

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ADENOKARSİNOMLARDA SEKS HORMON BAĞLAYICI GLOBÜLİN  
EKSPRESYONU**

Dr. Gülay Bulut  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mustafa KÖSEM

VAN-2009

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ADENOKARSİNOMLARDA SEKS HORMON BAĞLAYICI GLOBÜLİN  
EKSPRESYONU**

Dr. Gülay Bulut  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mustafa KÖSEM

VAN-2009

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler .....	II
Kısaltmalar .....	V
Önsöz .....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Bez Epiteli Histolojisi .....	2
2.1.1. Ekzokrin Bezler .....	2
2.1.2. Endokrin Bezler .....	4
2.1.3. Bezlerin Histolojik Kuruluşu .....	4
2.2. Neoplazi.....	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.2. Tümörlerin İsimlendirilmesi.....	6
2.2.2.1. Benign Tümörler.....	6
2.2.2.2. Malign Tümörler.....	6
2.2.2.3. Adenokarsinomlar.....	7
2.3. Tümör Belirteçleri.....	10
2.3.1. Onkofetal Proteinler.....	11
2.3.1.1. Alfa-Fetoprotein (AFP) .....	11
2.3.1.2. Karsinoembriyonik Antijen (CEA) .....	12
2.3.2. Enzimler.....	13
2.3.2.1. Nöron Spesifik Enolaz (NSE) .....	13
2.3.2.2. Plasental Alkalen Fosfataz (PLAP) .....	13
2.3.2.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	13

2.3.3. Hormonlar.....	14
2.3.3.1. Tirokalsitonin.....	14
2.3.3.2. Human Koriyonik Gonadotropin (HCG) .....	14
2.3.4. Kanser Antijenleri.....	14
2.3.4.1. CA-125.....	14
2.3.4.2. CA 15-3.....	15
2.3.5. Diğer Tümör Belirteçleri.....	15
2.3.6. Adenokarsinomların Ayırıcı Tanısında Kullanılan İHK'sal Belirteçler.....	15
2.3.6.1. Sitokeratin 7 (CK7).....	15
2.3.6.2. Sitokeratin 19 (CK19).....	16
2.3.6.3. Sitokeratin 20 (CK20).....	16
2.3.6.4. Epitelyal Membran Antijeni (EMA).....	16
2.4. Seks Hormon Bağlayıcı Globülin .....	16
2.5. İmmünohistokimyasal Çalışma Metodları .....	18
2.5.1. İHK Nedir .....	18
2.5.2. Işık Mikroskopide İmmünoşaretleme Teknikleri .....	19
2.5.2.1. İmmünoenzim Yöntemi .....	20
2.5.2.2. İmmünofluoresan Yöntemi .....	20
2.5.2.3. İmmünoaltın Yöntemi .....	20
2.5.3. Boyama Yöntemleri .....	20
2.5.3.1. Direkt Yöntem .....	21
2.5.3.2. İndirekt Yöntem .....	21
2.5.3.3. Protein-A Yöntemi .....	21
2.5.3.4. İşaretlenmemiş Antikor Yöntemleri (Enzim-Anti-enzim Yöntemleri) .....	21
2.5.3.4.1. Peroksidaz-Anti-Peroksidaz	

(PAP) Tekniği .....	21
2.5.3.4.2. APAAP Tekniği.....	22
2.5.3.5. Avidin-Biotin Yöntemi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. Gereç .....	23
3.2. Yöntem.....	23
3.2.1. İmmünohistokimyasal Boyama.....	23
3.2.2. Değerlendirme.....	24
3.2.3 İstatiksel Değerlendirme.....	24
4. BULGULAR .....	26
4.1. İHK'sal Bulgular.....	27
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	60
KAYNAKLAR .....	61
ÖZGEÇMİŞ .....	72

## **KISALTMALAR**

AC: Akciğer

AK: Adenokarsinom

AFP: Alfa-fetoprotein

AKK: Adenoid kistik karsinom

BAK: Bronkioloalveolar karsinom

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CK7: Sitokeratin 7

CK19: Sitokeratin 19

CK20: Sitokeratin 20

EMA: Epitelyal membran antijen

H&E: Hematoksilen-Eozin

HCG: Human koriyonik gonadotropin

HSK: Hepatoselüler karsinom

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İHK: İmmünohistokimya

kDa: Kilo dalton

MEK: Mukoepidermoid karsinom

MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom

NSE: Nöron spesifik enolaz

PAP: Peroksidaz-anti-peroksidaz

PLAP: Plasental alkalin fosfataz

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

SKAK: Seröz kistadenokarsinom

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen başta tez hocam Doç. Dr. Mustafa KÖSEM'e, Doç Dr. Süleyman ÖZEN'e ve Doç Dr. İrfan BAYRAM'a;

Tezimin istatistik çalışmasındaki yardımları için Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, patoloji laboratuvarı teknisyenleri ve personeline;

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan babam, annem ve kardeşlerime;

Patoloji asistanlığım süresince bana yardımlarını esirgemeyen eşime, hayatıma apayrı anlam kazandıran canlarım, kızım Nurdan ve oğlum Ahmet Davut'a;

Teşekkür ederim.

## ÖZET

Adenokarsinomlar (AK) en çok karşılaştığımız karsinomlardandır. Bu karsinomlar metastaz yaptıklarında ve ilk bulgu metastatik tümör olduğunda primer kaynağı bulmak bazen oldukça güç olabilmektedir. Çalışmamızda AK'ların köken aldıkları organın tanımlanması ve alt grup olarak sınıflandırılmalarında tümör hücrelerinde seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) pozitifliğinin rolü araştırıldı.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 1994-2008 yılları arasında gönderilen 10 organa ait 64 adet normal doku ile, tükürük bezinde adenoid kistik karsinom (AKK) ve mukoepidermoid karsinom (MEK), akciğerde bronkioloalveolar karsinom (BAK) ve AK, memenin invaziv duktal karsinomu (İDK), mide, kolon, safra kesesi, pankreas ve prostat AK'u, endometrial AK, overin seröz kistadenokarsinom (SKAK) ve müsinöz kistadenokarsinom (MKAK) tanısı almış toplam 116 olgu çalışıldı.

Tümör hücrelerinde ve normal doku örneklerinde SHBG immünreaktivitesi; boyanma tipi, yaygınlığı ve yoğunluğuna göre değerlendirildi.

