

T1195

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

T1195/1-1

DÜŞÜK DERECE VE YÜKSEK DERECE
PROSTATİK İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİLERİN
SERUM TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYİNE
ETKİSİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF.DR.H.METİN SEVÜK

Dr. Ahmet S. Bilgen

UZMANLIK TEZİ
ANTALYA 1997

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-23
PROSTAT (ANATOMİ, HİSTOLOJİ, FİZYOLOJİ)	
BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ	
PROSTAT KANSERİ	
PROSTAT İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ	
PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24-25
BULGULAR.....	26-29
TARTIŞMA.....	30-33
SONUÇLAR.....	34-35
ÖZET	36-37
KAYNAKLAR.....	38-44

GİRİŞ ve AMAC

Son 20 yıl süresince, prostattaki premalign değişmelere olan ilgi progresif olarak artmıştır. İçi boş organların ve vücut yüzeylelerinin karsinomları için, premalign bir fazın histolojik tanımlaması en iyi şekilde yapılmaktadır. Prostat gibi solid organlarda ise, ardışık olarak yapılan kör biopsiler şüpheli bir lezyonun davranışını izlemek için böyle uygun ve güvenilebilir bir yaklaşımı asla sağlayamamaktadır (19).

Prostat adenokarsinomuyla birlikte bulunan proliferatif lezyonların iki genel kategorisi tanımlanmıştır. Bu kategorilerden bir tanesi "Atipik Adenomatöz Hiperplazi" ya da "Adenozis"; diğeri ise prostatik adenokarsinomların çoğuna biolojik bir prekürsör için en üstün aday olarak görülen "Dukt-asiner Displazi" ya da "Prostatik İntraepitelyal Neoplazi" (PİN)'dir. Prostattaki bu iki histopatolojik lezyonun premalign olduğu düşünülmektedir. Adenokarsinomu bulunmayan ve 50 yaş üzerindeki erkeklerin prostatlarının yaklaşık %40'ında, ve adenokarsinomlu erkeklerin prostatlarının %80'inde displazik odaklar bulunmaktadır (19,25).

McNeal ve Bostwick 1986 yılında, intraduktal displazinin, prostatik karsinomun muhtemelen bir direkt prekürsörü olduğunu bildirdiler. PİN deyimini 1987 yılında teklif edilmiştir. Daha sonra; 1989 yılında, bir uluslararası konferansta PİN deyiminin "İntraduktal Displazi", "Atipik Primer Hiperplazi" ve "Dukt-asiner Displazi" gibi literatürdeki sinonim deyimlerin yerini alması desteklendi. PİN, prostat glandının yaygın olarak bilinen bir premalign lezyonudur. Aynı uluslararası konferansta, daha önce üç

derece (PİN 1, PİN 2, PİN 3) ye ayrılmış bulunan PİN için; düşük derece (PİN1) ve yüksek derece (PİN 2 ve PİN 3) olmak üzere iki derece sistemi de kabul edilmiştir (24-26).

Mikroinvaziv karsinomun; PİN'den kaynaklanması temelinden yola çıkılarak, insanlarda bir prostatik karsinogenez modeli geliştirilmiştir (24,25). Prostat iğne biopsisi alınan; olgularda PİN saptanmasının %16.5 oranına ulaştığı ve prostat biopsilerinde yüksek derece PİN saptandığında, ardışık biopsilerde kanser ortaya çıkması oranlarının %51 ve %73 olduğu bildirilmektedir (55,56,57).

Prostat-spesifik antijen (PSA) 1979 yılında Wang ve arkadaşları tarafından; normal, benign ve malign prostat dokularında saptanmıştır. PSA; prostatik asit fosfataz (PAP) dan daha spesifik ve daha sensitiv bir belirleyicidir (17,30,33,41). PSA, kanser-spesifik olmayıp, primer olarak normal, benign ve kanseröz lümenal prostatik epitelyal hücreler tarafından meydana getirilmektedir (34,37).

Serum PSA düzeyinin, PİN tarafından etkilenip etkilenmediğine ilişkin çalışmalar incelendiğinde değişik görüşlerin ileri sürüldüğü görülmektedir. Bazı araştırmacılar, PİN'nin serum PSA düzeyinde yükselmelere yol açtığını bildirirken, diğerleri de aynı patolojinin serum PSA düzeyinde değişiklik yapmadığını savunmaktadır (43,50,51,53,54).

Çalışmamız, prostatik intraepitelyal neoplazinin serum total prostat spesifik antijen düzeyi üzerindeki etkisini saptamak amacıyla planlandı.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT (ANATOMİ, HİSTOLOJİ, FİZYOLOJİ)

Prostat, vezikula seminalis ve bulboüretal glandlar gibi aksesuar genital glandlardan olup mesanenin hemen altında yer alan bir organdır. Prostat iç genital organlardan ve erkekteki sekonder seks glandlarından. Kısmen glandüler, kısmen musküler bir yapıya sahip bulunmaktadır. Embriyonel hayatta Wolf kanalının alt ucunda meydana gelen çıkıntılardan orijin alır (1-5,9)

Erişkin erkekteki prostat, yaklaşık olarak bir kestane haciminde ve şekilindedir. Prostatın, yaklaşık olarak pramidal şekili; bir tabana ve bir apekse sahip olarak tanımlanır. Gland; bir posterior, bir anterior, ve iki inferolateral yüze sahiptir. Prostat glandı tabanında transvers olarak 3.5 cm., vertikal ve anteroposterior boyutlarında 2.5 cm. ölçülerindedir. Normal ağırlığı yaklaşık 18 gm. dır (6-8). Prostat, serttir ve elle dokunmaya karşı sadece hafif bir şekilde bükülebilir. Tabanı mesanenin tabanına, apeksi ise ürogenital diafragmaya sıkı bir şekilde yapışıktır. Prostat, ürogenital diafragmanın üstünde pubis simfizinin arkasında ve rektumun önünde bulunur (8,9). Ekstraperitoneal konnektif dokunun ara tabakası ile etrafı iyice sarılmıştır. Bu konnektif doku örtüsünün diseksiyonu ile ince prostatik kapsül dikkat çeker. Bu kapsül düz kastan zengin bir kapsüldür. Kapsülün ön kısmı arka ve yan kısımlara oranla daha gevşektir (8,9).

Prostatın substansı, içinden geçen üç lümenal yapı olan prostatik üretra ve ejakülatuar kanallar tarafından geçilir. Prostata, orta hatta ön cepheden geçerek yapılan bir insizyon, posterior üretraya ulaşır. Membranöz üretradan mesaneye kadar posterior üretranın tabanında kabarık bir çizgi halinde üretral krista uzanır. Üretral krista, mesane boyununda daha geniştir ve membranöz üretraya yaklaşırken giderek incelik, orta bölümünde verumontanum veya kollikulus seminalis olarak bilinen küçük bir tepeciğe doğru yükselir. Verumontanumun orta kısmında derin olmayan bir krista, utrikul veya vajina maskulina görünür. Verumontanumun her bir yanında ve biraz posteriorunda daha küçük iki açıklık; ejakülatuar kanalların orifisleridir. Üretral kristanın her bir yanındaki çöküntü prostatik sinüs olarak bilinir. Prostat ve üretral glandlara ait kanalcıklar, çok sayıdaki orifisler şeklinde bu sinüse açılırlar (8).

Yıllarca, anatomik olarak prostatın lobüler bir yapıya sahip olduğuna inanılmıştır. Genç erişkinlerde ayrı prostat lobları belirlenemez (7,10).

Lowsley (1930) prostat glandında altı lob tanımladı: Anterior, posterior, median, subservikal, sağ ve sol yan loblar. Bu lobüler terminolojinin sıkça yapılan bir yanlış yorumlaması, benign prostat hiperplazisinde ortaya çıkan löblara uygulanmıştır (8).

