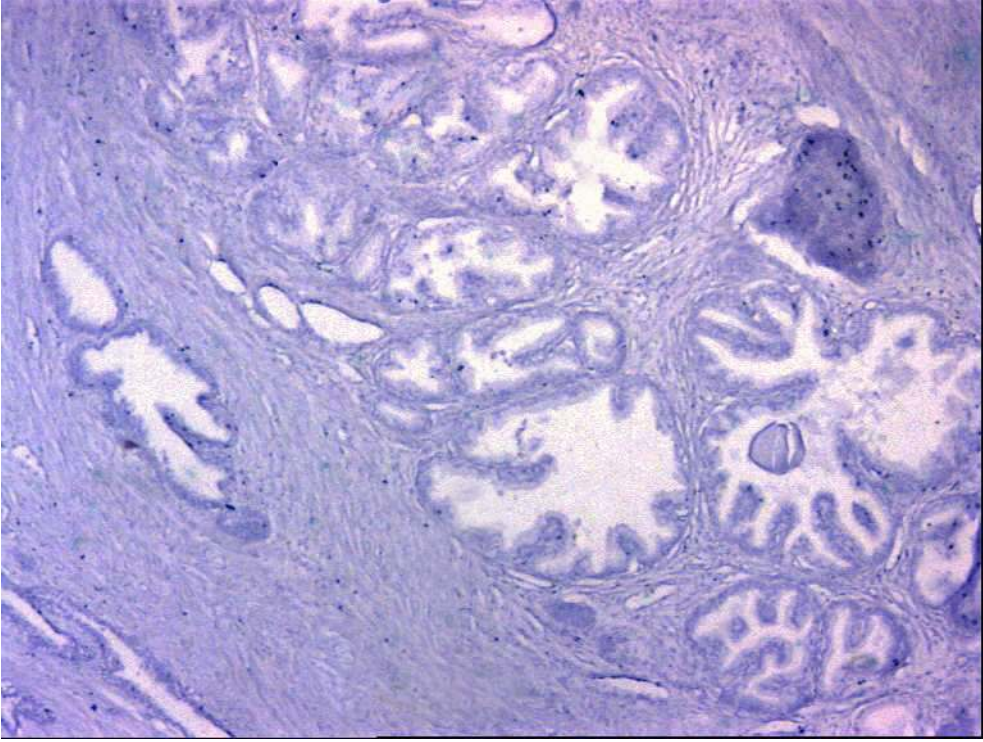
Şekil 4.13. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +1 boyanma, SP-Ax200.



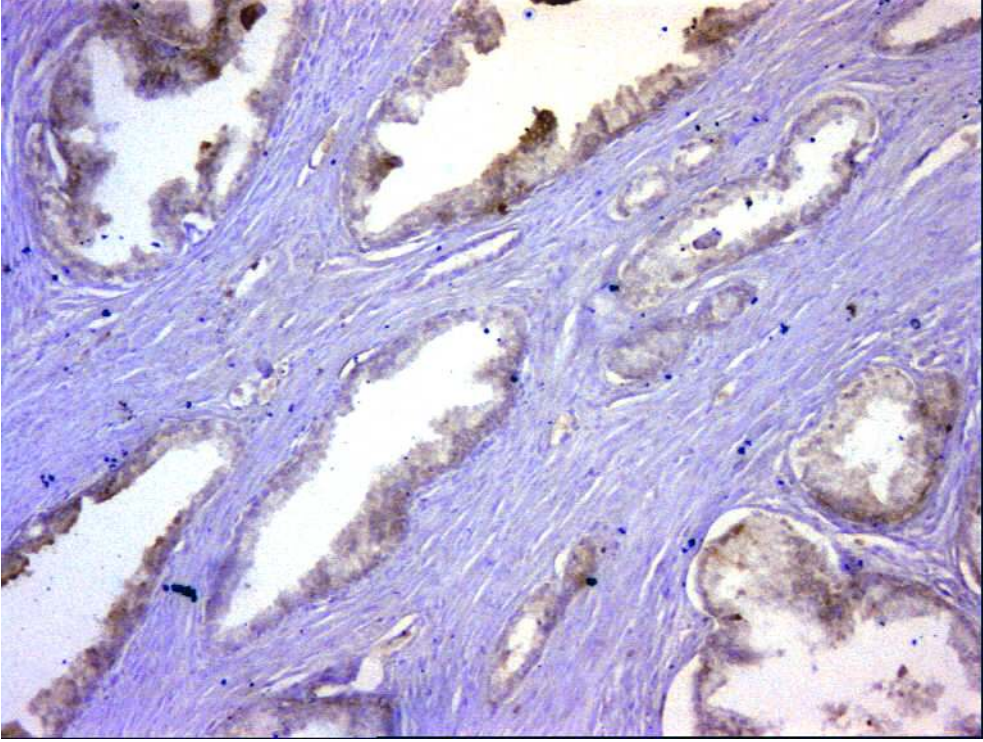
Şekil 4.14. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +2 boyanma, SP-Ax100.



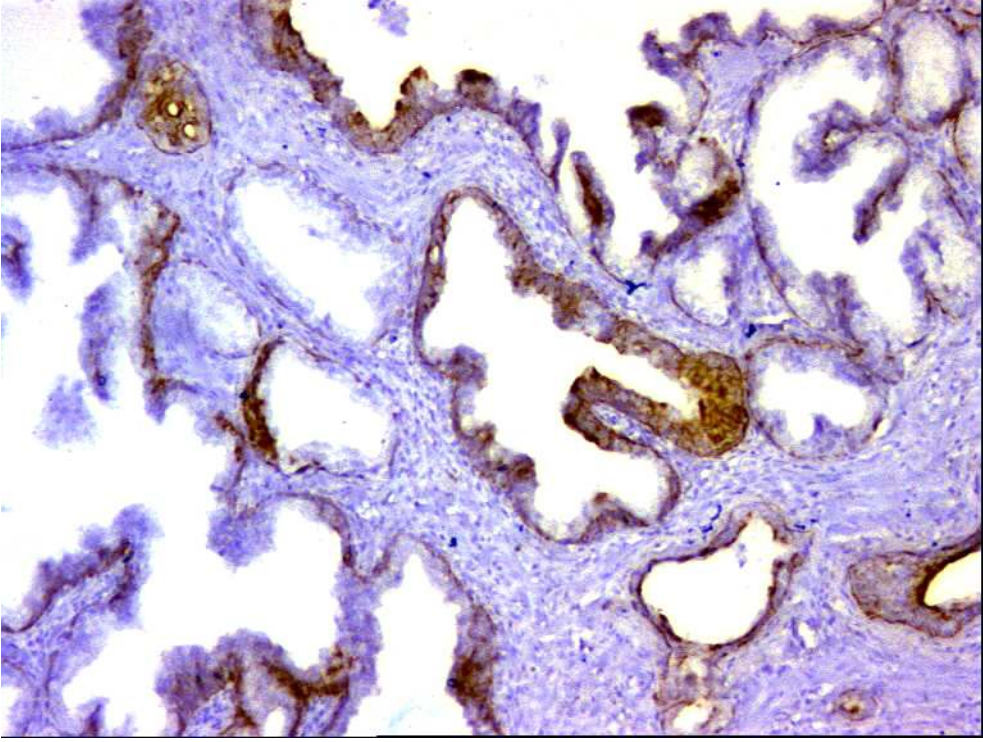
Şekil 4.15. Prostat adenokarsinomu, SP-A ile +3 boyanma, SP-Ax50.



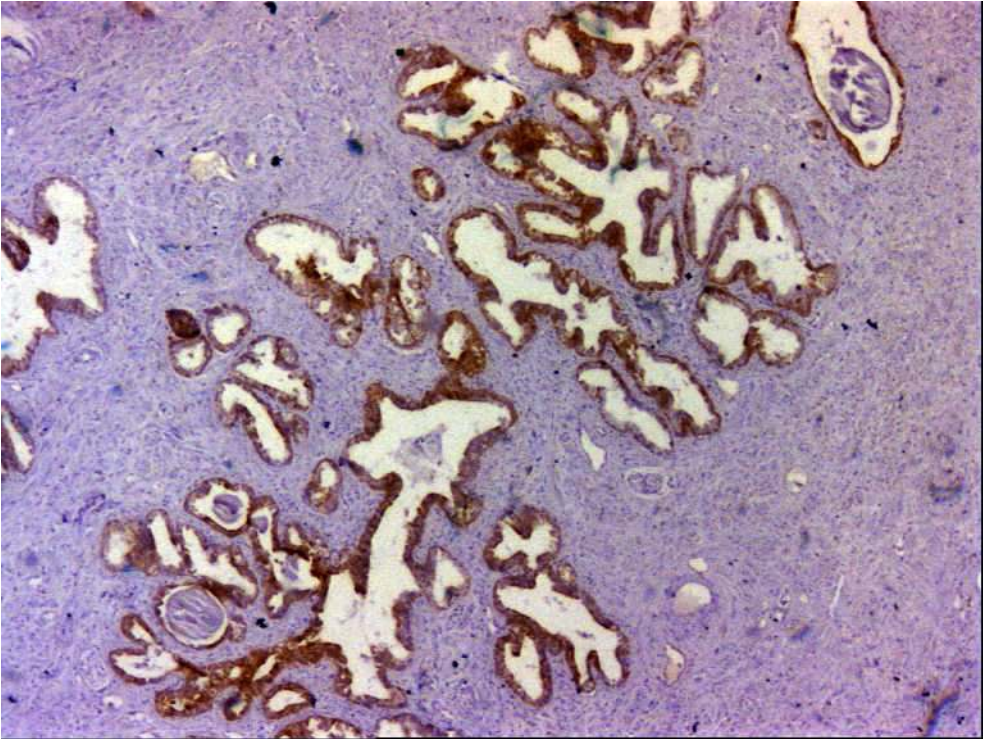
Şekil 4.16. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile negatif boyanma, SP-Ax50.