Glandüler yapılar içeren organların AK'larının ayırıcı tanısında, tümör hücrelerinde SHBG immünpozitifliği, gerek tek başına, gerekse diğer İHK'sal belirleyiciler ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça değerli sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

SHBG'nin AK'ların ayırıcı tanıdaki rolünü sağlıklı olarak değerlendirebilmek için, çalışmamıza teknik nedenlerle alamadığımız karaciğer kolanjiyosellüler karsinomu (KC-KSK) ve serviks uteri AK'unu da içine alan daha geniş kapsamlı ve daha fazla olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** SHGB, adenokarsinom.



## **SUMMARY**

### **Sex Hormone Binding Globuline Expression In Adenocarcinomas.**

Adenocarcinomas are most frequently encountered carcinomas. When these carcinomas produce the metastases and when first finding is metastatic tumor, found of the primer source may be sometimes rather difficult. In the our study, IHK positiveness role of sex hormone binding globuline (SHBG) in the tumor cells was researched for differential diagnose as concerned with organ and subgroup of adenocarcinomas.

Sixtyfour normal tissue and total 116 cases diagnosed as adenoid cystic carcinoma (AKK) and mucoepidermoid carcinoma (MEK) of the parotid gland, bronchioloalveolar carcinoma (BAK) and AC, invasive ductal carcinoma (IDK) of the breast, AK's of the stomach, colon, gallbladder, pancreas, prostate, endometrial AC, serous cystadenocarcinoma (SKAK) and mucinous cystadenocarcinoma (MKAK) of the ovary belonging to 10 organs sent to the laboratory of the Pathology Department in the Medical School of the Yüzüncü Yıl University during 1994 – 2008 years were studied.

SHBG immunoreactivity in the tumor cells and normally tissue samples were evaluated according to type, diffusiveness and density of staining.

Using SHBG immunopositivity in tumor cells for the differential diagnosis of the AC's of organs with glandular structures gives valuable results when evaluated both alone or together with other IHK markers.

In order to evaluate the role of SHBG in the differential diagnosis, more comprehensive studies which include more cases, which will also include cholangiocellular carcinoma (KSK) of the liver which was not included to our study because of technical reasons, and AK of the cervical uterus.

**Key Words:** SHBG, adenocarcinoma

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bazı organların iç yüzlerini döşeyen epitel ya epitel içinde yer almış özel bazı hücreler tarafından veya epitele açılan bağlı bezler tarafından salgılanan mukus sekreti ile ıslak ve kaygan tutulurlar. Bu nedenle bu tabakalar genellikle müköz membranlar diye adlandırılırlar. Salgı yönünden zengin dokulardan oluşan mukozalar sindirim kanalı, solunum yolları ve üreme yollarında bulunurlar (1).

Üç germ yaprağının bir tanesinden köken alan herhangi bir epitelden veya organ parankimal hücrelerinden kaynaklanan malign tümörler genel olarak karsinom adı ile anılır. Mikroskopik olarak glandüler büyüme paterni gösterenlere adenokarsinom (AK) denir (2,3).

Tümörlerin ve özellikle de malign tümörlerin ayırıcı tanısı patologlar için ciddi sorun olmaya devam etmekte, bu konudaki çalışmalar aralıksız sürmektedir.

Bazı kanser hücrelerinin özel protein fraksiyonları sentezlediği ve vücut sıvılarına saldıgı son yıllarda bilinen bir gerçektir. Tümör belirleyicisi olarak isimlendirilen tümöre özgü veya tümörle ilişkili bu antijenler İHK'sal yöntemlerle dokuda gösterilirken, hassas radioimmünoassay yöntemiyle de serumda ölçülebilmektedir (4).

Hali hazırda ayırıcı tanıda kullanılan ve oldukça sağlıklı sonuç veren, klasik kitaplara geçmiş bir kısım antikorların ve tümör belirteçlerinin yanı sıra, ayırıcı tanıyı kolaylaştıracağı ümidi ile bir çok antikor ve belirteç de araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

AK'lar en sık görülen malign tümör tiplerinden biridir (5).

Bu çalışmada çeşitli organ AK'larının ayırıcı tanısında seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ekspresyonunun yeri olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Bez Epiteli Histolojisi**

Organizmada gerekli salgı yapımını ve bazı maddelerin atılışını üzerine almış ve bu işler için farklılaşmış epitel dokusu türüne bez epiteli denir.

Vücut boşluklarının çoğunu örten mezotel olarak adlandırılan epitelyal örtü kandan orjinini alan sıvı ile ıslak tutulur ve seröz membranlar diye adlandırılır.

Bazı organların iç yüzlerini döşeyen epitel de, ya epitel içinde yer almış özel bazı hücreler tarafından, veya epitele açılan bağlı bezler tarafından salgılanan mukus sekreti ile ıslak ve kaygan tutulur. Bu nedenle bu tabakalar genellikle müköz membranlar diye adlandırılırlar. Salgı yönünden zengin dokulardan oluşan mukozalar sindirim kanalı, solunum yolları ve üreme yollarında bulunurlar.

Bez epitelini hücre sayısı, bulunduğu yer, şekil, salgı tipi ve salgısının verilmiş şekillerine göre alt gruplara ayırmak mümkündür.

En basit tipe örnek olarak tek tek hücreler halinde epitel içine serpiştirilmiş cellula caliciformisler verilebilir.

Örtü epiteli ile ilişkisini kesmiş ve başlı başına bir bez dokusu halinde farklılaşma gösteren epitel dokusu ise ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki grupta toplanır. Endokrin bezlerin kendine ait boşaltım kanalı yoktur. Yaptığı salgıyı kana verirler (1).