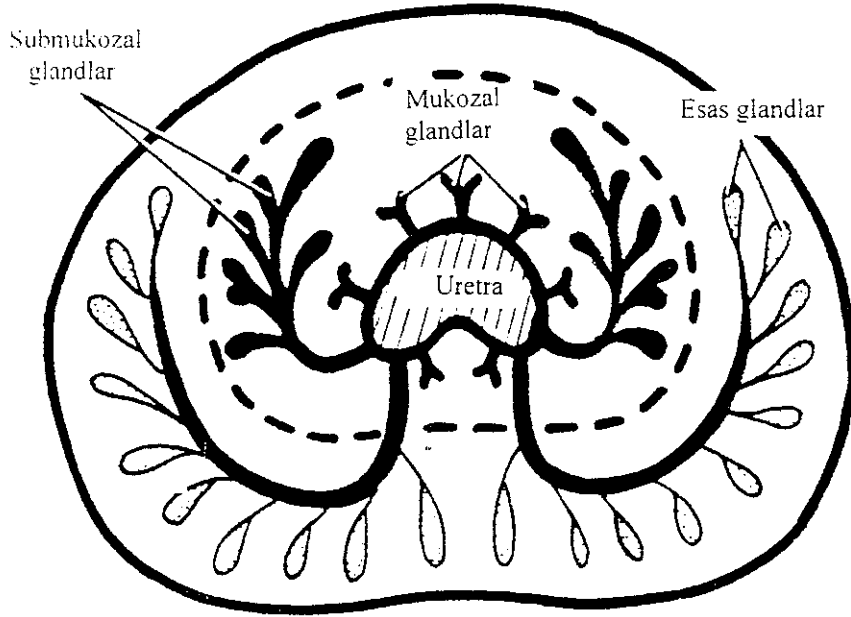
Prostat anatomisinde en yaygın olan görüş, prostatın dört glandüler bölgesini tanımlayan McNeal (1988) tarafından ileri sürülmüş olan görüştür. McNeal sagittal, koronal ve oblik kesitler kullanarak prostatı birbirinden farklı dört zona ayırdı. Her bir zon bu lobların tanımlanmasında primer bir anatomik dönüm noktası olarak alınabilen prostatik üretranın spesifik bir parçası ile temas yapar. McNeal, çalışmalar genç erişkinlerin prostatına

uygulanmadığı için ve dikkatlice seçilmiş birçok farklı planlarda organlardan geçen seri haldeki kesitlerin tersine yalnızca transvers kesitleri içerdiği için, daha önceki araştırmacıların hatalı sonuçlara ulaştıklarına inanmaktadır. McNeal, prostatın bir bölümü ile diğeri arasındaki farkları göstermek için konvansiyonel transvers kesitlerden başka planların gereğini vurgulamıştır (8,10).

Prostat ultrasonografisine olan ilgi artışı ile, McNeal tarafından yapılan çalışma yüksek bir öneme sahip olmuştur. McNeal tarafından yapılan tanımlamaya göre, üretra anahtar anatomik referans noktadır. Üretranın anterior veya ventralindeki doku primer olarak fibromusküler, oysa posterior ve dorsalde uzanan doku glandülerdir. Apeks ve mesane boyunu arasındaki üretra (prostatik üretra), aralarında 35° açı oluşturacak şekilde proksimal ve distal segmentlere ayrılır. Verumontanum üretranın distal segmenti içinde bulunur. Ejakülatuar kanallar ve glandüler prostatın iki majör bölgesindeki ekskretuar kanallar bu segmentte bulunmaktadır. Prostat, distal üretral segmentin uzun eksenini boyunca koronal olarak kesilirse ortaya çıkan düz doku diski; merkezinde verumontanumu içerecek ve glandüler prostatın %75'lik hacimini meydana getiren periferik zon ve %25'ini meydana getiren santral zon olmak üzere glandüler prostatın iki bölgesi görünecektir. Proksimal üretral segment iki ince glandüler bölge—tranzisyon zonu ve periferik zon—ve preprostatik sfinkter ile ilişkilidir. Retrograd ejakülasyonu önlediği düşünülen preprostatik sfinkter anterior fibromusküler stromanın lifleri ile ventral olarak sıkı bir şekilde birleşen üretranın dorsal yüzü etrafındaki düz kas halkalarından meydana gelmektedir. Glandüler prostatın %4-5'i olan tranzisyon zonu, benign prostatik hiperplazinin orijin alanı olan,

preprostatik sfinkterin hemen lateralindeki iki küçük glandüler doku bölgesinden meydana gelmektedir (7,8).

Prostat glandları üretra etrafında konsantrik alanlar şeklinde düzenlenmiş olan mukozal, submukozal ve esas glandlardır (2). Şekil 1'de prostatik glandların pozisyonu gösterilmektedir.



Şekil 1 : Prostatik glandların pozisyonunu açıklayan diagram.

(2 No'lu kaynaktan alınmıştır.)

Prostatik glandların epiteli genellikle basit kolumnar veya psödostratifiye yapıdadır. Basit kolumnar epitel esas glandlarda bulunurken, psödostratifiye epitel mukozal ve submukozal glandların karakteristiğidir. Bu hücreler aynı zamanda androjen bağımlıdır ve protein salgılayıcı hücrelerin karakteristiğini gösterir (2).

Prostatın primer fonksiyonları; erkek inseminasyonu ve fertilitasını kolaylaştırma ve destekleme, alt üriner sistemi bakteriyel enfeksiyonlara

karşı korumadır. Bazal prostat sıvısı çıkışı saatte 20-80 µl.dir. Ejakülasyon esnasında, 2000- kattan daha yüksek bir volüm artışı,ve spermatozoa, vezikula seminalis sıvısı, prostatik sıvı ile Cowper glandları ve üretrayı kaplayan glandlardan gelen sekresyonlardan oluşan 3.0-3.5 ml.lik semen yapımı vardır (11). Prostatın çeşitli sekretuar ürünlerinin fonksiyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Normal prostat fizyolojisi

Normal ejakulat volümü.....	: 3.0-3.5 ml.
Vezikula seminalisler.....	:%50
Prostat.....	: %15-30
Cowper glandları, üretral glandlar.....	: %5

Prostatik sıvının esas fonksiyonları

Sperme destek olma

Üreme

Antibakteriyel

Majör prostatik sekretuar ürünler

Çinko (Antibakteriyel faktör)

Sitrat (Sperm transportu)

Spermin (Koku, Hücre proliferasyonu)

Lipidler (Sperm yapımı)

PSA (Ejakülatın likefikasyonu)

(11 No.'lu kaynaktan alınmıştır.)

PAP, PSA ve prostatik spesifik inhibitin (beta inhibitin); prostat glandından sekrete edilen predominant proteinlerdir (11). Bu proteinler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Prostat glandından sekrete edilen predominant proteinler.

Protein	Molekül Ağırlığı (kDA)	İzoelektrik Nokta (pi)	Prostatik Sıvı (mg/ml)	Seminal Plazma (mg/ml)	Aktivite
Prostatik asit fosfataz (PAP)	102 -106 (dimer)	3 8 - 5 0	2 - 5	0 3 - 1 0	Fosfotirozil protein fosfataz
Prostat - Spesifik Antijen (PSA) Gamma - seminoprotein (Y - SM)	33 - 36	6 9	3	0 7	Kallikrein, serin proteaz, arginin esteraz
Prostat - spesifik protein (PSP-94) Beta-mikrosemino protein (β-MSP) Beta - inhibitin	10 7-16	-	-	0 6 - 0 9	Aynı zamanda mide antrumundaki epitelyal hücrelerde

(10 No'lu kaynaktan alınmıştır)

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat adenokarsinomu insan prostatını etkileyen iki majör neoplazm olup, BPH erkeklerdeki en yaygın benign tümördür. Benign prostat hiperplazisi veya hipertrofisi terimleri eşdeğer anlamda kullanılırsa da, histopatolojik değişiklikler gözönüne alındığında benign prostat hiperplazisi teriminin kullanılması daha uygun ve geçerlidir. Gerçek değişiklik hipertrofi değil, bir hiperplazi olduğundan dolayı "benign prostat hipertrofisi" terimi yanlış bir isimdir. Bunu daha iyi açıklayan bir deyim iyi huylu nodüler hiperplazidir (12-15).

Günümüzdeki bilimsel kanıtlar, BPH ve prostatik kanserin bağımsız antiteler olduğunu ileri sürülmektedir. Bunlar, aynı patolojik olayın birbirini izleyen bölümleri değildir. Orta ve ileri yaşlarda bilinmeyen nedenler posterior üretranın submukozal glandlarından kaynaklanan iyi huylu bir büyümeye sahne olmaktadır (13, 15, 16).

BPH'nin ilk değişiklikleri 35 yaş etrafında başlamakta ve periüretral glandların etrafında ortaya çıkan mikroskopik stromal nodüllerden oluşmaktadır. Bu küçük nodüllerin etrafında glandüler (asiner) hiperplazi başlar. Proses yılları alır ve matür hiperplastik glandlarda, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen nodüller bulunabilir. Bu nodüller baskın bir şekilde glandüler elemanlardan, fibromusküler elemanlardan (stroma) oluşabilir ya da mikst olabilir (13).