Şekil 4.17. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +1 boyanma, SP-Ax50.



Şekil 4.18. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +2 boyanma, SP-Ax100.



Şekil 4.19. Nontümöral prostat dokusu, SP-A ile +3 boyanma, SP-Ax50.

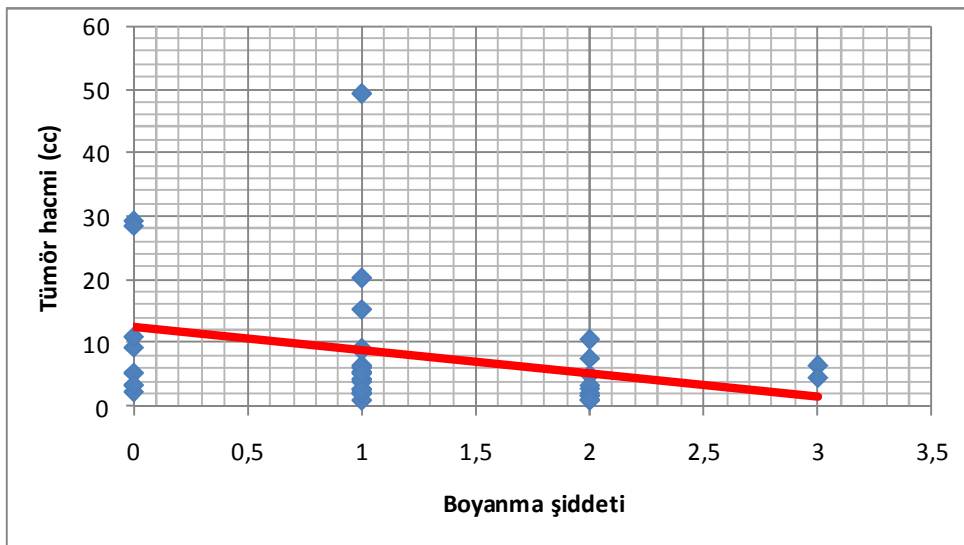
Çizelge 4.3. Tümöral alanlarda SP-A boyanma sıklık ve yüzdesi.

Boyanma Şiddeti	Boyanma Sıklığı	Boyanma Yüzdesi
0	7	20,0
1	16	45,7
2	10	28,6
3	2	5,7

Çizelge 4.4. Nontümöral alanlarda SP-A boyanma sıklık ve yüzdesi.

Boyanma Şiddeti	Boyanma Sıklığı	Boyanma Yüzdesi
0	5	14,7
1	14	41,2
2	12	35,3
3	3	8,8

Olguların Gleason Skoru ve yaşları arttıkça tümöral alanlarda SP-A boyanma şiddeti azalmakta idi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Olgularda tümör hacmi arttıkça SP-A boyanma şiddetinin azaldığı izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).



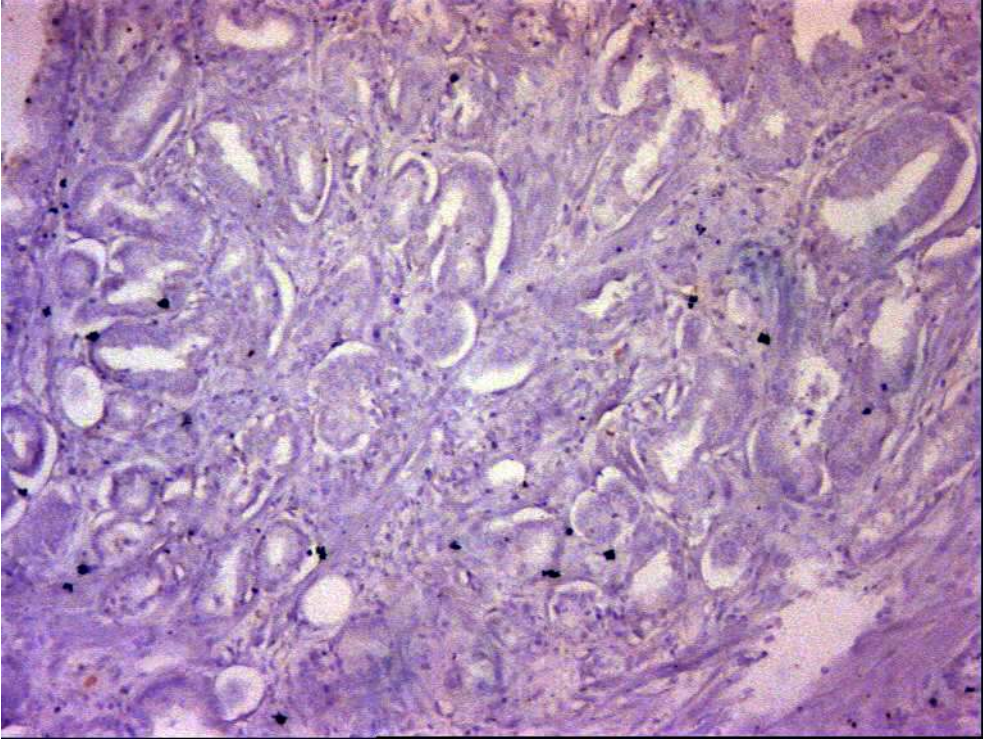
Şekil 4.20. Tümör hacmi ile SP-A boyanma şiddetinin karşılaştırılması.

4.2.2. SP-D immünohistokimyasal bulguları

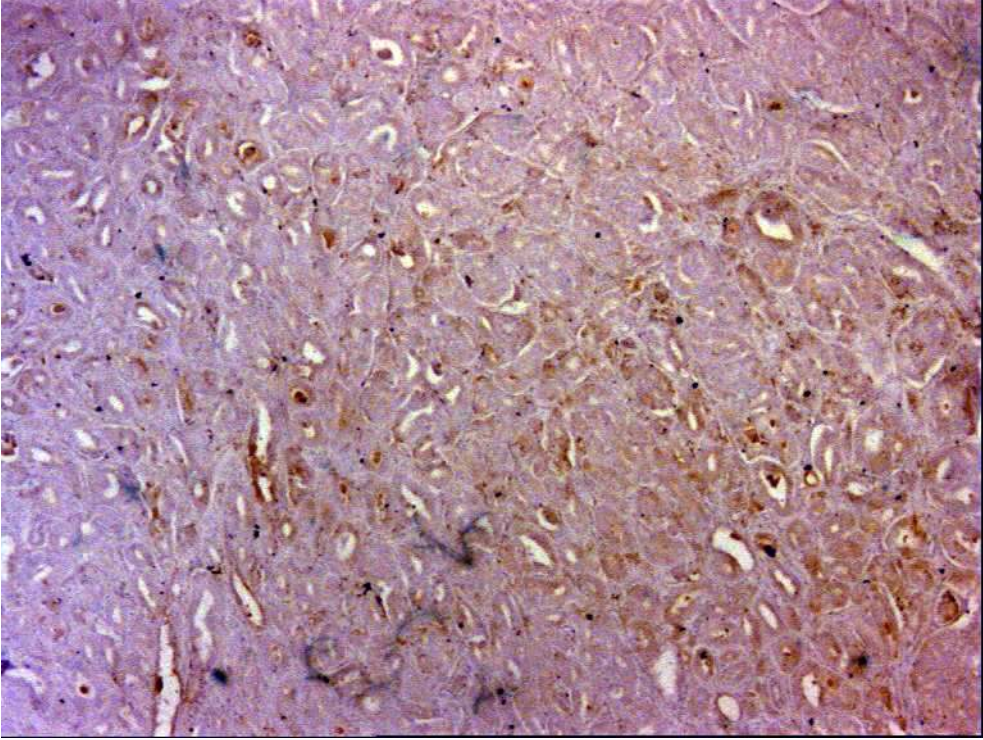
Çizelge 4.5. Olguların SP-D immünohistokimyasal boyama sonuçları.