#### **2.1.1. Ekzokrin Bezler**

Ekzokrin bezlerin alt grupları:

1. Hücre sayısına göre:
  - a. Tek hücreli (ince ve kalın barsakların epitelinde veya solunum yollarında bulunan mukus salgılayan goblet hücreleri )
  - b. Çok hücreli (tüm ekzokrin bezler)
2. Örtü epiteli ile ilgisine göre:
  - a. Endoepitelyal (cellulae caliciformes, Paneth hücreleri)

- b. Ekzoepitelyal (çok hücreli bezler)
3. Bezde salgı yapan kısımların şekline göre:
- a. Tubuler: Bezin salgı bölümünün son kısmı tüp şeklindedir.
    - i. Basit
      - 1. Düz (mide fundus bölgesindeki bezler)
      - 2. Dallanmış (mide pilör bezleri)
      - 3. Spiral (uterus bezleri)
      - 4. Glomerüler (ter bezleri)
    - ii. Bileşik: Salgı bölümlerini boşaltan kanalların tekrarlayan dallanmaları ile oluşan ekzokrin beze bileşik ekzokrin bez denir.
      - Ağız boşluğunda saf müköz tükürük bezleri
      - Midede kardial bezleri
      - Duodenumda Brunner bezleri
  - b. Asiner (alveolar):
    - i. Basit (yağ bezleri)
    - ii. Bileşik (Glandula Mammaria, prostat)
  - c. Tubulo-asiner (tubulo-alveolar):
    - i. Basit (midede pilör bezleri)
    - ii. Bileşik (küçük ve büyük tükürük bezleri, pankreas)
4. Salgının kimyasal yapısına göre:
- a. Seröz (Glandula parotis, pankreasın ekzokrin kısmı)
  - b. Müköz (Glandula palatinae, Weber bezleri)
  - c. Mikst (Glandula submandibularis, glandula sublingualis)
  - d. Mukoid (solunum yolu bezleri, kardial, pilör, duodenum ve özofagus bezleri)
5. Salgı tipine göre:
- a. Tek tip salgı yapan bezler: Homokrin bezler (glandula parotis )

b. Karışık salgı yapan bezler: Heterokrin bezler (glandula submandibularis, glandula sublingualis)

6. Salgının hücreden atılışına göre:

a. Merokrin bez: Hücresel bir kayba uğramadan salgılarını ekzositoz yoluyla dışarı atar (tükürük ve ter bezleri) .

b. Apokrin bez: Hücrenin bir kısmı salgı ürünü olarak atılmaktadır (koku bezleri ve memedeki bezler) .

c. Holokrin bez: Hücrenin kendisi salgı ürünüdür (yağ bezleri) .

### **2.1.2. Endokrin Bezler**

Endokrin bezler, ekzokrin bezlerden salgı ürünlerini boşaltmak için kanallarının olmaması ile ayrılırlar. Bunun yerine, endokrin bezler salgı hücrelerinin zengin kapiller bir ağ ile sarılmış olmaları ve oldukça damarlı olmaları ile karakterizedirler. Salgı hücrelerinin kapillerlere olan yakınlığı, kan damarı içine salgı ürünlerinin yeterli miktarda verilmesine ve sistemik dolaşım aracılığı ile farklı organlara dağılmalarına olanak sağlar.

Endokrin bezler, tek tek hücreler şeklinde (üniselüler), karışık bezlerdeki endokrin doku şeklinde (hem endokrin hem de ekzokrin), veya ayrı ve farklı endokrin organlar halinde olabilirler. Tek endokrin hücreler sindirim organlarında enteroendokrin hücreler olarak bulunurlar. Endokrin dokular pankreasta ve her iki cinsin üreme organlarında karışık bezler olarak görülürler (6).

### **2.1.3. Bezlerin Histolojik Kuruluşu**

Histolojik yapı açısından büyük bezler için ortak olan bazı özellikler bir arada toplanabilir. Bu tip bezleri dıştan örten bağ dokusu kapsül, içeriye gönderdiği septalar ile organı lobülüsle böler ve interlobüler bağ dokusu halinde ilerler. Bu bağ dokusu, lobülüsler içine çok az sokulabilir. Ancak lobülüs içindeki bağ dokusu çatası retiküler lifler halinde boşaltma kanalları ve salgı yapan kısımları kuşatmış olarak izlenebilir. Beze ait kan damarları, lenf damarları ile sinirler de genellikle bağ dokusuna eşlik eder ve bez içinde aynı yollardan dağılma gösterir. Kan ve lenf kapillerlerinin lobülüs içindeki dağılışlarında, retiküler bağ dokusu ile

sarılmış olarak boşaltım kanalları ve asiniler etrafında ağ şeklinde yayıldığı gözlenir. Aynı şekilde, terminal sinirlerin son dallanmaları da salgı hücreleri yüzeyinde dağılan çok sayıda genişlemiş uçlar halinde yer alır.

Ayrıca asiner yapıların bazal laminası üzerinde, salgı hücrelerini saran kasılma kabiliyeti olan myoepitel hücreleri bulunmaktadır.

Bezlerin boşaltım sisteminde şu kısımlar yer alır:

Salgı yapan son kısmı (asiner yapı) izleyen kısım pars intercalata diye adlandırılır ve yassı epitel ile döşelidir. Bunu sekretuar kanal veya bazal çizgilenme gösterdiği için pars striata ismini alan boşaltım kanalı izler. Sekretuar kanal izoprizmatik epitle örtülüdür. Bu iki kanal kısmının lobülüs içinde (intralobüler) bulunmasına karşın, diğer boşaltım kanalları ( duktus excretorius) interlobüler durumda ve bağ borusu içinde yer alır. Genellikle tek katlı prizmatik epitel ile döşeli olan bu kanal, bezin boşaltım kanalına yaklaştıkça iki katlı prizmatik epitel ile örtülüdür. Beze ait boşaltım kanalı (duktus glandularis) ağızlandığı yerdeki epitel türüne ait epitel ile kaplı bulunurlar (1).

## **2.2. Neoplazi**

### **2.2.1. Tanım**

Neoplazinin kelime anlamı “yeni gelişim-yeni oluşum”dur; ortaya çıkan bu yeni oluşuma “neoplazm” denir. Esas olarak inflamasyonun oluşturduğu şişlik anlamında kullanılan tümör kelimesi de günlük tıp uygulamasında neoplazm kelimesi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Neoplazm, normal dokuyu aşan ve normal doku ile birlikte koordineli olmayan değişime yol açan, uyarı ortadan kalktıktan sonra bile kontrolsüz büyümeye devam eden anormal doku kitlesidir (2,3).

Normal şartlar altında vücutta bulunan hücrelerin çoğalması sıkı bir denetim altındadır. Başka bir deyişle yeni hücreler, ömrünü tamamlayıp ölen hücrelerin yerini almak ve görevlerini

üstlenmek üzere meydana getirilirler. Tümör hücreleri, hücre çoğalması ve ölümünü düzenleyen mekanizmalara duyarız veya az duyarlıdır. Bu nedenle bir tümör yerleştiği dokunun normal yapısını ve beslenmesini bozar; hatta bu dokuya zarar verir. Tümörler benign veya malign olabilirler (2).