50 yaş üzerindeki erkeklerin %50'sinde, 60 - 70 yaş erkeklerin %65'inde, 80 yaş üzerindeki erkeklerin %75'inde hiperplazi meydana gelmektedir (16).

BPH, 50 yaş üzerindeki erkeklerde üriner sistem semptomlarının en sık nedeni olarak karşılaştığımız patolojidir. 30 yaştan sonra, BPH insidansı dramatik bir şekilde yükselir ve yeterince uzun yaşadıkları takdirde tüm erkeklerde BPH gelişir (11).

Hiperplazinin etyolojisinde bugün için geçerli olmamakla birlikte tarihsel önemi olan birkaç etyolojik varsayım da vardır. Bunlar neoplastik teori, arteriosklerotik teori, enfeksiyon teorisi, metabolik ve beslenmeye ilişkin teoridir (14).

PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri BPH'nden daha az bilinmeyen bir olgu değildir ve Birleşik Devletler'deki erkek popülasyonun sağlığında majör bir faktördür (17). Yaş, ırk, diet, ailesel insidans ve kimyasal kanserojenler predispozan faktörleri oluşturur. Erkeklerde en sık görülen kanserlendendir ve erkeklerdeki malign tümörlerin %10 'unu oluşturmaktadır(18,20,21). Amerikan Kanser Derneği'nce açıklanan 1990 değerlendirmeleri, prostat kanserinin erkeklerde yeni tanı konulan kanserlerin yaklaşık %20 (106.000 olgu)'sinden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Benzer şekilde, prostat karsinomu, bütün erkek kanser ölümlerinin %11 (30.000 ölüm)'inden muhtemelen sorumlu olacaktır. Prevalens (belli bir zamanda ortaya çıkan olguların sayısı) göz önüne alındığında, prostat kanseri erkeklerdeki en yaygın maligniteyi ortaya koymaktadır (17).

BPH'nin prostat kanseri ile ilişkisi tartışmalıdır. Çoğu araştırmacılar BPH ve prostat kanserinin birbirinden farklı evrimsel yollarla gelişen hastalık antiteleri olduğuna inanmaktadır (17). Prostattan kaynaklanan kanserlerin hemen hemen hepsi, dukt-asiner sekretuar epitelyumun adenokarsinomlarıdır. 1991 yılı için 101.000 akciğer kanserli yeni olgu ile karşılaştırıldığında, 122.000 yeni tanı konulan prostat kanseri olgusu tahmin edilmektedir. Birleşik Devletler'deki bütün ırklar arasında prostat adenokarsinomundan yaşla uyumlu olarak, 1983'ten 1984'e kadar

kanıtlanmış mortalite oranı 100.000 erkekte 22.7 ölüm ve insidans 100.000 erkekte 75.3 olgudur (19).

Prostat kanseri aynı zamanda bir yaşlanma hastalığıdır. Nadir olarak 40 yaşın altında ortaya çıkar (13).

Malign prostat tümörleri; Uluslararası Histolojik Klasifikasyon'dan adapte ederek klasik olarak 4 kategoriye ayrılabilir. Bu kategoriler; epitelyal karsinomlar, nonepitelyal kanserler, çeşitli malign primer tümörler ve prostata metastatik tümörlerdir (17).

Benign hipertrofinin tersine, prostat kanseri genellikle periferik prostatik glandlardan doğar (21, 22). Prostatın epitelyal hücrelerinden orijin alan kanserler, tüm prostatik malignitelerin %95'inden oldukça fazlasını meydana getirirler. Bu kanserler Young (1905) tarafından "posterior subcapsuler stratum" (posterior subkapsüler tabaka), Rich (1935) tarafından "outer margin" (dış marjin), Moore (1936) tarafından "posterior lobe" (posterior lob), Franks (1973) tarafından "outer zone" (dış zon) ve McNeal (1969) tarafından "peripheral zone" (periferik zon) olarak adlandırılan prostatın dış kısmından orijin alırlar (17).

Adenokarsinom, tüm prostat kanserlerinin %95'inden daha fazlasını meydana getirmektedir ve geri kalan kısmının %90'undan daha fazlası tranzisyonel hücreli karsinomlardır. Bu ikisi, skuamöz hücreli karsinomlarla birlikte, diferansiye olmamış karsinomların çoğunluğu ve muhtemelen karsinoid histolojik model; yaygın bir prekürsör hücre tipi—embriyojenik ürogenital sinüs epitelyumundan çıkarlar (19). Köken aldığı hücre tipinden çıkan prostat kanserlerinin klasifikasyonu Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3 : Köken aldığı hücre tipinden çıkan prostat kanserlerinin
klasifikasyonu.

I. Epitelyal a. Adenokarsinom b. Transizyonel hücreli karsinom c. Nöroendokrin karsinom
II. Stromal a. Rhabdomyosarkom b. Leiomyosarkom
III. Sekonder a. Mesaneden direkt invazyon b. Kolon adenokarsinomundan direkt invazyon c. Metastaz d. Lenfoma

(19 No.'lu kaynaktan alınmıştır.)

PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Premalign lezyonlar; uterus serviksi, endometrium, gastrointestinal trakt, ürotelyum ve respiratuar epitelyum dahil olmak üzere bazı insan dokularında tanımlanmıştır (23, 24).

Prostattaki iki histopatolojik lezyonun premalign olduğu ileri sürülmüştür: Daha önceden varolan duktuslar ve asinuslar içinde, şiddetli sitolojik değişikliklerle karakterize olan; prostatik intraepitelyal neoplazi veya dukt - asiner displazi, ve küçük glandların proliferasyonu ile birlikte olan ancak belirgin sitolojik atipi olmaksızın, yapısal değişikliklerle karakterize olan; atipik adenomatöz hiperplazi veya adenozis (19, 25).

McNeal ve Bostwick, intraduktal displazinin prostatik karsinomun muhtemelen bir direkt prekürsörü olduğunu ve prostat kanserlerinin çoğunluğunda önceden mevcut bulunan bir lezyon olabileceğini bildirmişlerdir (26).

PİN deyimini 1987'de teklif edildi ve "intraduktal displazi", "büyük asiner atipik hiperplazi", "atipik primer hiperplazi", "malign değişme ile birlikte olan hiperplazi", "belirgin atipi" , "dukt-asiner displazi veya duktal asiner displazi", "glandüler atipi", "sitolojik atipi", "sellüler atipi", "atipik hiperplazi", "atipik epitelyal hiperplazi", "intraglandüler displazi" dahil olmak üzere literatürde kullanılan diğer sinonim ifadelerin yerini alması için, 1989'da, uluslararası bir konferanstaki uzlaşma ile desteklendi (23-25).

PİN, prostatik duktus ve asinusları kaplayan normal lümenal hücre tabakasının displazi ve proliferasyonundan meydana gelir (23). Displastik odaklar, 50 yaş üzerindeki erkeklerde, adenokarsinomu bulunmayan prostatların yaklaşık %40'ında, adenokarsinomu bulunan erkeklerdeki prostatların %80'inde bulunur. Displazi; en sık olarak, çevresini saran normal glandlardan belirgin bir şekilde onu göze çarpan hale getiren, koyu bir şekilde boyanan kalınlaşmış epitelyumu bulunan keskin sınırlı küçük bir fokal lezyondur. Kanseri bulunmayan prostatlarda 4 mm.'den daha büyük odaklar yaygın değildir, ancak bu lezyonlar kanserli prostatlarda, özellikle invaziv tümörün hemen bitişiğinde bulunan dokuda sıklıkla görülmektedirler. Multifokalite yaygındır ve odaklar kanserli glandlarda daha çok sayıda olmaya eğilim göstermektedirler. Nükleusda büyüme, nükleus haciminde varyasyon, nükleer hiperkromazi, hücre haciminde eşitsizlik, hücre kalabalıklaşması, psödostratifikasyon ve sitoplazmik boyanmada değişimler displazide genellikle görülen değişikliklerdendir. Bu değişiklikler, aynı zamanda, prostatta çok yaygın olan, non-spesifik atipiler karışımının ara sıra ortaya çıkan özelliklerindendir (19, 24).

Intraduktal displazi üç derecede subkategorize edilmektedir. I. derece (hafif), irregüler fokal kalabalıklaşma ve çok tabakalı olma ile birlikte, artmış bulunan nükleus hacimi ile karakterizedir. 2. derece (orta); ara sıra küçük, göze çarpan nükleoluslar ve hiperkromatizm ile birlikte 1. dereceye benzer özelliklere sahiptir. 3. derece (şiddetli); intraduktal displazinin ayırdedici niteliği birçok, büyük, belirgin nükleolusların bulunmasıdır (27).