Olgu No	SP-D TM	SP-D NT	Olgu No	SP-D TM	SP-D NT
1	0	3	19	0	0
2	2	1	20	2	2
3	0	1	21	1	2
4	2	1	22	1	2
5	1	3	23	2	2
6	0	0	24	2	2
7	2	3	25	2	2
8		2	26	0	
9	1		27		
10	1	2	28	0	1
11	2	2	29	2	2
12	1	2	30	1	2
13	2	2	31	2	3
14	1	1	32	2	2
15	2	2	33	2	2
16	1	0	34	2	1
17	2	2	35	1	1
18	2	2			

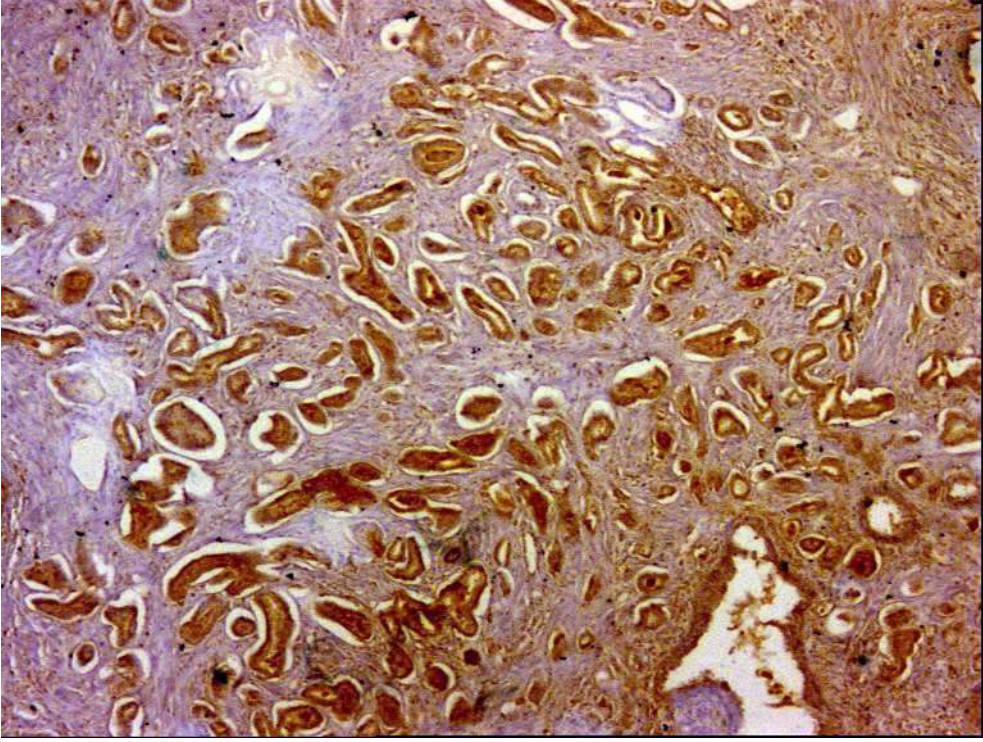
SP-D ile tümöral alanlarda, 6 olguda boyanma izlenmezken (Şekil 4.21), 10 olguda +1 (Şekil 4.22), 17 olguda +2 (Şekil 4.23) şiddetinde boyanma izlendi. SP-D ile +3 şiddetinde boyanan tümöral alan yoktu. Nontümöral alanlarda 3 olguda boyanma izlenmedi (Şekil 4.24), 7 olguda +1(Şekil 4.25), 18 olguda +2 (Şekil 4.26), 4 olguda +3 (Şekil 4.27) şiddetinde boyanma izlendi. SP-D ile boyanma şiddeti, tümöral alanlarda ortalama 1,33 (+/-0,13); nontümöral alanlarda ortalama 1,72 (+/-0,14) bulundu. Nontümöral alanlarda SP-D boyanma şiddeti tümöral alanlardan daha yüksek tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).



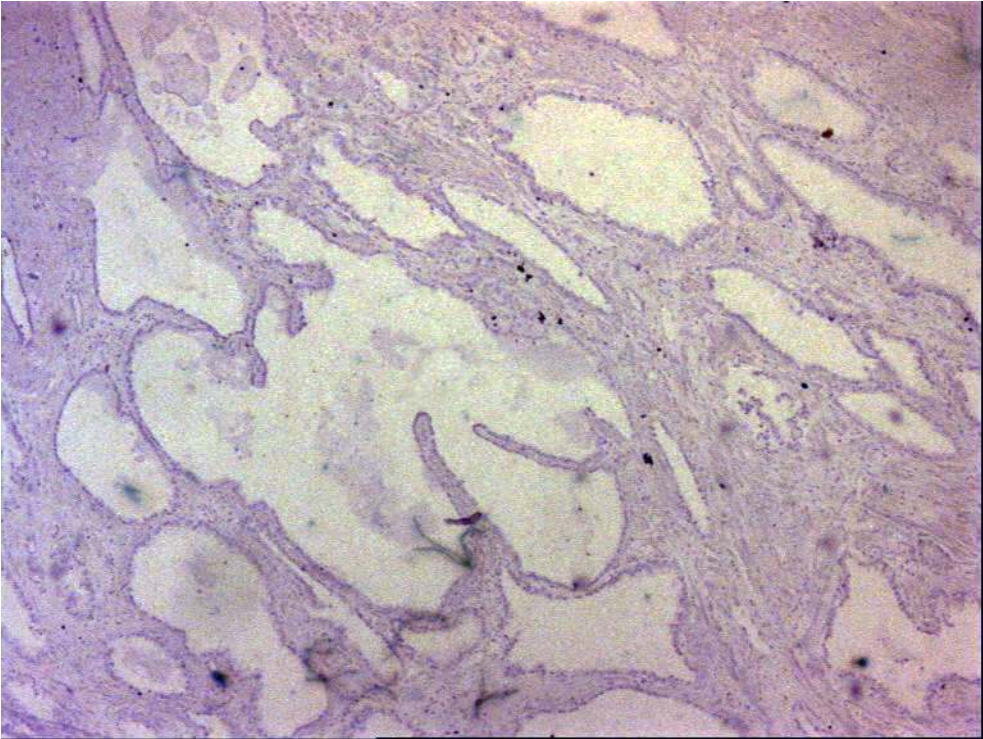
Şekil 4.21. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile negatif boyanma, SP-Dx100.



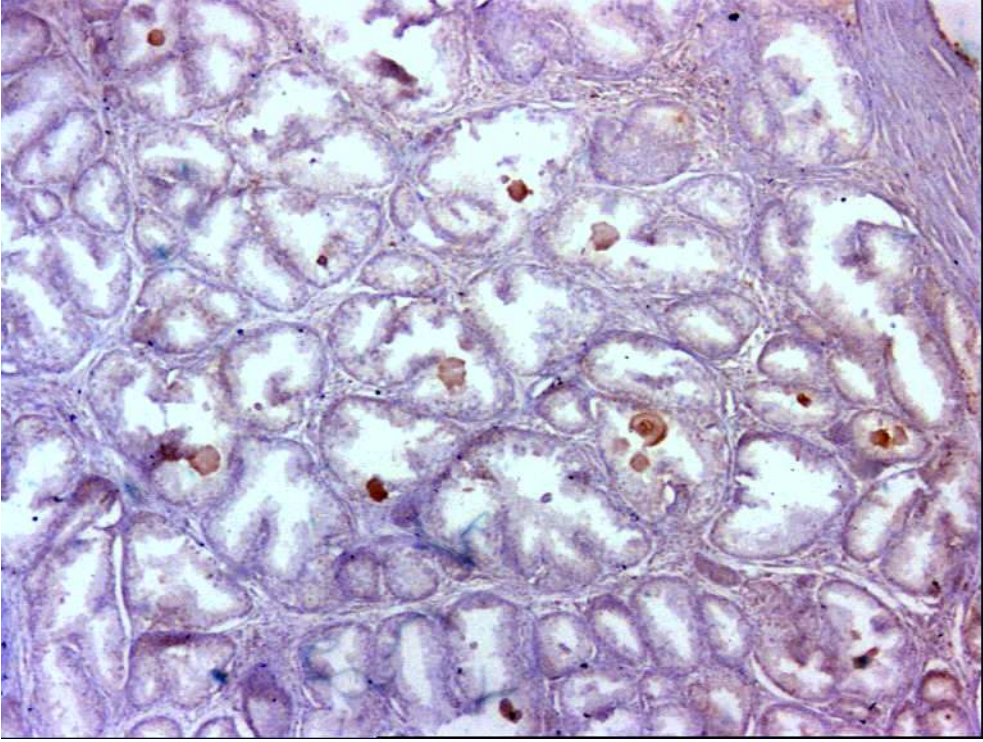
Şekil 4.22. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile +1 boyanma, SP-Dx100.