Tüm tümörlerin, benign veya malign olsunlar, iki temel bileşeni vardır:

1. Prolifere olan hücreleri içeren parankim;
2. Bağ dokusu ve kan damarlarını içeren destekleyici stroma.

Tümörün davranışını belirleyen parankim hücreleridir; bununla beraber tümörün idamesini sağlayan da temel çatıyı oluşturan, tümörün kanlanması, beslenmesini üstlenmiş olan stromadır. Parankimal hücrelerin yoğun kollajenöz stroma oluşumunu uyararak oluşturduğu değişikliğe desmoplazi denir (2,3).

## **2.2.2. Tümörlerin İsimlendirilmesi**

### **2.2.2.1. Benign Tümörler**

Benign tümörler genel olarak, köken aldıkları hücre tipinin sonuna –oma getirilerek isimlendirilirler. Mezenkimal hücrelerin tümörleri genellikle bu kurala uyar. Örneğin fibroblastik hücrelerden köken alan tümörlere fibroma, kartilajinöz tümörlere kondroma denir. Benign epitelyal tümörlerin isimlendirilmesi biraz daha karmaşıktır. Köken aldıkları hücre tipi yanısıra tümörlerin mikroskopik yapıları ve makroskopik görünümleri de isimlendirilmelerine katkıda bulunur (2,3).

Glandüler yapılar halinde gelişim gösteren veya glandüler hücrelerden köken alan benign epitelyal tümörler için adenom terimi kullanılır.

Epitel yüzeyinden mikroskopik veya makroskopik parmaksı veya siğil benzeri çıkıntılar oluşturan benign epitelyal neoplazmlara papillom denir.

Benign veya malign neoplazm makroskopik olarak mukoza yüzeyinden dışarı doğru uzanan çıkıntılar oluşturursa, örneğin mide veya kalınbarsağın lümenine doğru uzanım gösterirse polip adını alır (3).

### **2.2.2.2. Malign Tümörler**

Üç germ yaprağının bir tanesinden köken alan herhangi bir epitelden veya organ parankimal hücrelerinden kaynaklanan malign tümörler genel olarak karsinom adı ile anılır. Ektoderm kökenli epidermisten kaynaklanan kanserlere karsinom denildiği gibi, endoderm kökenli mide-barsak (gastrointestinal) kanalını döşeyen hücrelerden köken alan kanserlere, mezoderm kökenli böbrek tübül hücrelerinden köken alan kanserlere de karsinom denir. Mikroskopik olarak glandüler büyüme paterni gösterenlere AK, vücudun herhangi bir yerindeki epitelden ortaya çıkan ve skuamöz hücre oluşturanlara da skuamöz hücreli karsinom denir. Karsinomların bir kısmı indiferansiye hücrelerden meydana gelir; bu durumda tümörler indiferansiye karsinom veya kötü diferansiye karsinom olarak adlandırılmaktadır (2,3).

Mezenkimal dokulardan köken alan malign tümörlerin genel adı sarkomdur. Hematopoetik sistemin malign tümörlerinin isimlendirilmeleri de ilk bakışta yanıltıcı olabilir. Lösemiler, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar da maligndir (2).

### **2.2.2.3. Adenokarsinomlar**

AK bez epitelinin malign tümürüdür. Mide, barsak mukozası, pankreas, safra kesesi, karaciğer, meme, prostat, endometrium, serviks, over, akciğer ve tükürük bezi gibi organların malign tümörlerini içerir.

AK'lar sıklıkla tümörlerin oluşturduğu, neoplastik olmayan, desmoplazi olarak adlandırılan fibröz doku gelişimi ile birliktelik gösterirler. Desmoplazi en sık meme, pankreas ve prostat karsinomlarında görülür.

Kanser özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan insanlarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada ölüm nedenini oluşturan bir sorundur ve bu ülkelerdeki bütün ölümlerin yaklaşık %23'ünden sorumlu tutulmaktadır (7).

Belli kanser türlerinin bazı ülkelerde, yörelerde ve ırklarda daha sık görüldüğü bir gerçektir. Bir başka deyişle kanser türleri arasında dünyanın çeşitli yerleri arasında insidans açısından çarpıcı farklılıklar olabilmektedir.



Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık gözlenen kanserler; prostat (%33), akciğer (%14) ile kolon ve rektum (%11) kanserleridir. Kadınlarda ise; meme (%32), akciğer (%12) ile kolon ve rektum (%11) kanserleri ilk sıraları almaktadır (3).

Prostat karsinomu, erkeklerde en sık görülen kanserdir. Akciğer kanserinden sonra 50 yaşın üstündeki erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni olarak sıralamada yer almaktadır (8).

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (9,10). Meme kanserlerinden invaziv duktal karsinom (İDK), kadınlarda en sık görülen meme kanseridir. Bu hastalık, kadınların yaşamı boyunca % 14 kadarını etkilemektedir. Kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra meme kanseri ikinci sırada yer almaktadır (11). Birleşik Devletler'de Amerikan Kanser Derneği 2001 yılında 192.000 yeni meme kanseri olgusu ve buna bağlı 40.860 ölüm bildirmiştir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, meme kanserli kadınların dörtte biri, hastalığa bağlı ölmektedir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde, her sekiz kadından biri hayatı boyunca risk altındadır ve meme kanserli kadınların %75'i, 50 yaşın üzerindedirler. Kırk yaşından daha gençlerde meme kanseri görülme oranı, sadece %5'dir. Bilinmeyen nedenler ile meme kanseri insidansı, tüm dünyada artmıştır. Birleşik Devletlerde 1980'li yıllarda bu artış, %3-4 oranında iken günümüzde %1 civarındadır. Günümüzde, her 100.000 kadının birinde meme kanseri izlenmekte ve yükselme ivmesi bir plato çizmektedir (12).