Bostwick ve Brawer, bazal hücre tabakası bozulmasının ve invaziv karsinomun yükselen PİN dereceleri ile güçlü beraberliğine bağlı olarak,

PİN'in prostatik karsinomun prekürsör bir lezyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir (28).

Yıllar sonra, McNeal ve Bostwick tarafından ileri sürülen kriterler, prostat içindeki histolojik olarak atipik lezyonları derecelemede kabul edilen metod olarak genelde benimsendi. PİN 1 hafif displazi ile, PİN 2 orta displazi ile, PİN 3 şiddetli displazi ile sinonimdir (27).

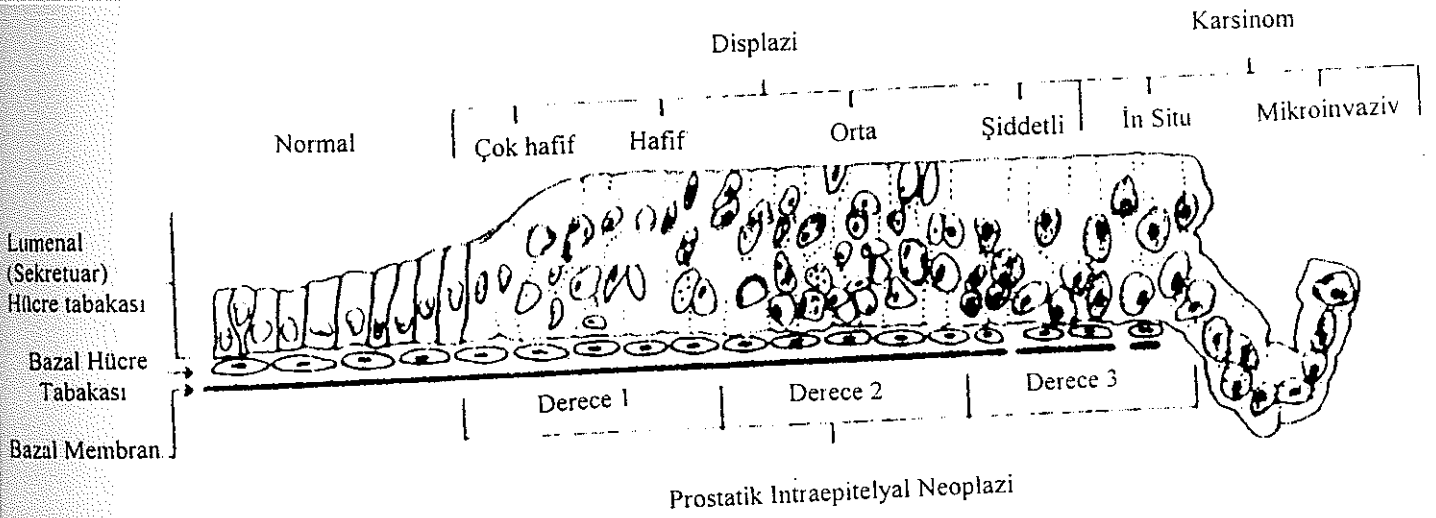
1989 yılındaki uluslararası konferansda, uzlaşma grubu aynı zamanda, önceki üç derece sisteminin yerini alması için "low grade" (düşük derece) ve high grade (yüksek derece) olmak üzere iki dereceye ayrılan PİN'yi, kabul etti: PİN 1, düşük derece; PİN 2 ve PİN 3, yüksek derece olarak kabul edilmektedir (25). Tablo 4'de PİN için dereceleme kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 4 : PİN dereceleme kriterleri

	YAPISAL (MORFOLOJİK) ÖZELLİKLER	SİTOLOJİK ÖZELLİKLER			BİRLİKTE BULUNAN ÖZELLİKLER	
		Nükleuslar	Kromatin	Nükleoluslar	Bazal Hücre Tabakası	Bazal Membran
PİN 1	Epidelyal hücre kalabalıklaşması, stratifikasyon ve irregüler aralıklı oluş	Büyümüş, hacimce belirgin değişme ile birlikte	Normal	Sık olmayan	İntakt	İntakt
PİN 2	PİN 1'e benzer; daha fazla hücre kalabalıklaşması ve stratifikasyon	Büyümüş, hacimce belirgin değişme ile birlikte	Artmış	Ara sıra büyük ve belirgin	İntakt	İntakt
PİN 3	PİN 2'ye benzer; arasıra lümenal köprüleşme	Belirgin büyümüş; hacimce belirgin değişme	Belirgin olarak artmış	Sık, büyük; invaziv karsinoma benzer	Biraz bozulma gösterebilir	Biraz bozulma gösterebilir

(28 No.'lu kaynaktan alınmıştır.)

PiN'nin premalign bir lezyon için kriterlerin çoğunluğunu yerine getirdiği gösterilmiştir; aslında mikroinvaziv karsinom, PiN'den doğmak suretiyle tanımlanmaktadır. Bu gözlem, bir insan prostatik karsinogenez modelinin oluşturulmasında yol göstermiştir (24). Şekil 2'de insan prostatik karsinogenezi diagramı görülmektedir.



Şekil 2 : İnsan prostatik karsinogenezini tanımlayan diagram
(28 No.'lu kaynaktan alınmıştır.)

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

Malign hastalığın varlığını ve kapsamını belirtecek olan bir serum belirleyicisi bulmak, onun zamanla olan progresyonunu ölçmek, ve tedavinin başarı ve başarısızlığını doğrulamak her organdaki kanseri araştırmanın önemli bir amacı olmuştur. Prostat kanseri serum asit fosfataz testleri ile bu şekilde biokimyasal bir değerlendirmenin mümkün olduğu ilk malignitedir. Diğer kanserler için önceleri pekçok biokimyasal testler geliştirilmiştir. Tiroglobulin hariç tutulursa, PSA ; bugün organ-spesifik olan tek tümör belirleyicisidir. Kanser-spesifik bir tümör belirleyicisi varoluncaya kadar PSA; prostat kanserinin tanı ve tedavisinde ürolog için en faydalı tümör belirleyicisi olmayı sürdürecektir(19, 31, 35).

Tümör belirleyicileri ortaya çıktıkları zaman kanser hastalarının tanısı, tedavisi ve gözlenmesi için faydalı araçlar olmaktadır. İdeal bir tümör belirleyicisi; yalnızca kanser hücreleri tarafından yapılmış olmalı, tümör volümü ile bağlantılı olmalı, kolay bir şekilde vücut dokularından ve sıvılarından geri alınabilir olmalı, uniform test etme ile doğru bir şekilde ölçülmüş olmalı, tümör ağırlığı küçük olduğunda ortaya konulabilir olmalı ve tedavinin çeşitli formları ile bağlantılı olmalıdır. Tüm bu kriterleri yerine getirecek olan tümör belirleyicileri mevcut olmamakla birlikte, pekçoğu klinik olarak faydalıdır. Günümüzde en yaygın kullanıma sahip olan tümör

belirleyicileri, ürolojik maligniteler için kullanılan tümör belirleyicileridir (29).

PSA ilk olarak, 1970'lerin başlarında, iki bağımsız laboratuvar (Hara ve arkadaşları, Li ve Beling) tarafından seminal plazmada keşfedildi (29). PSA'ye, Hara ve arkadaşları (1971) gamma seminoprotein; Li ve Beling (1973) semen E₁ antijen; Sensabaugh (1978) p30 adını vermişlerdir. Seksüel tecavüz kanıtının adli analizinde, PAP'dan daha iyi bir belirleyici arayan ve bir biyokimyacı olan Sensabaugh, bu müstesna proteini ilk olarak karakterize eden oldu (19).

1979 yılında, Wang ve meslektaşları tarafından, tavşan antiserumu kullanmak yoluyla; normal, benign hiperplastik ve malign prostatik dokularda bir prostatik doku-spesifik antijenin ortaya çıkarıldığı bildirildi (30).

PSA, emsalsiz bir enzimdir. Bir glikoprotein monomeri olup sadece prostat asinus ve duktuslarını kaplayan benign ve malign epitelyal hücreler tarafından yapılır. Kemotripsin benzeri ve tripsin benzeri aktiviteleri olan bir serine protease (serin proteaz) enzimidir. Ejakülât koagulumunu hidrolize eder, fonksiyonu belirgin bir şekilde erkek fertilesiyle ilişkindir ve muhtemelen bu nedenden dolayı evrim içinde ileri derecede korunmaktadır (19, 29,31).