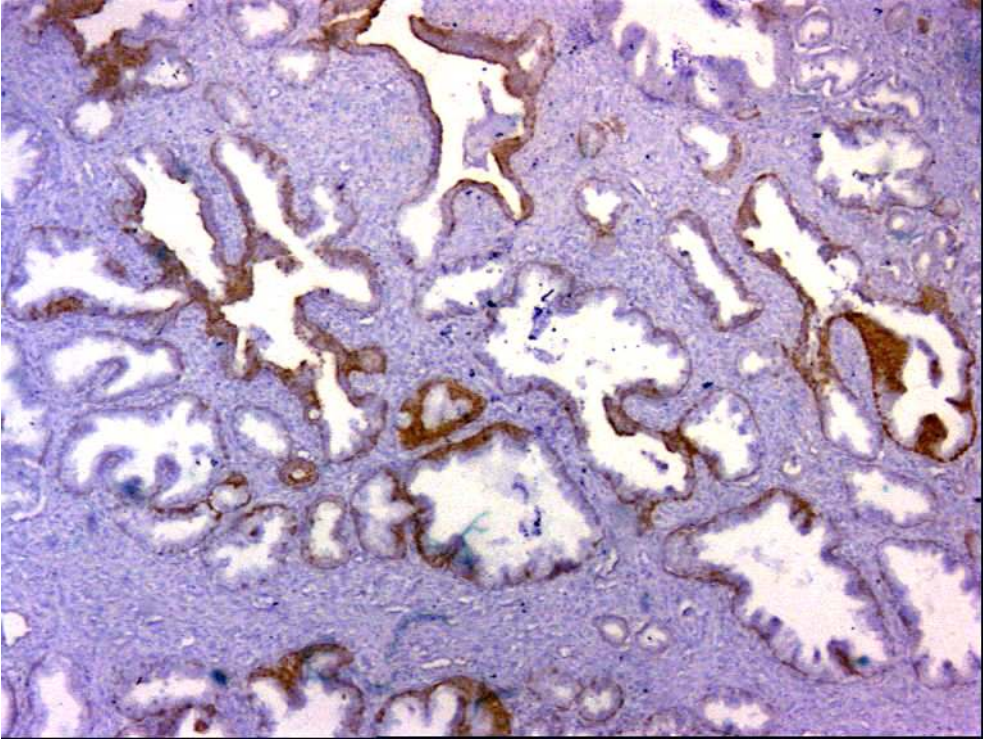
Şekil 4.23. Prostat adenokarsinomu, SP-D ile +2 boyanma, SP-Dx50.



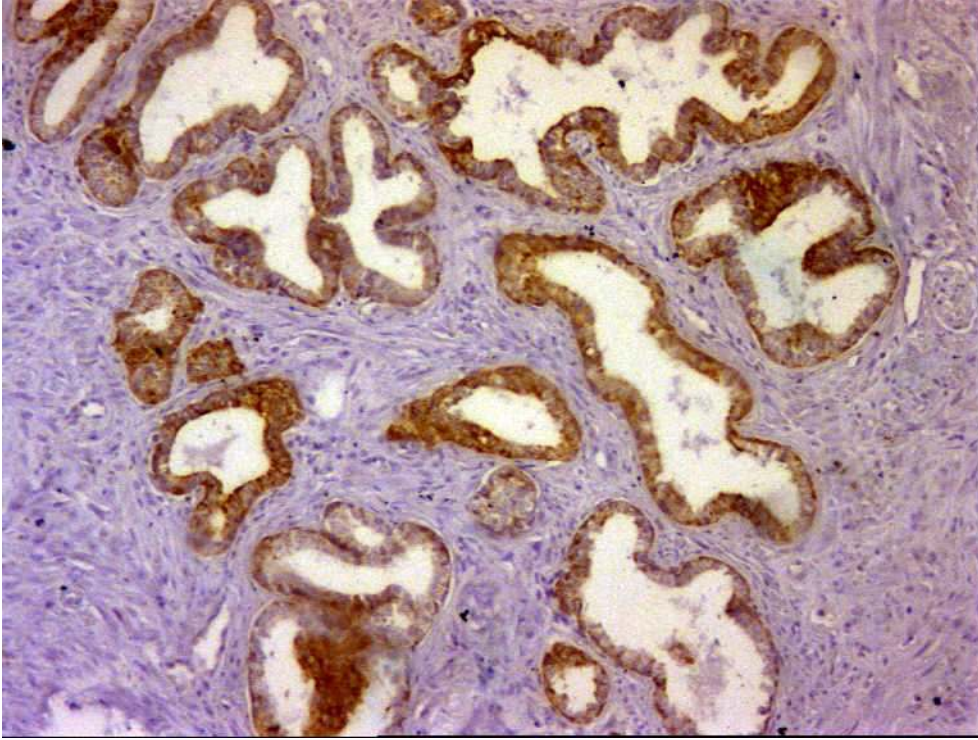
Şekil 4.24. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile negatif boyanma, SP-Dx50.



Şekil 4.25. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +1 boyanma, SP-Dx50.



Şekil 4.26. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +2 boyanma, SP-Dx50.



Şekil 4.27. Nontümöral prostat dokusu, SP-D ile +3 boyanma, SP-Dx100.

Çizelge 4.6. Tümöral alanlarda SP-D boyanma sıklık ve yüzdesi.

Boyanma Şiddeti	Boyanma Sıklığı	Boyanma Yüzdesi
0	6	18,2
1	10	30,3
2	17	51,5
3	0	0

Çizelge 4.7. Nontümöral alanlarda SP-D boyanma sıklık ve yüzdesi.

Boyanma Şiddeti	Boyanma Sıklığı	Boyanma Yüzdesi
0	3	9,4
1	7	21,9
2	18	56,3
3	4	12,5

Olguların yaşları arttıkça, tümöral alanlarda SP-D boyanma şiddeti azalmakta idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Olguların Gleason Skoru ve tümör volümleri arttıkça tümörlü alanlarda SP-D boyanma şiddetinin azaldığı izlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık izlenen kanserdir. Tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. ABD'de her yıl 320.000 yeni olgu tespit edilmektedir. Kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır ve kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur. Ülkemizde bu alanda yapılmış gerçek bir istatistiksel çalışma yoktur. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre PCa'na bağlı ölümler, kansere bağlı ölümler arasında 6. veya 7. sırada yer almaktadır (6).

PCa'nu makroskopik olarak ayırt etmek zordur. Makroskopik olarak tümör dokusu granüler ve serttir. Genellikle çevre dokudan daha sarıdır. Bazı olgularda PCa makroskopik olarak gri-beyaz renkte izlenir; böyle olgularda PCa makroskopik olarak nontümöral dokudan ayırt edilemez (1).

Mikroskopik olarak prostat adenokarsinomu, normal epitelden ayrımı oldukça zor olan iyi diferansiye neoplaziden, anaplastik karsinoma kadar değişen geniş bir histolojik spektrum gösterir (4, 9, 56). Histopatolojik olarak PCa benign bezlerden; yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intraluminal özellikleri ile ayrılır (9). PCa genellikle multiple odaklar halinde infiltratif tümörler şeklinde izlenirler. Küçük orta boydaki bez yapıları tek sıralı, kübik veya alçak prizmatik epitelle döşelidir. PCa'undaki bez yapılarında benign oluşumlarda görülen bazal hücre tabakası izlenmez. Hücreler olarak; nükleer büyüme, nükleus konturlarında düzensizlik, hiperkromazi ve en önemlisi belirgin makronükleol izlenir. Multiple nükleoller görülebilir. Mitoz belirgindir (4). Sitoplazma, komşu benign bezlere nazaran daha amfofilik ya da daha soluk renklidir. Lümeninde mavi asidik müsin, pembe amorf granüler materyal, kristaloidler ya da nekroz olabilir.

Ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller) ve glomerülasyon PCa'unda maligniteye spesifik bulgulardır (4).

Prostat tümörlerinin %90'ını prostat adenokarsinomları oluşturur. Prostat adenokarsinomlarının atrofik, psödohiperplastik, köpüksü, kolloid, taşlı yüzük hücreli, onkositik, lenfoepiteliyoma-benzeri varyantları olsa da PCa denince hemen daima asiner tipte prostat adenokarsinomu akla gelmektedir.

PCa, ileri yaş ile ilişkisi en iyi bilinen tümördür. PCa’unda insidans, yaşla birlikte belirgin bir artış gösterir (1, 2, 4). Tipik olarak 50 yaşın üstündeki erkeklerin hastalığıdır. Tespit edilen PCa vakalarının %75’i 65 ve üzeri yaşlardadır. 50 yaş civarında görülme oranı %30 iken, 75 yaş ve üzerinde bu oran %75’lere çıkmaktadır(2). Yaş arttıkça PCa insidansındaki dikkat çekici artış nedeniyle ileri yaş hastalığı olarak bilinse de gençlerde ve hatta adolosanlarda da izlenmektedir.

PCA’larının derecelendirilmesinde en yaygın olarak Gleason skrolama sistemi kullanılmaktadır. Gleason skrolama sistemi ilk kez 1967’de Gleason tarafından önerilmiştir. Günümüzde 2005 yılında International Society of Urologic Pathology tarafından, konsensus konferansı sonrasında modifiye edilmiş hali kullanılmaktadır (57). Gleason skrolama sisteminde, tümörün farklı biyolojik davranış gösteren mikroskopik yapısal paternleri temel alınmıştır. Tümörde hakim olan patern primer patern, daha az olarak izlenen patern ise sekonder patern olarak belirtilir. Tümörün biyolojik davranışının en yüksek paternden çok ortalama histolojik derece ile ilişkili olduğu saptandığından iki paternin sayısal değeri toplanarak ‘histolojik skor’ elde edilmektedir. Histolojik skor iki ile on arasında değişir. Eğer tümörde tek patern varsa iki ile çarpılarak skor elde edilir. Çıkan sonuca göre de 3 kategoriye ayrılır. Gleason skoru 2-4 olan tümörler iyi diferansiye, Gleason skoru 5-6 olan tümörler orta derecede diferansiye, Gleason skoru 7-10 olan tümörler az differansiye/andiferansiye tümörlerdir (9).

Yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle PCa, başta ortalama yaşam süresi uzun olan ülkelerde olmak üzere önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların tedavi protokollerini belirleme, prognozunu öngörme ve takibini sağlamaya yönelik parametrelerin bir kısmı bugün iyi bilinmekte iken halen bu konuda pek çok çalışma devam etmektedir. Tümörün histolojik tipi, derecesi, hastalığın evresi, cerrahi sınırda tümör devamlılığı, tümör hacmi bilinen prognostik parametrelerdir (4, 9-14).

Gleason skoru PCa’larında en önemli prognostik faktörlerden biridir (59). PCa’nun derecesi ile evre, tümör volümü, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, rekürrens riski ve tedaviye cevap arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (4, 60, 61, 62). İyi diferansiye tümörler düşük biyolojik malign davranış gösterirlerken andiferansiye tümörler yüksek biyolojik malign davranış gösterirler (1).

Tümör hacmi de PCa olgularındaki önemli prognostik papametrelerden biridir. McNeal yaptığı çalışmada, asemptomatik, latent PCa olan hastalardaki tümör volümünün 0.1 cc'den az olduğunu, volüm attıkça tümörün belirginleştiğini tespit etmiş, Gleason skoru ile tümör volümü arasında ilişki olduğunu, volüm artışının tümörün yayılımında etkili olduğunu bildirmiştir (4, 60, 67). Radikal prostatektomi spesmenlerinde, tümör volümü ile Gleason skoru, kapsül invazyonu, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı, vezikula seminalis invazyonu, lenf nodu metastazı arasında korelasyon bulunmaktadır (4, 62, 64, 65, 66). PCa'larında tümör volümünün bağımsız prognostik faktör mü yoksa tümör volümü yüksek olan hastaların prognozlarının kötü olmasının sebebinin bu hastalarda Gleason skoru ve klinik evrenin yüksek oluşu mu olduğu tartışmalıdır (66).

Sümfaktan proteinleri ilk olarak akciğerde gösterilmiş ve uzun yıllar akciğere spesifik oldukları düşünülmüştür (15, 18, 19, 76, 77). Günümüzde yapılan birçok çalışma ile SP'lerinin, eklem sinovyal sıvısı, mide ve barsak mukozası, periton, plevra, karaciğer, böbrek, pankreas ve üriner kanalda, erkek ve kadın genital sisteminde varlıkları gösterilmiştir (15, 18, 19, 20, 78, 79).

Sümfaktan, % 80 fosfolipid, % 10 protein ve % 10 oranında doğal lipid içerir (68, 69, 70). SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak isimlendirilmiş 4 adet sümfaktan proteini izole edilmiştir. Hidrofilik sümfaktan proteinlerinden olan SP-A ve SP-D kollajenöz karbonhidrat bağlayıcı protein (kollajenöz-C tipi lektin) ailesinin üyeleridir ve kollektinler olarak adlandırılır. SP-A ana sümfaktan proteini olarak bilinir ve SP-A1 ve SP-A2 olarak isimlendirilen, %95 oranında aminoasit bazında benzerlik gösteren 2 gen tarafından kodlanır (72, 73, 74). SP-A ile SP-D, akciğerin savunma ve yangısal olayları ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, akciğer SP-A ve SP-D proteinlerinin opsonin gibi davrandıkları; karbonhidrat kalıntılarını tanıyan yapıları ile bakteri, allerjen ve virüslerin üzerinde bulunan spesifik karbonhidrat kalıntılara bağlandıkları ve böylece bu patojenlerin inhibe edilmesinde rol aldıkları gösterilmiştir (16, 75).

SP-A ve SP-D patojenlerle direkt ilişkide olan organlarda fagositozun kolaylaştırılmasında opsonin olarak, patojenlerle direkt olarak karşı karşıya gelmeyen organlarda ise immunomodülatör olarak görev almaktadır (15). Sümfaktan protein A ve D'nin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu in-vivo yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (19).

Son alışmalarla SP-A (80) ve SP-D'nin (19) kadın genital sisteminde varlığı gösterilmiş, SP-D'nin implantasyon zamanında ve gebelik süresince intrauterin enfeksiyonu önlediğı belirtilmiştir.

Surfaktan proteinleri değışik oranlarda epidermis ve dermiste saptanmıştır. Kıl foliküllerinde de varlığı gösterilmiştir. Ter ve sebumun surfaktan proteinlerinin tümünü içerdiği bildirilmiştir. Bazı inflamatuvar deri hastalıklarında sürfaktan proteinlerinin eksprese edildiğı (81); bu proteinlerin derinin lokal bariyer ve savunma mekanizmasına katkıda bulundukları da gösterilmiştir (82, 83).

Bu çalışmada önce prostat dokusu ve prostat adenokarsinomlarındaki SP-A ve SP-D ekspresyonunun varlığı araştırılmış daha sonra PCa'larındaki SP-A ve SP-D ekspresyonunun PCa'ları için önemli prognostik faktörler olan Glaeson skoru ve tümör volümü ile ilişkisi karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda hidrofilik sürfaktan proteinleri, SP-A ve SP-D nontümöral prostat dokusunda glandüler epiteliyal hücrelerde pozitif boyanmıştır. Glandüler epiteliyal hücrelerin yanı sıra bazı olgularda bazal tabaka hücrelerinde de SP-A ve SP-D ile +3 şiddetinde boyanma tespit edilmiştir. SP-A ile bir olgunun nontümöral alanları, SP-D üç olgunun nontümöral ve iki olgunun tümöral alanları teknik nedenlerden dolayı değıerlendirilememiştir.

SP-A ile nontümöral prostat dokusunda glandüler epiteliyal hücrelerde, değıerlendirilen olguların %14.7'sinde (5 olgu) boyanma izlenmezken, %41.2'sinde (14 olgu) +1 şiddetinde, %35.3'ünde (12 olgu) +2 şiddetinde ve %8,8'inde (3 olgu) +3 şiddetinde boyanma izlenmiştir (izelge 4.5). SP-A ile nontümöral prostat dokusunda ortalama 1,38 (+/-0,14) şiddetinde boyanma tespit edilmiştir. Olguların %85.3'ünde SP-A nontümöral prostat dokusunda glandüler epiteliyal hücrelerde gösterilmiştir.

SP-D ile nontümöral prostat dokusunda değıerlendirilen olguların %9,4'ünde (3 olgu) boyanma izlenmezken, %21,9'unda (7 olgu) +1 şiddetinde, %56.3'ünde (18 olgu) +2 şiddetinde ve %12,5'inde (4 olgu) +3 şiddetinde boyanma izlenmiştir (izelge 4.8). Nontümöral prostat dokusunda SP-D ile tepit edilen immünohistokimyasal boyanmanın ortalama şiddeti 1,72 (+/-0,14)'dir. Olguların %90.6'sında SP-D'nin nontümöral prostat dokusunda glandüler epiteliyal hücrelerdeki varlığı gösterilmiştir.

SP-A ve SP-D'nin glandüler epiteliyal hücrelerdeki ekspresyonu bu hücrelerden köken alan PCa olgularında da bu proteinlerin eksprese edilip edilmediği sorusunu akla getirmektedir. Prostat dokusunda, tümör gelişiminde hidrofilik sürfaktan proteinleri ekspresyonundaki değişiklikler tümör tanı ve takibinde yarar sağlayabilir. Ayrıca prognostik faktörlerle ilişkisi hastaların prognozunu öngörmeye katkı sağlayabilir. Bütün dünyada tümörlerde tanı ve takipte kullanılabilecek ve prognozu öngörmeye yarar sağlayabilecek parametrelerle ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Tümörlerin ilk tanısı ve takipleri sırasında rekürrens ve metastazların tespitinde kullanılacak belirteçlerin bulunması, hastaların prognozlarını ve tedaviye cevaplarını önceden öngörmemizi sağlayacak parametrelerin bilinmesi bu önemli halk sağlığı sorununun zararlarının azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Nontümöral prostat dokusunda, glandüler epiteliyal hücrelerde SP-A ve SP-D ekspresyonunun tespit edilmesinin yanı sıra, yoğun yangı izlenen alanlarda SP-A ve SP-D immünreaktivitesinin daha şiddetli olduğu özellikle dikkat çekmiştir. Bu bulgular SP-A ve SP-D'nin prostat dokusundaki varlığını göstermekte ve immünite ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak yangı alanlarında mı sürfaktan proteinleri daha fazla salgılanmakta yoksa sürfaktan proteinleri mi kemotaktik gibi davranarak yangı hücrelerini bu alanlara çağırılmaktadır bu konu açık değildir. Yangı alanları dışındaki nontümöral ve tümöral alanlarda da şiddetli sürfaktan proteinin varlığı nedeniyle yangı alanlarında sürfaktan salgılanmasının arttığı düşünülmektedir. Nontümöral prostat dokusunda, SP-A ile %85, SP-D ile %90 oranında boyanma izlenmesine karşın bütün bu alanlarda yangı izlenmemiştir. Sürfaktan proteinleri kemotaktik etkiyle yangı hücrelerini bu alanlara çağırması idi yaygın alanlarda prostat dokusunun yangı hücreleri ile infiltre olması gerekirdi. Oysa yalnızca fokal alanlarda yangısal infiltrasyon izlenmiş ve bu fokal yangısal infiltrasyon alanlarında SP-A ve SP-D'nin yoğun ekspresyonu dikkati çekmiştir.