Akciğer kanseri, günümüzde en yaygın görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserlerin başında gelmektedir (13). Bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserinin tüm kanserlerin %13'ünü, bir yılda kansere bağlı ölümlerin ise %28'ini oluşturduğu bildirilmiştir (14). Akciğer kanseri epidemiyolojisinde en belirgin değişiklikler tümör tipi sıklığında saptanmıştır. 1980'li yılların sonlarından itibaren çoğu ülkede erkeklerde kanser insidansında bir azalma olduğu bildirilirken, kadınlarda akciğer kanseri sıklığında artış olduğu

rapor edilmiştir (15,16). Huhti ve arkadaşları çalışmalarında, 20 yıllık bir periyotta AK oranının kadınlarda %27'den %46'ya, erkeklerde ise %11'den %23'e yükseldiğini bildirmişlerdir (17). AK oranında artış meydana geldiği görüşü diğer birçok çalışma ile de desteklenmiştir (13,18-20). AK sıklığında görülen bu artışa rağmen çoğu ülkede skuamöz hücreli karsinom en sık görülen tümör tipi olmayı sürdürmektedir (18,21). Ülkemizden yayınlanan iki çalışma da skuamöz hücreli kanserin en sık görülen tümör tipi olduğu bildirilmiştir (22,23).

Kolorektal kanserler, Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda 27-34/100000 görülme oranı, %4 gibi yüksek bir oranda 70 yaşa kadar kolorektal kansere yakalanma riski ve tüm GIS malignansileri arasında %60 görülme sıklığı ile birinci sırayı almaktadır (24,25).

Mide kanserinin genel popülasyonda görülme oranı 20/100.000 ile 30/100.000 arasında değişmektedir ve tüm GIS malignansilerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturduğu bildirilmektedir (25). AK'lar mide kanserlerinin %90'nını oluşturmaktadır (26).

Bilinen en ölümcül kanser olarak tanımlanan pankreas kanserinin genel popülasyonda görülme oranı 14/100.000'dir. Tüm GIS malignansileri içindeki %11 oranı ile de ikinci sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Pankreas kanserlerinin %80' den fazlası 60-80 yaş arasında görülmektedir (25).

Karaciğer ve biliyer sistem kanserlerinin genel popülasyonda görülme oranı 7/100.000 ile 300/100.000 arasında değişmektedir ve %8 oranı ile tüm GIS malignansilerinin dördüncü sırasını oluşturmaktadır. Karaciğer ve biliyer sistem kanserlerinin ortalama görülme yaşı bölgeden bölgeye oldukça değişiklik göstermekle beraber 45 yaşından itibaren 85 yaşına kadar logaritmik bir artış göstermektedir (25).

Over kanserleri tüm kadın genital sistem kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Yüzey epitelyal-stromal kökenli karsinomlar Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da over kanserlerinin %90'ıdır (27). Over kanserleri kadınlarda en sık

görülen kanserdir (28). Tüm kadın kanserlerinin %6'sını oluşturur (29). Seröz karsinomlar overyan epitelyal tümörlerin %16,5'ni, müsinöz karsinomlar ise %3,6'sını içerir (28).

Endometrium karsinomu 1950 yıllarından itibaren dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. 1970'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerin yayınlarında, bu ülkelerde en çok görülen kadın genital sistem kanseri haline geldiği bildirilmektedir (30,31). Endometrium karsinomu kadında akciğer, meme ve barsak kanserlerinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre her yıl 33.000 yeni olguya tanı konmakta ve 4.000'den fazla kadının endometrium karsinomundan öldüğü bildirilmektedir. Yüksek insidansına karşılık, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin % 1.3'ünden sorumludur (32-34). Kanser ölümlerinin yedinci en sık nedenidir.

Mukoepidermoid karsinomlar (MEK) tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve başlıca (%60-70) parotiste otonya çıkmakla birlikte, diğer bezlerdeki ve özellikle de minör tükürük bezlerindeki tükürük bezi neoplazmalarının büyük kısmından sorumludurlar. Adenoid kistik karsinomlar (AKK) ise tükürük bezi tümörlerinin %5'ini oluşturur ve yaklaşık %50'si minör tükürük bezlerinde bulunur (35).

### **2.3. Tümör Belirteçleri**

Tümör hücresinde çok sayıda antijenik yapı mevcuttur. Bu antijenler sayesinde vücut, kanserli hücreleri tanımaya çalışır ve immünolojik yanıt geliştirir. Tümör antijenleri tümöre özgül antijenler ve tümörle ilişkili antijenler olmak üzere ikiye ayrılır. Tümörlerin tanınmasında önemli olan bu moleküllere tümör belirteçleri adı da verilir (36). Tümör belirteçleri erken evre kanser taramasında tanıya yardım etmesi, prognozun belirlenmesinde, tanı almış hastaların takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlanılan moleküllerdir. Tümör belirteci her zaman belli bir tümör varlığı ile veya tümör kitlesi ile orantılı olmayabilir. Tümör belirteci kanser taramasında tanı değeri çok düşük olmasına karşın, kanser tanısı ile takip ve

tedavi gören hastada nüksün veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çok değerli bir laboratuvar parametre olabilir. Birçok iyi huylu olarak adlandırılacak fizyolojik veya patofizyolojik durumlarda da artış gösterebilirler (37).

Tümör hücreleri aşağıdaki özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Bunlar; büyüme hızı, hücre yüzey reseptörleri, immünogenetiği, tümör belirteçlerinin ekspresyonu, invazyon ve metastaz kapasitesi ve sitotoksik ilaçlara yanıtıdır (38). Kanser normal bir hücrenin malign bir transformasyonu sonucu oluşmasına rağmen, normal hücre ile kanser hücresi arasında genotipik ekspresyonda çok az bir farklılık vardır. Kansere neden olan mutasyonlar hücre büyümesinin regülasyonu hariç genetik veya fenotipik ekspresyondan birini değiştirebilir görünmemektedir. Bu yüzden son birkaç dekatta tümör spesifik markır veya tümör spesifik epitop çalışmaları ağır yürümüştür. Ancak tümör belirteçlerinin sensitivite ve spesifitesinin artırılması tümör takibinde belirteçlerin önemini arttırmıştır (36).