Seminal koagulum; PSA tarafından, daha küçük moleküler ağırlıkta olan ve likefikasyonu kolaylaştıran çeşitli protein fragmanlarına ayrılan yüksek moleküler ağırlıklı bir strüktürel protein bulundurmaktadır. PSA seminal plazmada miligram miktarlarında bulunmaktadır. Seminal

plazmadaki ortalama PSA konsantrasyonu yaklaşık olarak 2 mg./ml.'dir (19,29).

237 Amino asit bulunduran tek zincirli bir glikoprotein; PSA'nın matür formunu meydana getirmektedir (32). PSA'nın moleküler kitlesi 30 000-34.000 Dalton'dur (33). PSA yaklaşık olarak %7-8 karbonhidrata sahiptir (32,34). Serum yarı ömürü 2-3 gündür (33).

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PSA yöntemleri; Pros-Check immün yöntemi, Tandem-R PSA yöntemi ve IMx PSA yöntemidir. Merkezlerin %90'ından fazlası Tandem-R PSA yöntemini kullanır. IMx yöntemi, Tandem-R yöntemine benzer düzeyleri sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir (örneğin her ikisi kalibrasyon için benzer standartları kullanır). Bu yüzden, günümüzde bu yöntemler eşdeğer olarak yorumlanmalıdır. Pros-Check yöntemi; Tandem-R ve IMx yöntemlerinin değerlerinin yaklaşık olarak 1.5 katı olması koşulu ile yorumlanmalıdır. Bununla birlikte her bir yöntem, PSA ölçmek için farklı bir dizayn (monoklonal ve poliklonal) kullanır ve serumlardaki farklı serbest ve bağlı PSA oranlarını ortaya çıkarabilir. (29,35).

PSA geni (hKLK3), insan doku kallikrein gen familyasının bir üyesidir (36). PSA'yı şifre eden gen insanlarda kromozom 19 üzerinde dizilmiştir ve yerleşmiştir (29,36). Orijinal olarak kallikreinler, vazoaktif peptidler (kininler)i kininojenden ayıran proteazlar olarak tanımlanırlar (36). PSA bütün pratik amaçlar için organ-spesifiktir (primer olarak lümenal prostatik epitelyal hücreler tarafından üretilir), ancak kanser- spesifik değildir. PSA; normal benign ve kanseröz prostatik epitelyal hücreler tarafından yapılır. PSA prostat kanserini ortaya çıkarmada ilerleme sağlarken, PSA'nın

spesifitesi ve sensitivitesi onu prostat kanseri için mükemmel bir tarama testi yapmak için henüz yeterli değildir (37).

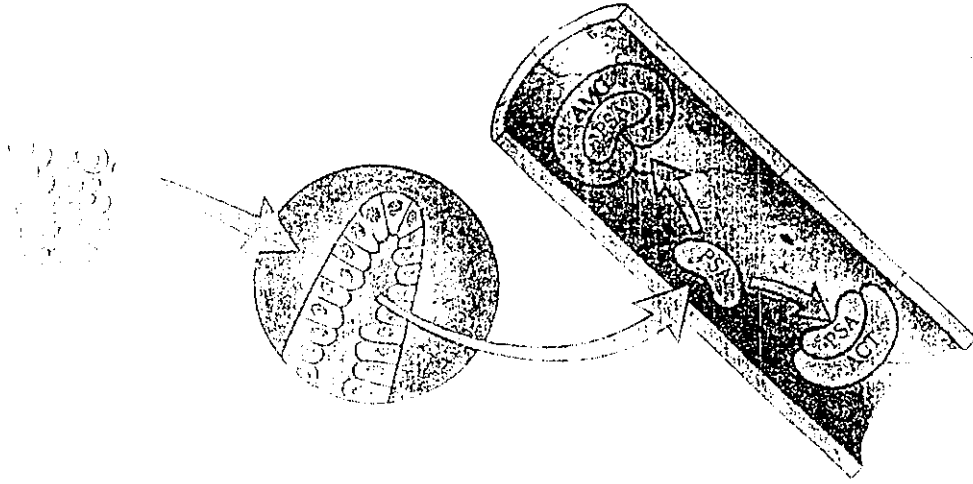
PSA; yalnız erkeklerde prostatın kolumnar epitelyal hücrelerinden ve periüretral glandlardan üretilmektedir. Gerçekte; normal prostat epitelyal hücreleri ve benign prostatik doku; malign prostat dokusundan daha çok PSA proteinini üretir (36). Prostatın kolumnar glandüler epitelyumu (seminal sıvıdaki prostat-türemeli en bol proteinlerden birisi olan PSA'yi meydana getirerek) yüksek konsantrasyonlarda (0.5-5 mg/ml.) PSA sekrete eder. Normal olarak seminal plazmada bulunan 10^{-6} 'lık konsantrasyona karşılık gelen, 4 ng/ml.'nin altında olan serum PSA konsantrasyonlarını devam ettirmede; asinusların bazal membranı, asinusları kaplayan bazal hücreler ve stromal hücreler genellikle etkili bariyerler sağlarlar (38).

Seminal plazmadaki PSA'nın yaklaşık olarak %70'i katalitik olarak aktif tek zincir formunda bulunur; yaklaşık olarak %30'luk bir minör oranı iki zincir formundaki bir inaktif PSA meydana getiren internal bölünmeden dolayı enzimatik aktiviteden yoksundur. İlave olarak; protein C inhibitör ile, alfa -1-antikemotripsin (ACT) ile veya alfa-2-makroglobulin (AMG) ile bir kompleks formasyon sonucu olarak inaktive edilebilir (38). Şekil 3'te PSA'nın kan akımına geçişini ve ACT veya AMG'e ardışık bağlanmasını gösteren diagram görülmektedir.

Prostat Duktusu

Prostat Epitel
Hücreleri

Plazma



Şekil 3 : PSA'nın kan akımına geçişi, ve ACT veya AMG'e ardışık bağlanmasını gösteren diagram.

(38 No 'lu kaynaktan alınmıştır)

PSA'nın serumda farklı moleküler formlarda bulunmasının ortaya çıkarılması ve bu formların konsantrasyonunu doğru olarak ölçen yöntemlerin gelişmesi önemli klinik anlamlara sahiptir. Genellikle kullanıldığı üzere, PSA analizi; erken prostat kanserini saptamada, "kusursuz" bir tümör belirleyicisi olarak dikkate alınması için yeterli düzeyde sensitiviteden ve spesifiteden yoksundur. PSA'nın prostat kanseri için spesifik olmaması primer nedendir, yükselmiş bir serum PSA düzeyi her zaman prostat kanserini göstermez ve tersine olarak referans aralığının altındaki düzeyler kanser olmadığını göstermez (36).

Akut üriner retansiyon, bakteriyel prostatit, prostatik iskemi ya da infarkt, ve BPH; yükselmiş bir serum PSA konsantrasyonu ile birlikte bulunabilirler (36). Non-bakteriyel prostatit PSA düzeylerinde bir yükselmeye neden olmamaktadır (19). Prostat manipülasyonu (örneğin;

prostat muayenesi, sistoskopi, prostat biopsisi) PSA yükselmeleriyle sonuçlanabilir (19, 29).

Ejakülasyon serum PSA konsantrasyonunda (49-79 yaşlar arasındaki erkeklerde) 48 saate kadar bir süre için devam eden, belirgin bir artışa neden olmakta; bu değişiklik yaş ve bazal PSA ile bağlantılı görülmektedir. Genç erkeklerde ise, ejakülasyon serum PSA konsantrasyonunu etkilememektedir (39,40).

GEREC VE YÖNTEM

Çalışmamızın kapsamına Ekim 1993 - Ocak 1997 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda , prostatektomi ve prostat iğne biopsisi spesimenlerinin histopatoloji sonuçları BPH olarak saptanan 18, PIN olarak saptanan 73, prostat adenokarsinomu (organ sınırlı prostat kanseri) olarak saptanan 35 hasta olmak üzere toplam 126 hasta alındı.

Bu hastaların prostatektomi ve prostat iğne biopsisi öncesinde, hatalı ölçüm ile sonuçlanacak serum total PSA yükselmesine yol açan akut idrar retansiyonu, üriner enfeksiyon, üretral enstrümantasyon, prostat muayenesi gibi kondisyonlar olmaksızın alınan serum örneklerinde saptanmış olan serum total PSA düzeyleri ve patoloji sonuçları gruplandırıldı. Serum total PSA için normal sınır 4.0 ng./ml.'ydi.