Rebecca ve arkadaşları (84), ratların üreme sistemlerinde RT-PCR ile SP-D mRNA ve İHK'sal olarak da SP-D protein ekspresyonunu araştırdıkları bir çalışmada, ratların prostat da dahil üreme sistemlerinde SP-D mRNA ve SP-D proteininin eksprese edildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada in vitro olarak Escherichia coli ile enfekte edilen prostat dokusunda enfeksiyondan 24-48 saat sonra SP-D miktarında belirgin artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Rebecca ve arkadaşları (85), yaptıkları başka bir çalışmada RT-PCR, Western blot analizi ile insan prostat dokusunda SP-D mRNA ve SP-D proteini bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca in situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal olarak SP-D mRNA ve proteininin prostat glandının epiteliyal hücrelerinde lokalize olduğunu göstermişlerdir. Prostat dokusunu in vitro olarak Chlamydia trachomatis ile enfekte etmişler ve enfekte olan prostat dokusunda SP-D ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Bunların sonucunda SP-D'nin prostat immünitesinin düzenlenmesinde etkili olduğunu savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, nontümöral prostat dokusunda özellikle asiner epiteliyal hücrelerde bunun yanı sıra daha az oranda bazal hücrelerde SP-A ve SP-D eksprese edilmektedir. Yangı alanlarındaki bez yapılarında bu proteinlerin artışı dikkat çekicidir ve bu durum SP-A ve SP-D'nin prostatın immünitesi ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da Rebecca ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda prostat adenokarsinomu alanlarında ortalama 1,33 (+/-0,13) şiddetinde SP-D; 1,20 (+/-0,14) şiddetinde SP-A immünreaksiyonu izledik.

Çalışmamızda değerlendirilen prostat adenokarsinomu alanlarının %18,2'sinde (6 olgu) SP-D ile boyanma izlenmezken, %30,3'ünde (10 olgu) +1 şiddetinde, %51,5'inde (17 olgu) +2 şiddetinde boyanma izlenmiştir. SP-D ile prostat adenokarsinomu alanlarında +3 şiddetinde boyanma görülmemiştir. Prostat adenokarsinomu alanlarında olguların %81,8'inde, ortalama 1,33 (+/-0,13) şiddetinde SP-D ile boyanma izlenmiştir (Çizelge 4.8).

SP-A ile tümöral alanlarda, olguların %20,0'sinde (7 olgu) immünohistokimyasal boyanma izlenmezken, %45,7'sinde (16 olgu) +1 şiddetinde, %28,6'sında (10 olgu) +2 şiddetinde, %5,7'sinde (2 olgu) +3 şiddetinde boyanma tespit edilmiştir. Prostat adenokarsinomu alanlarında olguların %80'inde, ortalama 1,20 (+/-0,14) şiddetinde SP-A ile boyanma izlenmiştir (Çizelge 4.3).

Bu immünohistokimyasal bulgular, non tümöral prostat dokusu yanı sıra prostat adenokarsinomlarında da SP-A ve SP-D ekspresyonunun olduğunu göstermektedir. SP-A ile boyanma şiddeti, tümöral alanlarda ortalama 1,20 (+/-0,14); nontümöral alanlarda ortalama 1,38 (+/-0,14) olarak bulunmuştur. SP-D ile boyanma şiddeti, tümöral alanlarda ortalama 1,33 (+/-0,13); nontümöral alanlarda

ortalama 1,72 (+/-0,14) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, nontümöral alanlardaki SP-A ve SP-D immünohistokimyasal boyanma şiddetleri tümöral alanlardakinden biraz daha yüksek tespit edilse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Zhang ve arkadaşları (21), farelerle yaptıkları bir çalışmada akciğer adenokarsinomlarında SP-D ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Zhang ve arkadaşları bu çalışmalarında akciğer adenokarsinomlarında SP-D eksprese edildiğinin yanı sıra SP-D ekspresyonunun tümör hacmi ile de ilişkili olduğunu izlemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar olguların serum SP-D düzeylerini de incelemişler ve akciğer adenokarsinomu olgularında serum SP-D düzeylerinde de artış tespit etmişlerdir. Zhang ve arkadaşları bu çalışmalarında akciğer adenokarsinomu olgularında serum SP-D düzeylerinde artış tespit etmelerine karşın akciğerin inflamatuvar lezyonlarında da serum SP-D düzeylerinde artış izlendiğinden bu durumun akciğer tümörlerine spesifik olmadığını belirtmişlerdir.

Jiang ve arkadaşları (22), küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör dokusu ve tümöre komşu normal görünen bronşiyal dokuda SP-A gen delesyonu izlemiş ve bu delesyonun hastalığın beş yıllık yaşam şansı ve relaps süreleri ile güçlü korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Jiang ve arkadaşları bu çalışmalarının sonunda, SP-A delesyonunun, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularında kötü prognozu gösteren faydalı bir biyomarker olabileceğini ve adjuvan tedaviye yarar sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda PCa alanlarında olguların %80'inde SP-A ile boyanma tespit edildi ve bu boyanmanın şiddeti ortalama +1.2 olarak değerlendirildi. SP-D ile ise olguların %81'inde, ortalama +1.33 şiddetinde boyanma izlendi. Bu bulgular bize prostatın glandüler epitelyal hücreleri yanı sıra prostat adenokarsinomlarında da SP-A ve SP-D eksprese edildiğini göstermektedir. Sürfaktan proteinleri nontümöral prostat dokusunda da eksprese edildiğinden, ayrıca yangısal infiltrasyon alanlarında bu proteinlerin ekspresyonunda artış görüldüğünden, SP-A ve SP-D proteinlerinin PCa'na spesifik olduğundan söz edemeyiz. Bu nedenle sürfaktan proteinlerinin ekspresyonu bize prostat adenokarsinomunu nontümöral prostat dokusundan ayırmada yol gösterici olmayabilir. Yapılan bir çok çalışmada sürfaktan proteinleri prostat dışı dokularda ve prostat dışı tümörlerde de izlendiğinden SP-A ve SP-D ekspresyonu prostat tümörlerini prostat dışı tümörlerden ayırmada da yararlı

olmayabilir. Ancak prostat adenokarsinomlarında SP-A ve SP-D proteinlerinin eksprese edilmesi bu tümörlerin fizyopatolojisini anlamada katkı sağlayabilir ve bu tümörlerin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, mevcut tedavi seçeneklerine cevabın öngörülmesinde katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda prostat adenokarsinomu için iyi bilinen prognostik faktörlerden olan Gleason Skoru ve tümör volümünü de değerlendirdik ve bu prognostik faktörler ile PCa alanlarındaki SP-A ve SP-D ekspresyonunu karşılaştırdık.

Vakalarımızda Gleason Skoru ortalama 6,80 (+/-0,21) olarak tespit edildi. Gleason Skoru, bir olguda 3, bir olguda 5, on üç olguda 6, on üç olguda 7, üç olguda 8, üç olguda 9 ve bir olguda 10 olarak değerlendirildi. Olguların Gleason skoru arttıkça tümöral alanlarda SP-A ve SP-D ile boyanma şiddetinin azaldığı tespit edildi. Gleason skoru 7'den yüksek olan olguların hiçbirinde +1'den daha şiddetli boyanma izlenmedi. Bu olgularda ya boyanma izlenmedi ya da +1 şiddetinde boyanma izlendi. +2 ve +3 şiddetinde boyanma izlenen vakaların tamamında Gleason skoru 6 veya 6'dan küçük idi. Olguların Gleason Skoru arttıkça tümörlü alanlarda SP-A ve SP-D boyanma şiddetinin azalması istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).