### **2.3.1. Onkofetal Proteinler**

#### **2.3.1.1. Alfa-Fetoprotein (AFP)**

Alfa-fetoprotein (AFP), ilk kez 1963 yılında hepatomalı fare serumunda gösterilmiş onkofetal bir proteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 70 000 dalton ağırlığında olup tek polipeptit zincirlidir ve %4 gibi küçük bir bölümü karbonhidrattan oluşur. AFP'nin yarılanma ömrü 3,5-6,0 gündür. Fetal gelişim esnasında fetusun majör serum proteinlerindedir. Fetusta amnion kesesinde, fetal hepatositlerde, daha az oranda GİS ve böbrekte sentez edilir. Yetişkinlerde malign hastalık olmaksızın, gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde serum AFP seviyelerinde yükselmeler olabilir (39-42). AFP primer hepatoselüler karsinomlu (HSK) hastalarda (%80) ve germ hücreli tümörlerde (%60) oranında yüksek bulunur. HSK'nin teşhisinde ve takibinde en önemli serum markırıdır. Bazı benign karaciğer hastalıklarında da geçici olarak yükselebilir.

Güneydoğu Asya ve Çin gibi kronik karaciğer hastalığı prevalansının yüksek olduğu ülkelerde AFP, HSK için tarama testi olarak kullanılabilir (37).

İHK'sal olarak HSK, yolk sac tümörü ve diğer germ hücreli tümörlerde AFP'nin eksprese edildiği gösterilmiştir (42,43).

### **2.3.1.2. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)**

CEA, molekül ağırlığı yaklaşık 200 kilo dalton (kDa) olan bir glikoproteindir. İlk kez 1965 yılında keşfedilmiştir (45). Değişken karbonhidrat içerikli tekli polipeptit zincirlerden oluşan heterojen bir yapıya sahiptir. CEA öncelikle karaciğerde metabolize edilir ve yarılanma ömrü 1-8 gün arasında değişmektedir. Ekstrahepatik safra kanallarının tıkanıklığı, intrahepatik kolestaz ve hepatoselüler hastalıklar dahil birçok karaciğer hastalıklarında, CEA'nın klirens hızı azalabileceğinden, serum konsantrasyonunda artış olabilir (37).

CEA fetal gastrointestinal kanal, pankreas ve karaciğerde bulunur. Erişkinlerde kan ve hücrelerde çok az miktarda bulunmaktadır (36).

CEA ile ilgili yapılan ileri çalışmalar nonspesifik bir markır olduğunu ortaya koymuştur. Gastrointestinal sistem karsinomlarında özellikle kolorektal karsinomlarda değerli bir markırdır. Kolorektal karsinoma ilaveten pankreas, akciğer, mide, tiroid bezi ve kadın üreme sistemi tümörlerinde de görülebilir. Kolon dışı karsinomlardan CEA seviyesinde artış görülen tümörlerin çoğunluğunu pankreas (%65-90) ve akciğer (%52-77) karsinomları oluşturmaktadır. Meme, mide ve tiroid kanserli hastaların yaklaşık yarısında serum CEA seviyesi artmıştır. Serviks, endometrium ve over tümörleri dahil kadın üreme sisteminin malign tümörlerine sahip hastaların ise %25-40'ında serum CEA seviyeleri yüksektir. CEA seviyelerinin takibi, kolon ve rektum karsinomlu hastalarda prognozu tahmin etmede ve tedaviye yanıtı takipte çok yararlıdır (37).

İHK'sal olarak safra duktus tümörleri, memenin duktal ve sekretuar karsinomu, servikal AK, skuamöz hücreli karsinom, kolanjiyokarsinom, kolorektal karsinom, endometrial AK

(%50), gastrik AK, HSK, ovarian müsinöz tümörler ve pankreatik AK'da eksprese edildiği gösterilmiştir (46-51).

### **2.3.2. Enzimler**

#### **2.3.2.1. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)**

NSE, glikolitik yolda enolaz izoenziminin gama subünitidir. Aynı şekilde alfa ve beta formları da vardır. Gama formu nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunur. Nöroendokrin tümörlerde, küçük hücreli akciğer karsinomlarında ve nöroblastomlarda yükselme gösterir. Aynı zamanda melanom, adacık hücreli karsinom, hipernefroma ve non-small cell akciğer karsinomları gibi durumlarda da artış gözlenebilir (52).

İHK'sal olarak nöroektodermal ve nöroendokrin neoplazmlar, karsinoid tümörler ve malign melanomda eksprese edildiği gösterilmiştir (53).

#### **2.3.2.2. Plasental Alkalen Fosfataz (PLAP)**

Total serum alkalen fosfatazı karaciğer, kemik barsak ve plasenta kökenli izoenzimlerden oluşmaktadır. PLAP normal gebelerde özellikle bir ve ikinci trimesterde yükselip, üçüncü trimesterde pik yapar. Bu dönemde total alkalen fosfatazın %45-60'ını oluşturur. Postpartum bir ay içinde normale döner. PLAP germ hücreli tümörlerde belirgin şekilde yüksek bulunur (54).

İHK'sal olarak tüm gonadal ve ekstragonadal germ hücreli tümörlerde eksprese edildiği gösterilmiştir (53).

#### **2.3.2.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

PSA, prostatın alveolar ve duktal epitel hücrelerinden sentezlenen bir serin proteaz olup bu ana kadar bilinen en iyi tümör markırıdır. PSA'nın doku spesifitesinin yüksek olmasından dolayı prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan en önemli tümör markırıdır. Bazı benign prostat hastalıklarında da (benign prostat hiperplazisi, prostatit ve prostat infarktüsünde) PSA düzeyi artabilir. Tüm prostatın alınması PSA'yı ölçülemez seviyeye düşürür. Eğer ölçülebiliyorsa rezidüel prostat kalmıştır veya metastaz vardır. Günümüzde bir çok PSA testleri, serum PSA değeri 0.1 ng/ml 'nin altında dahi olsa gösterebilmektedir (36).

### **2.3.3. Hormonlar**

#### **2.3.3.1. Tirokalsitonin**

Tiroidin C hücreleri ve medüller tiroid kanserlerinde sentezlenir. Peptit hormonlardan olan tirokalsitonin ayrıca meme, akciğer, gastrointestinal, karsinoid tümör ve gastrinoma gibi malign durumlar ile gebelik, hiperparatiroidizm, kemiğin Paget hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi durumlarda da artış gösterebilir (36).

İHK'sal olarak tiroid medüller karsinomda eksprese edildiği gösterilmiştir (55).