Anormal rektal muayene bulgusu olan, transrektal ultrasonografi ile hipoekoik lezyon saptanan, 4 ng./ml.'dan daha yüksek serum total PSA değerleri saptanan olgulara uygulanan prostat iğne biopsisi spesimenlerine ve operasyon uygulanan olguların prostatektomi spesimenlerine ait patoloji raporlarında saptanan PIN'ler düşük derece (PIN 1) ve yüksek derece (PIN 2 ve PIN 3) olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmada; hücre yapısı, sitoloji, bazal hücre tabakası ve bazal membrandaki değişiklikler göz önüne alınarak McNeal, Bostwick ve Brawer tarafından ortaya konulan kriterler kabul edildi.

BPH olgularındaki serum total PSA düzeyleri ile; düşük derece ve yüksek derece olmak üzere iki ayrı grup halindeki PİN olgularının ve organ sınırlı prostat kanseri olgularının ortalama serum total PSA düzeyleri arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını araştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

126 olgunun 18'inin (%14.28) BPH; 30'unun (%23.80) düşük derece PİN; 43'ünün (%34.12) yüksek derece PİN; 35'inin (%27.77) organ sınırlı prostat kanseri olduğu saptandı.

Tanı olguların 92'sinde operasyon, 34'ünde prostat iğne biopsisi ile konuldu. Operasyon olguları; 12' sinde suprapubik transvezikal prostatektomi, 80'inde transtüretal rezeksiyon prostatektomi şeklindeydi.

Toplam 73 adet PİN olgusundaki düşük derece PİN oranı %41.09, yüksek derece PİN oranı %58.90 olarak bulundu. Prostat kanseri saptanan bütün olguların histopatolojisi prostat adenokarsinomuydu.

BPH grubundaki olguların yaş dağılımında; ortalama yaş \pm Standard Sapma (SD) 67.55 ± 7.55 yıl ve yaş aralığı 52-83 yıldı.

PİN grubunda; düşük derece PİN için ortalama yaş \pm SD 65.53 ± 6.68 yıl ve yaş aralığı 56 - 86 yıl; yüksek derece PİN için ortalama yaş \pm SD 69.25 ± 7.81 yıl ve yaş aralığı 53 - 84 yıl; prostat adenokarsinomu grubunda; ortalama yaş \pm SD 69.65 ± 7.95 yıl ve yaş aralığı 56-87 yıldı.

Tüm grupların yaş dağılımları ve aralıkları Tablo 5'de toplu olarak görülmektedir.

Tablo 5 : Tüm Grupların Yaş Dağılımları ve Aralıkları

Patoloji	Ortalaması \pm SD yıl	Yaş Aralığı (yıl)
Benign Prostat Hiperplazisi	67.55 \pm 7.55	52 - 83
Düşük Derece Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	65.53 \pm 6.68	56 - 86
Yüksek Derece Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	69.25 \pm 7.81	53 - 84
Prostat Adenokarsinomu (organ sınırlı)	69.65 \pm 7.95	56 - 87

Tablo 5'in incelenmesinden görüleceği üzere en düşük yaş ortalaması düşük derece PİN; en büyük yaş ortalaması ise adenokarsinom grubunda bulunmaktaydı.

Serum total PSA düzeylerinin gruplara göre dağılımında;

BPH grubu için; ortalama \pm SD, 3.41 \pm 3.61 ng./ml.ve serum total PSA aralığı 0.34 - 15.52 ng./ml;

Düşük derece PİN grubu için; ortalama \pm SD 5.09 \pm 3.91 ng./ml.ve serum total PSA aralığı 0.81 - 17.00 ng./ml. ;

Yüksek derece PİN grubu için; ortalama \pm SD 7.17 \pm 7.22 ng./ml. ve serum total PSA aralığı 0.66 - 39.50 ng./ml.;

Prostat adenokarsinomu grubu için; ortalama \pm SD 13.68 \pm 11.71 ng./ml. ve serum total PSA aralığı 1.81 - 45.14 ng./ml.'ydi.

Tüm grupların ortalama serum total PSA düzeylerinin ortalamaları ve aralıkları toplu olarak Tablo 6'da görülmektedir.

Ayrıca tüm PİN grubu (73 olgu) için ortalama \pm SD 6.31 ± 6.13 ng./ml.' ydi.

Tablo 6 : Tüm Grupların Ortalama Serum Total PSA Düzeyleri ve Aralıkları

Patoloji	Serum Total PSA	
	Ortalama \pm SD ng./ml.	PSA Aralığı (ng./ml.)
Benign Prostat Hiperplazisi	3.41 ± 3.61	0.34 - 15.52
Düşük Derece Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	5.09 ± 3.91	0.81 - 17.00
Yüksek Derece Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	7.17 ± 7.22	0.66 - 39.5
Prostat Adenokarsinomu (organ sınırlı)	13.68 ± 11.71	1.81 - 45.14

Tablo 6'da görüldüğü gibi en düşük PSA ortalaması BPH grubunda, en büyük PSA ortalaması ise prostat adenokarsinomu grubundaydı. Yine Tablo 6'da görüldüğü gibi PSA düzeyleri BPH'nden prostat adenokarsinomuna doğru artmaktaydı.

Tüm gruplardaki PSA düzeyleri arasında karşılaştırma yapıldığında; BPH grubu ile düşük derece PİN ve yüksek derece PİN grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). BPH grubu ile prostat adenokarsinomu grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Düşük derece PİN ve yüksek derece PİN grupları ile prostatik adenokarsinom grubu karşılaştırıldığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Oysa düşük derece ve yüksek derece PİN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Tablo 7'de serum total PSA düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları toplu olarak görülmektedir.

Tablo 7 : Tüm Grupların Serum Total PSA Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Karşılaştırılan Gruplar	p Değerleri
BPH ve Düşük Derece PİN	0.0431
BPH ve Yüksek Derece PİN	0.0044
Düşük Derece PİN ve Yüksek Derece PİN	0.2032
BPH ve Prostat Adenokarsinomu (organ sınırlı)	0.0000
Düşük Derece PİN ve Prostat Adenokarsinomu (organ sınırlı)	0.0002
Yüksek Derece PİN ve Prostat Adenokarsinomu (organ sınırlı)	0.0041

TARTIŞMA

PSA; prostat kanseri için spesifik olmayıp, ancak prostat kanseri için mevcut olan en üstün, PAP' dan daha spesifik ve daha sensitiv bir tümör belirleyicidir (17,33,41).

PSA; normal, benign hiperplazili ve kanserli olan lümenal prostatik epitelyumda bulunur ve bu epitelyumdan sekrete edilmektedir (10,17,42,43). Prostatik asinoslardaki bazal membran, asinusları kaplayan bazal hücreler ve stromal hücreler serum PSA düzeyini 4 ng./ml.'nin altında olarak sürdürmek için genellikle, etkin bariyerler sağlamaktadırlar (38). Serum PSA düzeyini BPH ve prostatik kanserden başka; akut üriner retansiyon, bakteriyel prostatit, prostat iskemisi veya infarktı, prostat biopsisi yükseltmektedir (19,35,36). Digital rektal muayene, transrektal ultrasonografi serum PSA düzeyi üzerinde minimal etkili olmaktadır ve PSA için serum örneklerinin digital rektal muayene ve transrektal ultrasonografi öncesinde alınması uygun olur (44,45).

PİN, invaziv karsinomun bir prekürsörü olarak kabul edilmektedir. PİN'nin önemi, prostat karsinomu ile kuvvetli beraberliğine dayanmaktadır (28,46). Çeşitli araştırmacılar tarafından BPH, PİN ve organ sınırlı prostat kanserinde serum total PSA düzeyindeki değişiklikler gözlenmiştir:

Brawer ve arkadaşları 1989 yılında yayınlanan, basit prostatektomi (transüretral rezeksiyon ya da açık prostatektomi) uygulanan 81 erkeği

kapsayan bir çalışmada patolojik tanısı BPH olan 26 erkekte serum total PSA düzeylerinin genellikle düşük olduğunu bildirdiler. Aynı çalışmada; lokalize, insidental karsinomlu hastaların %18'inde, ve PİN'li hastaların %26'sında PSA düzeylerinin yükseldiği de gösterildi. Aynı yazarlar, serum PSA düzeylerinin; PİN'li hastaların %52'sinde 3.9 ng./ml.'nin üstünde olduğunu, BPH'lı hastalarda ise 3.9 ng./ml.'nin üstünde olan PSA düzeyine sahip olma oranının sadece %3.8 olduğunu bildirdiler. Bu çalışmadaki insidental karsinomu olan erkekler (%18)'deki serum PSA düzeyleri artmış olup PSA aralığı 0.9 - 234.0 ng./ml.'ydi (47).