Olguların tümör hacimleri ortalama %8,07 (+/-1,68) cc olarak belirlendi. Olgularda en düşük tümör hacmi 1 cc, en yüksek tümör hacmi 49,34 cc bulundu. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak olguların Gleason Skoru ve tümör volümleri arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edildi. bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Olgularda Gleason skoru arttıkça tümör hacmi de artmakta idi. Olguların tümör hacmi arttıkça hem SP-A hem de SP-D boyanma şiddetinde azalma tespit edildi. Olguların tümör hacmi arttıkça SP-A boyanma şiddetinin azalması istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); tümör hacmi arttıkça SP-D boyanma şiddetinin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Olguların yaşları, 51 ile 79 arasında değişmektedir. Tüm hastaların yaş ortalaması 68,34'dir. Olguların yaşları arttıkça, tümöral alanlarda SP-A ve SP-D boyanma şiddeti azalmaktadır. Yaş ve SP-A arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); yaş ve SP-D arasındaki ters ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Olguların yaşları, Gleason skoru ve tümör volümü arttıkça SP-A ve SP-D ekspresyonunun azaldığı tespit edildi.

Yüksek yaş ile prostat adenokarsinomu arasındaki ilişki günümüzde iyi bilinmektedir. Her ne kadar bazıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yaş, Gleason skoru ve tümör volümü arttıkça SP-A ve SP-D immünreaktivitesinin azalmış olarak tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmaması Gleason skoru ve tümör volümü yüksek olan olguların sayılarının az olması olabilir. Daha geniş serilerle yapılacak olan çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı bilgilere ulaşmamızı sağlayabilir.

Gleason skoru, PCa'nda kötü prognozla ilişkisi iyi bilinen bağımsız prognostik faktördür. Tümör hacmi arttıkça prognozun kötüleştiği de iyi bilinmektedir. PCa'nda kötü prognostik faktörler olan Gleason skoru ve tümör hacmi arttıkça SP-A ve SP-D boyanma şiddetinin azalması; SP-A ve SP-D ekspresyonunun azalmasının PCa olgularında kötü prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Prostat dokusunda asiner epiteliyal hücrelerde ve az oranda bazal hücrelerde SP-A ve SP-D ekspresyonu vardır.
2. Nontümöral prostat dokusunda yangı alanlarında SP-A ve SP-D ekspresyonu artmaktadır.
3. Nontümöral prostat dokusunda, yangı alanlarındaki SP-A ve SP-D ekspresyonu artışı, SP-A ve SP-D'nin prostat immünitesi ile ilişkili olduğu görüşlerini desteklemektedir.
4. Prostat adenokarsinomlarında SP-A ve SP-D ekspresyonu vardır.
5. Gleason Skoru, tümör hacmi ve yaş arttıkça prostat adenokarsinomlarında SP-A ve SP-D ekspresyonu azalmaktadır.
6. Prostat adenokarsinomlarında SP-A ve SP-D ekspresyonundaki azalma kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

7. ÖZET

Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık izlenen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. PCa’unda insidans, yaşla birlikte belirgin bir artış gösterir (2, 18, 83). PCa, başta ortalama yaşam süresi uzun olan ülkelerde olmak üzere önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların tedavi prokollerini belirleme, prognozunu öngörme ve takibini sağlamaya yönelik parametrelerin bir kısmı bugün iyi bilinmekte iken halen bu konuda pek çok çalışma devam etmektedir.

Süfraktan proteinleri ilk olarak akciğerde gösterilmiş ve uzun yıllar akciğere spesifik oldukları düşünülmüştür (57, 65-68). Günümüzde yapılan birçok çalışma ile SP’lerinin, eklem sinovyal sıvısı, mide ve barsak mukozası, periton, plevra, karaciğer, böbrek, pankreas ve üriner kanalda, erkek ve kadın genital sisteminde varlıkları gösterilmiştir (57, 66, 68-71).

Bu çalışmada prostat dokusu ve prostat adenokarsinomlarındaki SP-A ve SP-D ekspresyonu yanı sıra PCa’larındaki SP-A ve SP-D ekspresyonunun PCa’ları için önemli prognostik faktörler olan Gleason skoru ve tümör volümü ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmada, prostat adenokarsinomu tanısı almış 35 radikal prostatektomi materyali incelenmiştir. Olgularda Gleason skoru ve tümör volümü belirlenmiş, tümörlü ve tümörsüz alanlar içeren kesitlere immünohistokimyasal yöntemle SP-A ve SP-D uygulanmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde; hem nontümöral prostat dokusunda hem de prostatik adenokarsinom alanlarında SP-A ve SP-D ekspresyonu izlenmiştir.. Prostat adenokarsinomu olgularında Gleason Skoru, tümör hacmi ve yaş arttıkça SP-A Nontümöral prostat dokusunda yangı alanlarında SP-A ve SP-D ekspresyonu artmaktadır. Bu bulgu SP-A ve SP-D’nin prostat immünitesi ile ilişkili olduğu görüşlerini desteklemektedir ve SP-D ekspresyonu azalmaktadır. Buradan yola çıkarak prostat adenokarsinomlarında SP-A ve SP-D ekspresyonunda azalma kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Prostat adenokarsinomu, süfraktan protein-A, süfraktan protein-D, Gleason skoru, tümör hacmi

8. ABSTRACT

Researching the Correlation Between Surfactant Protein-A and Surfactant Protein-D Expression and Tumor Volume and Gleason Score in Prostatic Adenocarcinoma Cases

Prostatic adenocarcinoma is the most common cancer in males. After lung cancer, it is the second most common causes of deaths by cancer. Incidence of PCa increases prominently by age. It is an important health care problem especially in countries with long life time. Although advanced therapy and follow-up modalities and long survival rates, there are still many studies on-going about PCa.

Surfactant proteins were first determined in lung tissue and thought to be lung-specific for many years. As a result of studies performed up to date, SPs were also shown in joint synovial fluid, gastric and colonic mucosa, periton, pleura, liver, kidney, pancreas, urinary and male-female genital tract.

In this study, we searched about SP-A and SP-D expression in prostatic tissue and prostatic cancer tissue and also its correlation with Gleason score and tumor volume.

In this study, 35 radical prostatectomy materials were evaluated; tumor volume and Gleason scores were detected and SP-A and SP-D were applied immunohistochemically on tumoral and non-tumoral prostatic tissue.

As the results were evaluated; SP-A and SP-D expressions were both seen in tumoral and non-tumoral tissue. In non-tumoral tissue, increased SP-A and SP-D expression was detected in inflammatory regions. This finding supports the relationship between SP-A and SP-D and prostatic immunity. In PCa, increased Gleason score, tumor volume and age correlates with decreased SP-A and SP-D expression. As a result of these findings, reduction in SP-A and SP-D expression can be assessed as a poor prognostic factor.

Key words: Prostatic adenocarcinoma, surfactant protein-A, surfactant protein-D, Gleason score, tumor volume

9. KAYNAKLAR

1. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition, 1023-1058, Elsevier Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2005.
2. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü; Yrd. Doç.Dr. Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri 1999; 410-33.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46(1): 5-27.
4. Rosai J. Male Reproductive system. In Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. 1361-1411, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, Mosby, 2004.
5. Prostate Cancer. Waltham Mas. Decision Resourees 1993.
6. Gögüs O. Prostat tümörleri, "Temel Üroloji". Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N (editörler). Güneş Kitabevi 1998; 647-829.
7. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci 2006; 11: 1388-413.
8. Prostate Cancer: Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK, Mosby, Second Edition 2001.
9. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesternhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Chapter 3, tumours of the prostate, IARC 2004; 186-92.
10. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. Cancer 2007; 109(1): 13-24.
11. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. J Urol 2005; 174(6): 2181-5.
12. Fujikawa K, Sasaki M, Arai Y, Yamabe H, Ogawa O, Yoshida O. Prognostic criteria in patients with prostate cancer: Gleason score versus volume-weighted mean nuclear volume. Clin Cancer Res 1997; 3(4): 613-8.

13. McGowan DG. The effect of transurethral resection on prognosis in carcinoma of the prostate: real or imaginary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(5): 1057-64.
14. Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, Whitmore WF Jr. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* 1985; 25(3): 223-7.
15. Bourbon JR, Chailley-Heu B. Surfactant Proteins in the Digestive Tract, Mesentery and Other Organs: Evolutionary Significance. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 129: 151-61.
16. Hobo, S, Ogasawara Y, Kuroki Y, Akino T, Yoshihara T. Purification and Biochemical Characterization of Pulmonary Surfactant Protein A of Horses. *Am J Vet Res* 1999; 60: 169-73.
17. Lu J, Willis AC, Reid KB. Purification, characterization and cDNA cloning of human lung surfactant protein D. *Biochem J* 1992; 284: 795-802.
18. Haagsman HP, Diemel RV. Surfactant-associated Proteins: Functions and Structural Variations 2001; 129: 91-108.
19. Leth-Larsen R, Flaridon C, Nielsen O, Holmskov U. Surfactant Protein D in the Female Genital Tract. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 149-54.
20. Schwarz IM, Hills BA. Synovial Surfactant: Lamellar Bodies in Type B Synoviocytes and Proteolipid in Synovial fluid and Articular lining. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 821-7.
21. Zhang F, Pao W, Umphress SM, Jakowlew SB, Meyer AM, Dwyer-Nield LD, et al. Serum Levels of Surfactant Protein D Are Increased in Mice with Lung Tumors: *Cancer Research* 2003; 63: 5889–94.
22. Jiang F, Caraway NP, Bekele BN, Zhang HZ, Khanna A, Wang H, et al. Surfactant Protein A Gene Deletion and Prognostics for Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5417-24.
23. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 3. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2001; 334-6.
24. Kuran O. *Ürogenital Sistem*, 5. Bölüm: Sistematik Anatomi, Filiz Kitabevi, İstanbul 1983:521-3.
25. Mills SE. Prostate: In *Histology for pathologists*: 3th edition: Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer Business 2007, Philadelphia; 923-41.
26. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 619-33.