#### **2.3.3.2. Human Koriyonik Gonadotropin (HCG)**

HCG; plasentanın sinsityotrofoblast hücrelerinden sentez edilen glikoprotein yapıda bir hormondur. HCG alfa ve beta subünitleriyle nonkovalen bağlanmış heterodimerik bir hormondur. Total HCG; akciğer, trofoblastik tümörler, over testis germ hücreli tümörlerinde artmış bulunabilir. Ayrıca siroz, peptik ülser ve inflamatuvar barsak hastalıklarında artış gösterebilir. Total HCG'nin yarılanma ömrü 24 saattir. Alfa HCG subüniti ise bilinen hipofiz hormonlarının komponenti olup, okült neoplazilerin araştırılmasında kullanılır. Yarılanma ömrü 20 dakikadır. Ektopik alfa HCG pankreatik endokrin tümörlerde markır olarak kullanılabilir (56).

Beta HCG normal erkeklerde bulunmaz. Bulunması daima malignite lehine olup, tedavinin takibinde önemli bir tümör markırıdır. Örneğin testis kanserlerinde orşiektomi sonrası hala beta HCG varlığı rezidüel tümör varlığı lehinedir. Beta HCG'nin yokluğu aktif kanserin varlığını ekarte ettirmez. Yarılanma ömrü 18-24 saattir (57).

İHK'sal olarak koryokarsinom ve trofoblastik diferansiyasyon gösteren germ hücreli tümörlerin eksprese edildiği gösterilmiştir (53).

### **2.3.4. Kanser Antijenleri**

#### **2.3.4.1. CA-125**

CA-125, 200 kDa ağırlığında, çölemik epitelyum derivatiflerinden salgılanan bir glikoproteindir (58). CA-125 molekülü normal over dokusu içinde, endometrium, endoserviks ve fallop tüpü epitelinde bulunmaktadır ancak hücresel fonksiyonu henüz bilinmemektedir. CA-

125 serum seviyesi menstrüel siklusla birlikte değişmektedir. Gebelikte özellikle ilk trimesterde serum düzeyi artmaktadır. Populasyon taramalarında benign hastalıkların %6'sında pozitiflik bulunmaktadır. Bunlar arasında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği bulunmaktadır. CA-125 seviyesi; pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserde de yükselmektedir. Erken evre over kanserinin %50 oranında, ileri evre over kanserinde ise %90 oranında CA-125 seviyesi normal değerlerin üzerinde saptanmaktadır. Özellikle seröz tip epitelyal over kanserinde yükselmekle birlikte, müsinöz over kanserlerinin %10'unda da yüksek olarak bulunmaktadır. Tümörün histolojik diferansiyasyonuna bağlı olarak da bu oran değişmemektedir (59).

İHK'sal olarak ovarian epitelyal tümörler ile serviks, endometrium, gastrointestinal trakt, tiroid ve meme karsinomlarında eksprese edildiği gösterilmiştir (60-62).

#### **2.3.4.2. CA 15-3**

Yüksek molekül ağırlıklı bir müsin glikoproteindir (MUC-1). Sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Ancak meme kanseri metastazları konusunda yardımcı olur. Meme kanseri (%96) dışında, akciğer kanserlerinde (%25), karaciğer kanserlerinde (%30) ve over kanserlerinde (%45) oranında yüksek bulunabilir. Bunun yanında kronik hepatit, karaciğer sirozunda, sarkoidoz, tüberküloz ve SLE'de de yükselebilir (37,63,64).

İHK'sal olarak meme, pankreas ve kolorektal karsinomlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (65-67)

#### **2.3.5. Diğer Tümör Belirteçleri**

Yukarıda belirtilen tümör belirteçlerine ilaveten çeşitli tümörlerin ayırıcı tanısında transforming growth faktör, fibroblast growth faktör, P53, kromogranin A, doku polipeptit antijeni, ferritin, aktin, desmin, S100, CD-117, CD-30, myoglobin ve vimentin gibi birçok antikor kullanılmaktadır.

#### **2.3.6. Adenokarsinomların Ayırıcı Tanısında Kullanılan İHK'sal Belirteçler**

##### **2.3.6.1. Sitokeratin 7 (CK7)**

CK7, 54 kDa ağırlığındadır. Birçok glandular ve duktal epitelde boyanma gösterir.



İHK'sal olarak safra duktus karsinomu (%90), mesane AK'u, meme karsinomu, HSK (%10-34), ovarian karsinomları, akciğer AK'u ve tükürük bezi karsinomlarında eksprese edildiği gösterilmiştir (68-73).

#### **2.3.6.2. Sitokeratin 19 (CK19)**

CK19, 40 kDa ağırlığındadır. CK7 ile koekspresyonu sıktır. Normal, neoplastik, duktal ve glandular epitellerde boyanma gösterir.

Safra duktus ve duktuluslarında, meme, kolon, pankreatik duktuslar, tükürük bezi asinileri, skuamöz epitel ve ter bezlerinde İHK'sal boyanmalar bildirilmiştir (74-77).

İHK'sal olarak tiroid papiller karsinom, meme karsinomu, kolanjiyokarsinom, endometrial karsinom, pankreatik duktal karsinom ve skuamöz hücreli karsinomlarda ekspresyon gösterilmiştir (78-81).

#### **2.3.6.3. Sitokeratin 20 (CK20)**

CK20, 46 kDa ağırlığındadır. CK7'ye göre daha kısıtlı ekspresyon yapar. Kolon, ince barsak, mide, ürotel ve Merkel hücrelerinde boyanma gösterir (82,83).

İHK'sal olarak kolon AK'u, mide AK'u (%18-31), pankreatik duktal karsinom, müsinöz ovarian tümörler, müsinöz bronkioloalveolar karsinom (BAK), transisyonel hücreli ve Merkel hücreli karsinomlarda ekspresyon gösterilmiştir (72,84-89).

#### **2.3.6.4. Epitelyal Membran Antijeni (EMA)**

Glandular ve duktal epitellerin çoğu ve bazı hematopoetik hücrelerde boyanmalar yapar. Çoğu AK'lardaki güçlü ekspresyon kötü prognoz ile ilişkilidir (90). Anaplastik large cell lenfomada da ekspresyon gösterilmiştir (91).