Partin ve arkadaşları 1990 yılında yayınladıkları bir çalışmada, histolojik olarak doğrulanan prostatik karsinomlu 350 erkeğin ve histolojik kanıt olarak yalnızca BPH bulunan 72 erkeğin PSA düzeylerini karşılaştırdılar. Bu çalışmada prostatik karsinomlu grup içindeki 185 organ sınırlı prostat karsinomlu erkeğin PSA düzeylerinin, BPH'li 72 erkeğin PSA düzeylerine istatistiksel olarak benzer olduğu gösterildi. Bu çalışmadaki organ sınırlı prostat kanserli grubun %58.4'ünde ve yalnızca BPH bulunan grubun %61'inde serum PSA düzeyleri normalden büyük veya normale eşitti (48).

Brawer ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları bir çalışmada; PSA'in, istatistiksel bir anlam kazanmamakla birlikte, PİN derecesi ve karsinom ile bağlantılı olduğu bildirildi (49).

1993 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, Ronnet ve arkadaşları radikal prostatektomi uygulanan 65 hastadan 46'sında PSA düzeylerini 2.5 ng./ml.'den küçük, 9'unda 2.5 - 4 ng./ml., ve 10'unda 4.0 - 10.0 ng./ml. olarak saptadılar. Ronnet ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları yüksek

derece PİN'nin, aslında ve kendiliğinden yüksek serum PSA düzeylerine yol açmadığına işaret etmekteydi (50).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda, prostatik karsinom ve PİN grupları, BPH'li grup ile karşılaştırıldıklarında, serum PSA düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ortaya çıktı.

1995 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, prostat iğne biopsilerinde PİN bulunan 36 erkeğin, 12' sinde düşük derece PİN; diğerlerinde yüksek derece PİN saptandı. Bu çalışmada ortalama serum PSA 6.7 ng./ml. olarak bulundu (51).

Bizim çalışmamızda düşük derece PİN grubundaki PSA ortalaması 5.09 ng./ml., yüksek derece PİN grubundaki PSA ortalaması ise 7.17 ng./ml. olarak saptandı. Tüm PİN grubunun serum PSA ortalaması ise 6.31 ng./ml. ydi.

1995 yılında; Humphrey ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, radikal prostatektomi öncesinde prostat iğne biopsisi uygulanmış olan 50 hastanın 45 (%90)'inde PSA ortalaması 6.5 ng./ml. olduğu bildirildi. Bu çalışmadaki tüm erkeklerde, prostat karsinomuna biopsi ile tanı konuldu ve hastaların PSA konsantrasyonu ortalaması 4 ng./ml. ile 10 ng./ml. arasında (aralık 1.1 - 24.2 ng./ml.) bulundu (52).

Bizim çalışmamızda ise prostat karsinomu grubundaki PSA ortalaması 13.68 ng./ml. (aralık 1.81 - 45.14 ng./ml.) olarak bulundu.

1996 yılında yayınlanan, prostat iğne biopsisi uygulanan, başlangıç biopsilerinde prostatik karsinomla birlikte bulunmayan PİN tanısı alan 93 hasta (45 düşük derece PİN ve 48 yüksek derece PİN) nın; düşük derece PİN'

li 35'indeki ve yüksek derece PİN' li 42' sindeki serum PSA düzeyleri normal sınırın üstündeydi (53).

Bizim çalışmamızda ise, düşük derece PİN' li 30 hastanın 13'ünde, ve yüksek derece PİN'li 43 hastanın 29'unda serum PSA düzeyleri normal sınırın üstünde olarak bulundu.

1996 yılında; Alexander ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, lokalize prostat kanserli 194 hasta değerlendirilmiş, ve PİN'nin serum PSA konsantrasyonu üzerine önemli bir şekilde katkıda bulunmadığı bildirilmiştir (54).

Bizim çalışmamızda, serum PSA düzeylerinin; BPH' nden organ sınırlı prostat kanserine doğru yükseldiğini, PİN' deki serum PSA düzeyinin BPH' nden istatistiksel olarak yüksek, kanserden ise istatistiksel olarak düşük olduğunu saptadık. Sonuç olarak, prekanseröz bir lezyon olan PİN' nin serum PSA düzeylerinde yükselmeye neden olduğu kanısına varıldı

SONUÇLAR

1- Çalışma kapsamına alınan PİN olgularının %41 (30 olgu)'inin düşük derece PİN, %59 (43 olgu)'unun yüksek derece PİN olduğu görüldü.

2- Prostat iğne biopsisi endikasyonu konularak yapılan biopsilerin spesimenlerinde PİN saptanması oranı %55.9, prostat adenokarsinomu saptanma oranı %44.1 olarak bulundu.

3- BPH grubundan, sırasıyla düşük derece PİN, yüksek derece PİN ve prostat adenokarsinomu gruplarına doğru, ortalama serum total PSA düzeyinin artış gösterdiği ortaya çıktı.

BPH ve düşük derece PİN gruplarında serum total PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Aynı şekilde yüksek derece PİN ve BPH'li olgulardaki ortalama serum total PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı.

4-Tüm olgular göz önüne alındığında serum total PSA düzeyi normal sınırın üstünde olan olguların sayısı 76 'ydı. Bu olguların; %17 (13 olgu)'sinde düşük derece PİN, %38 (29 olgu)'inde yüksek derece PİN, %39 (30 olgu)'unda prostat adenokarsinomu olduğu saptandı.

5- Yüksek derece PİN olgularının %67.4 (29 olgu)'ünde ve prostat adenokarsinomu olgularının %85.7 (30 olgu)'sinde serum total PSA düzeyleri normal sınırın üstündeydi.

6- Düşük ve yüksek derece PİN grupları ile prostat adenokarsinomu grubu arasında, ortalama serum total PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

ÖZET

Bu çalışma premalign bir lezyon olan PİN' nin serum total PSA düzeyi üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak amacıyla planlandı.

Çalışma kapsamına alınan 126 olguya ait prostatektomi ve prostat iğne biopsisi spesimenlerinin histopatoloji sonuçları ile operasyon ve biopsi öncesindeki serum total PSA düzeyleri kaydedildi

Anormal rektal muayene bulgusu ve transrektal ultrasonografi ile hipoeoik lezyon saptanan olgulardan ve 4 ng/ml.'nin üzerindeki PSA konsantrasyonuna sahip olan olgulardan prostat iğne biopsisi alındı. Olgular, biopsi ve prostatektomi spesimenlerinin patoloji sonuçlarına göre; BPH, düşük derece PİN, yüksek derece PİN ve prostat adenokarsinomu gruplarına ayrıldı. BPH grubunda 18, düşük derece PİN grubunda 30, yüksek derece PİN grubunda 43, prostat adenokarsinomu grubunda ise 35 olgu bulunmaktaydı.

Bu grupların ortalama serum total PSA düzeyleri arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı.

BPH'li grup ile, düşük derece PİN,yüksek derece PİN ve prostat adenokarsinomu grupları arasında ortalama serum PSA düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü.

Düşük derece PİN ve yüksek derece PİN grupları karşılaştırıldığında, ortalama serum total PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı dikkat çekmekteydi.

Ayrıca, düşük ve yüksek derece PİN grupları ile prostat adenokarsinomu grubunda ortalama serum total PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda; prekanseröz olduğu ileri sürülen PİN'li olgularda, serum total PSA'nin anlamlı düzeylerde yükseldiği gösterildi.