27. Lang SH, Stark M, Collins A, Paul AB, Stower MJ, Maitland NJ. Experimental Prostate Epithelial Morphogenesis in Response to Stroma and Three-Dimensional Matrigel. *Culture, Cell Growth&Differentiation* 2001; 12(59): 631-40.
28. McNeal JE, Bostwick DG. *Anatomy of the prostate: Implification for disease: Pathology of the prostate*, Bostwick DG 1990, Churchill Livingstone, New York; 1.
29. Aumuller G, Leonhardt M, Renneberg H, von Rahden B, Bjartell A, Abrahamsson PA. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *Prostate* 2001; 46: 108-15.
30. Winkelstein W Jr, Ernster R. Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). *Prostate Cancer*. Littleton, Massachussets, PGS Publishing 1979; 1-17.
31. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr. Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri 1999; 410-33.
32. Pienta KJ. Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma the Prostate, in Campbell's Urology.eds.Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 3(80): 2489-95.
33. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150(3): 797-802.
34. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-47.
35. Stamey TA, Mc Neal JE. Adenocarcinoma of the Prostate. In: Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (Eds). 6th Ed. WB Saunders Co 1992; 1159-221.
36. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective, *Hum Pathol* 1992; 23: 273-9.
37. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, et al. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1999; 8: 25–34.

38. Leitzmann F, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clinical Nutrition* 2004; 80: 204–16.
39. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Burch JD, Ghadirian P. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. *Int J Cancer* 1998; 78: 707-11.
40. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekblom A, Holmberg L, et al. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 419-25.
41. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasingle C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *Prostate* 1990; 17: 189-206.
42. Alavanja MC, Samanic C, Desomeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 800-14.
43. Delzell E Louik C, Lewis J, Monson RR. Mortality and cancer morbidity among rubber workers in the rubber tire industry. *Am J Ind Med* 1981; 2: 209-16.
44. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate* 1983; 4: 333-44.
45. Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ, Monson RR, Hallock MF, Smith TJ. Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. II. Risks associated with specific fluid types. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 351-60.
46. van der Gulden JW. Metal workers and repairmen at risk for prostate cancer: a review. *Prostate* 1997; 30: 107-16.
47. Graham S, Haughey B, Mashall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 687-92.
48. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, JacksonAG, Jones GW, et al. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 1985; 6: 7-17.
49. Metlin C, Selenskias S, Natarajan N, Huben R. Beta-caroten and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989; 64: 605-12.

50. Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, Okada K, Yamabe H, Schroeder FH. Dietary beta-carotene and cancer of the prostate: a case-control study. *Cancer* 1989; 64: 605-12.
51. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 85-94.
52. Mostofi FK, Davis CJ, Kissane JM. Male reproductive system and prostate. In Kissane JM, ed, *Anderson's Pathology*, 9 th edition. The CV Mosby 1990.
53. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostatespecific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 8; 317(15): 909-16.
54. Vesey SG, Goble NM, Stower MJ, Hammonds JC, Smith PJ. The effects of transurethral prostatectomy on serum prostate specific antigen. *Br J Urol* 1988; 62(4): 347-51.
55. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, MS, McLeod DG, Moul JW. Age specific reference ranges for prostate specific antigen in black men. *N Eng J Med* 1996; 335: 304-10.
56. Ro JY, Amin MB, Sahin AA, Ayala AG. Tumors and Tumorous Conditions of Male Genital Tract. Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of Tumors*, 2nd ed, Churchill Livingstone 2000; 756-9.
57. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevead LL. Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer-Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 57-9.
58. American Joint Committee on Cancer: *Cancer Staging Handbook*, 6th ed, Springer 2002: 337.
59. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlle R, Gardner TA. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancerprogression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2911-7.
60. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17(3): 292-306.

61. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group), Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1122-6.
62. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer, Advances in Anatomic Pathology 2002; 9 (2): 115-28.
63. Nassif AE, Tambara Filho R, Paula RX, Taguchi WS, Pozzobon HJ. Epidemiological profile and prognostic factors in clinically localized prostate adenocarcinoma submitted to surgical treatment: Rev Col Bras Cir 2009; 36(4): 327-31.
64. Fujikawa K, Aoyama T, Sasaki M. Prognostic factor in patients with prostate cancer: Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1995; 86(12): 1745-50.
65. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH: Stenberger's diagnostic surgical pathology. Volume 2. Fifth ed. 2083 2132. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Baltimore. New York. London. Buenos Aires. Hong Kong. Sydney. Tokyo 2010.
66. Matsuno F, Haruta Y, Kondo M, Tsai H, Barcos M. Induction of lasting complete regression of preformed distinct solid tumors by targeting the tumor vasculature using two new anti-endoglin monoclonal antibodies. Clin Can Res 1999; 5: 371-82.
67. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. J Urol 1988; 139(6): 1235-41.
68. Glasser SW, Korfhagen TR, Weaver T, Pilot-Matias T, Fox JL, and Whitsett JA. cDNA and deduced amino acid sequence of human pulmonary surfactant-associated proteolipid SPL(Phe). Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 4007-11.
69. King RJ, Klass DJ, Gikas EG, and Clements JA. Isolation of apoproteins from canine surface active material. Am J Physiol 1973; 224: 788-95.
70. Warr RG, Hawgood S, Buckley DI, Crisp TM, Schilling J, Benson BJ, et al. Low molecular weight human pulmonary surfactant protein (SP5): isolation, characterization, and cDNA and amino acid sequences. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7915-9.

71. Wang JY, Kishore U, Lim BL, Strong P, Reid KB. Interaction of human lung surfactant proteins A and D with mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 367-73.
72. Floros J, Steinbrink R, Jacobs K, Phelps D, Kriz R, Recny M, et al. Isolation and characterization of cDNA clones for the 35-kDa pulmonary surfactant-associated protein. *J Biol Chem* 1986; 261: 9029-33.
73. Sueishi K, and Benson BJ. Isolation of a major apolipoprotein of canine and murine pulmonary surfactant. Biochemical and immunochemical characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1981; 665: 442-53.
74. White RT, Damm D, Miller J, Spratt K, Schilling J, Hawgood S, et al. Isolation and characterization of the human pulmonary surfactant apoprotein gene. *Nature* 1985; 317: 361-3.
75. Chailley-Heu B, Rubio S, Rougier JP, Ducroc R, Barlier-Mur AM, Ronco P, et al. Expression of hydrophilic surfactant proteins by mesentery cells in rat and man. *Biochem J* 1997; 328: 251-6.
76. Akino T. Biochemical and Clinical Aspects of Pulmonary Surfactant Proteins 1992; 1: 5-14.
77. Hobo S, Ogasawara Y, Kuroki Y, Akino T, Yoshihara, T. Purification and Biochemical Characterization of Equine Pulmonary Surfactant Protein D. *Am J Vet Res* 1999; 60: 368-72.
78. Kankavi O, Roberts MS. Detection of Surfactant Protein A (SP-A) and Surfactant Protein D (SP-D) in Equine Synovial Fluid With Immunoblotting. *Can J Vet Res* 2004; 68: 146-9.
79. Kankavi O. Immunodetection of Surfactant Proteins in Human Organ of Corti, Eustachian Tube and Kidney. *Acta Biochim Pol* 2003; 50: 1057-64.
80. MacNeill C, Umstead TM, Phelps DS, Lin Z, Floros J, Shearer DA, et al. Surfactant protein A, an innate immune factor, is expressed in the vaginal mucosa and is present in vaginal lavage fluid. *Immunology* 2004; 111(1): 91-9.
81. Akman A, Kankavi O, Çiftçioglu MA, Alpsoy E. Surfactant proteins in Xammatory skin diseases, controlled Study, *Arch Dermatol Res* DOI 10.1007/s00403-008-0846-1.
82. Orhan Kankavi. Surfactant proteins in epithelial tissues emphasising skin. Queensland Üniversitesi, Tıp Fakültesi Doktora Tezi, Australia 2001.

83. Roberts MS, Kankavi O, Mo Y-K, Kroon PN, Mellick GD, Saunders N, et al. Surfactant Proteins are present in Human Skin: A Novel Finding with Implications for their wider defensive/barrier function(s). 2007; 127: 381-6.
84. Oberley RE, Goss KL, Quintar AA, Maldonado CA, Snyder JM. Regulation of surfactant protein D in the rodent prostate, Reproductive Biology and Endocrinology 2007; 5: 42.
85. Oberley RE, Goss KL, Dahmouch L, Ault KA, Crouch EC, Snyder JM. A Role for Surfactant Protein D in Innate Immunity of the Human Prostate. The Prostate 2005; 65: 241-51.