KAYNAKLAR

1. Tanagho EA, Anatomy of the Genitourinary Tract,1-16: Smith's General Urology, Thirteenth Edition, Appleton & Lange, Beirut, 1992.
2. Jungueira LJ, Carneiro J, Kelley RO: The Male Reproductive System, 422-438 : Basic Histology, Sixth Edition, Appleton & Lange, Connecticut, 1989.
3. Alken C-E, Sökeland J, Anatomi ve Fizyoloji, 9-26 : Üroloji,Çev. Vural Solok, 9. Bası, Sermet Matbaası, Kırklareli, 1983.
4. Bozkırlı İ, Ürogenital Sistem Anatomisi, 3-47 : Yeni Üroloji, Ankara Üniversitesi Basımevi , Ankara, 1987.
5. Gray H, The Urogenital System, 1265-1339: Gray's Anatomy, Twenty-ninth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
6. Tanagho EA, Anatomy of the Lower Urinary Tract, 40-69: Campbell's Urology, Vol.1, 6th. Edition , W.B.Saunders, Philadelphia, 1992.
7. Anafarta K,Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı, 1-21: Üroloji, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1990.
8. Redman JF, Anatomy of the 'Genitourinary System, 3-62: Adult and Pediatric Urology, Vol.1, Second Edition, Mosby-Year Book, St.Louis, 1992.
9. Odar İV, Ürogenital Sistem, 229-371: Anatomi, İkinci Cilt, 8.Baskı, Yeni Desen Tic. Ltd. Şti. Matbaası, Ankara, 1974

10. Coffey DS, The Molecular Biology, Endocrinology, and Physiology of the Prostate and Seminal Vesicles, 221-266 : Campbell's Urology, Vol.1, 6th. Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1992.
11. Sant GR, Long JP, Benign Prostatic Hyperplasia, 123-154 : Pathophysiologic Principles of Urology, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994.
12. Walsh PC, Benign Prostatic Hyperplasia, 1009-1027: Campbell's Urology, Vol.1, 6th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1992
13. Narayan P, Neoplasms of the Prostate Gland, 378-412 : Smith's General Urology, Thirteenth Edition, Appleton & Lange , Beirut, 1992.
14. Kendi S, Benign Prostat Hiperplazisi, 37-65 : Prostat ve Hastalıkları, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1980.
15. Alken C-E, Sökeland J, İyi ve Kötü Hüylü Tümörler, 219-270 : Üroloji, Çev. Vural Solok, 9. Bası, Sermet Matbaası, Kırklareli, 1983.
16. Yaman LZ, Benign Prostat Hiperplazisi, 319-330, Üroloji, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1990.
17. Kozlowski JM, Grayhack JT, Carcinoma of the Prostate, 1277-1393 : Adult and Pediatric Urology, Vol.2, Second Edition, Mosby-Year Book, St. Louis, 1992.
18. Bozkırlı İ, Ürogenital Sistem Tümörleri, 411-489, Yeni Üroloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1987.
19. Stamey TA, McNeal JE, Adenocarcinoma of the Prostate, 1159-1221: Campbell's Urology, Vol.2, 6th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1992.

20. Müftüoğlu YZ, Ürogenital Sistem Tümörleri, 331-404 : Üroloji, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1990.
21. Kendi S, Prostat Tümörleri, 66-96 : Prostat ve Hastalıkları, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1980.
22. Lloyd-Davies RW, Parkhouse H, Gow JG, Davies DR, Diseases of the Prostate, 217-240 : Color Atlas of Urology, Second Edition, Wolfe Publishing, London, 1994.
23. Brawer MK, Prostatic Intraepithelial Neoplasia : A Premalignant Lesion : Hum.Pathol, 23 (3) : 242-248, 1992.
24. Porter JR, Brawer MK, Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate-Specific Antigen, World J. Urology, 11 (4) : 196-200, 1993.
25. Bostwick DG, Amin MB, Prostate and Seminal Vesicles, 2197-2230: Anderson's Pathology, Vol.2, Tenth Edition, Mosby-Year Book, St.Louis, 1996.
26. McNeal JE, Bostwick DG, Intraductal Dysplasia : A Premalignant Lesion of the Prostate , Hum. Pathol. 17 (1) : 64-71, 1986.
27. Epstein JI, The Prostate and Seminal Vesicles, 1807-1853: Diagnostic Surgical Pathology, Vol.2, Second Edition, Raven Press, New York, 1994.
28. Bostwick DG, Brawer MK, Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer : Cancer, 59 (4) : 788-794, 1987.
29. Flechner SM, Basic Immunology, 209-238 : Pathophysiologic Principles of Urology, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994.
30. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM : Purification of a Human Prostate Specific Antigen : Invest. Urol. 17 (2) , 159-163, 1989.

31. Mahalati K, Şahin A, Prostat Spesifik Antijen : Üroloji Bülteni, 7 (2) 67-72. 1996.
32. Lilja H, Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen: World J. Urol. 11 (4) , 188-191, 1993.
33. Armbruster DA, Prostate-Specific Antigen : Biochemistry, Analytical Methods and Clinical Application : Clin. Chem. 39 (2) : 181-195, 1993.
34. Peehl DM, Prostate Specific Antigen Role and Function : Cancer Supplement 75(7) , 2021-2026, 1995.
35. Partin AW, Carter HB, Prostate-Specific Antigen : Use in Clinical Practice, 1-12 : Campbell's Urology , Update 10, Sixth Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1994.
36. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE, Molecular Forms of Prostate-Specific Antigen and the Human Kallikrein Gene Family : A New Era : Urology, 45 (5) , 729-744, 1995.
37. Partin AW, Oesterling JE, Prostate-Specific Antigen in Clinical Urological Practice: AUA Update Series, Vol. XIV, Lesson 1, 1-11, 1995.
38. Abrahamsson P-A, Lilja H, Improved Discrimination of Localized Prostate Cancer from BPH by Analysis of Different Forms of Serum PSA : Prospectives, 6 (4) , 1-4, 1997.
39. Tchetgen M-B, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE, Ejaculation Increases the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration : Urology, 47 (4) , 511-516, 1996.

40. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW, The Influence of Ejaculation on Serum Levels of Prostate Specific Antigen : *J. Urol.* 157 (1) , 209-211, 1997.
41. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha SF, Redwine E : Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate: *N. Eng. J. Med.* 317 (15) , 909-916, 1987.
42. Oesterling JE, Prostate Specific Antigen : A Critical Assesment of the Most Useful Tumor Marker for Adenocarcinoma of the Prostate : *J. Urol.* 145 (5) , 907-923, 1991.
43. Ellis WJ, Brawer MK, PSA in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Intraepithelial Neoplasia : *Urologic Clinics of North America* 20 (4) , 621-625, 1993.
44. Yuan JJJ, Coplen EC, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ, Effects of Rectal Examination, Prostatic Massage, Ultrasonography and Needle Biopsy on Serum Prostate Specific Antigen Levels : *J. Urol.* 147 (3), Pt. 2 of 2 , 810-814, 1992.
45. Klomp MLF, Hendriks AJM, Keyzer JJ, The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA) : *Br. J. Urol.* 73 (1) , 71-74, 1994.
46. Bostwick DG, High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia : *Cancer Supplement*, 75 (7) , 1823-1836, 1995.
47. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schiffman R, Gaines JA, Serum Prostate-Specific Antigen and Prostate Pathology in Men Having Simple Prostatectomy : *Am. J. Clin. Pathol.* 92 (6) , 760-764, 1989.

48. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC, Prostate Specific Antigen in the Staging of Localized Prostate Cancer : Influence of Tumor Differentiation, Tumor Volume and Benign Hyperplasia , J. Urol. 143 (4) , 747-752, 1990.
49. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg DE, Nagle RB, Lange PH, Significance of Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Needle Biopsy : Urology 38 (2) , 103-107, 1991.
50. Ronnet BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI, Does High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia Result in Elevated Serum Prostate Specific Antigen Levels? : J.Urol. 150 (2), Pt. 1 of 2 , 386-389, 1993.
51. Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carrol PR, The significance of prostatic intraepithelial neoplasia : Br.J. Urol. 76 (3) , 355-359, 1995.
52. Humphrey PA, Baty J, Keetch D, Relationship between Serum Prostate Specific Antigen, Needle Biopsy Findings and Histopathologic Features of Prostatic Carcinoma in Radical Prostatectomy Tissues : Cancer Supplement 75 (7), 1842-1849, 1995.
53. Raviv G, Zlotta AR, Janssen T, Descamps F, Vanegas JP, Verhest A, Schulman CC, Do Prostate Specific Antigen and Prostate Specific Antigen Density Enhance the Detection of Prostate Carcinoma After Initial Diagnosis of Prostatic Intraepithelial Neoplasia without Concurrent Carcinoma? : Cancer 77 (10) , 2103-2108, 1996.
54. Alexander EE, Qian J, Wollan P, Myers PC, Bostwick DG, Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration : Urology 47 (5) , 693-698, 1996.

55. Weinstein MH, Epstein JI, Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy : Hum. Pathol. 24 (6), 624-629, 1993.
56. Bostwick DG, Qian J, Frankel K, The Incidence of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsies : J. Urol. 154 (5), 1791-1794, 1995.
57. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ, Morphometric Analysis and Clinical Followup of Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsy of the Prostate: J. Urol 154(2), Pt. 1 of 2, 347-351, 1995