### **2.4. Seks Hormon Bağlayıcı Globülin**

İnsan seks hormon bağlayıcı globulini (SHBG) homodimerik yapıda yaklaşık 85.000 Dalton boyutunda bir glikoproteindir ve her bir monomeri bir steroide bağlanma bölgesi içerir (92,93). Biyolojik aktif seks steroidlerinin taşınmasını sağlayan major plazma proteinidir ve

SHBG' nin plazmadaki konsantrasyonu dolaşımdaki serbest seks steroidlerinin miktarını, yarı ömrünü ve hedef dokulara transportunu etkiler (94,95).

Yaklaşık 15 günlük yarı ömre sahip olan SHBG karaciğerde sentezlenir (96). Kan dolaşımında ana seks steroidlerinin çoğunluğu, östradiol ve testosteron (SHBG) olarak bilinen bir protein taşıyıcıya, bir beta-globuline bağlıdır. Çok küçük bir oranda kortikosteroid bağlayıcı globuline de bağlanır (97). SHBG testosteron-östrojen bağlayıcı globulin (TEBG) olarak da bilinir. SHBG testosterona sıkı bir şekilde bağlanır. Testosteron kanda 30 dakika ile bir saat kadar taşınır. Bu geçen süreden sonra ya hedef dokuya girer, ya da yıkım ürünlerine parçalanarak metabolize edilir (98). SHBG yapımını östrojen uyarır. Bundan dolayı kadınlarda iki kat fazladır. Ayrıca bazı karaciğer hastalıkları ve hipertiroidizm de yapımını artırır (99). Androjenlerin ilerleyen yaş ve hipotiroidizm ile yapımı azalır. Ayrıca albumin ve kortizol bağlayıcı globulin de bir miktar testosteron bağlayabilir. Fakat burada albumin ve testosteron birbirine zayıf olarak bağlanır (98). SHBG ve albumin yaklaşık olarak %97 ile %99 arasında testosteron bağlar. Bundan dolayı serbest ve biyolojik aktif testosteronun toplam miktarı %3 ile %1 arasındadır (99). SHBG'nin başlıca görevi, serumdaki serbest kısmı belli bir miktarda tutmaktır. Testosteron östrojenden daha fazla ilgiyle SHBG'e bağlanır. Bundan dolayı SHBG derişimindeki değişiklikler serbest testosteron miktarını serbest östrojenden daha fazla etkiler.

Hipertiroidizm, gebelik ve östrojen uygulamalarının tümü SHBG düzeylerini arttırırken, kortikoidler, androjenler, progestinler ve büyüme hormonu SHBG'yi azaltır. SHBG'nin dolaşımdaki düzeyi ağırlıkla ters orantılıdır ve bunun için belirgin kilo alımı SHBG'yi azaltabilir ve seks steroidlerinin serbest düzeylerinde önemli değişikliklere yol açabilir. Dolaşımdaki SHBG düzeylerindeki bir azalma için bir başka önemli mekanizma, insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir (yaştan ve ağırlıktan bağımsız olarak). Bu nedenle dolaşımdaki artmış insülin düzeyleri, SHBG düzeylerini azaltır ve bu, artan vücut ağırlığının SHBG üzerindeki etkisini yürüten temel mekanizma olabilir. İnsülin ve SHBG düzeyleri arasındaki bu ilişki o derece güçlüdür ki, SHBG konsantrasyonları hiperinsülinemik insülin direnci için bir işarettir ve düşük bir SHBG düzeyi, tip II diabetes mellitus gelişimi için bir habercidir (97). SHBG, iki

monomerden oluşmasına rağmen androjenler ve östrojenler için tek bir bağlantı noktası içeren bir glikoproteindir. Genin, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olduğu bulunmuştur. Kortikosteroid bağlayıcı globulin olarak da adlandırılan transkortin; kortizol, progesteron, deoksikortikosteron, kortikosteron ve diğer bazı minör kortikoid bileşikleri bağlayan bir plazma glikoproteindir. Normalde, dolaşımdaki kortizolün yaklaşık % 75'i transkortin'e bağlıdır, % 15'i gevşek olarak albumine bağlıdır ve % 10'u bağlantısız veya serbesttir, dolaşımdaki bağlanma kitle etkisi kanununa uyar: serbest, bağlanmamış hormon miktarı, bağlı hormonla denge halindedir. Bu nedenle SHBG'nin toplam bağlama kapasitesi, serbest ve bağlanmamış olan miktarı etkileyecektir. Ana seks steroidlerinin biyolojik etkileri büyük oranda serbest hormon olarak bilinen bağlanmamış kısım tarafından belirlenir. Hormon-protein kompleksi hedef hücre plazma zarında bir aktif alım işlemine katılabilir. Steroidlerin albumine bağlı kısmı bu bağlanma düşük afinitede olduğu için hücresel etki için de kullanılabilir (100).

## **2.5. İmmünohistokimyasal Çalışma Metodları**

### **2.5.1. İHK Nedir**

Rutin histolojik takip ve tetkik metodları dokuların ve bu dokuları oluşturan hücrelerin fenotipleri açısından özgün sonuçlar vermekten uzaktır. Bu açıdan daha özel ve özgün metodlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Bugün için bilinen en özgün işaretleme metodları immünohistokimyasal-immünohistokimyasal işaretlemeler ve insitu hibridizasyondur (101).

İmmünohistokimya-immünohistokimya işaretlenmiş antikolar kullanılarak hücre ve doku antijenlerinin buldukları yerde gösterilmesini sağlayan bir yöntemdir. İmmünohistokimya ilk kez 1941 yılında Albert H. Coons ve arkadaşları tarafından uygulandı. Bu araştırmacılar bir antikorun floresan bir boya ile işaretleyerek doku kesitlerinde antijenleri göstermek için kullandılar. Bu yöntemin gelişmesi sonucunda histopatolojinin birçok konularındaki belirsizlikler ortadan kalktı. Antijen-antikor reaksiyonu kesinlikle özgün bir reaksiyon olduğu

için doku elemanlarının (antijenlerin) şüphe götürmez bir şekilde tanınması mümkün oldu (102).

İmmünohistokimyanın (İHK) amacı; antijen-antikor reaksiyon yardımı ile çeşitli doku ve hücre komponentlerinin yerleşimlerini (İHK, immünfloresan) ve sayısal olarak miktarlarını (Flow-sitometri=akımsitometri) tespit etmektir (103).

İHK'sal işlemlerde antijenin iki temel özeliğinden yararlanılabilir. Birincisi immünojenitedir; bu özellik antikor yapımını sağlar. İkincisi ise spesifik reaksiyon vermesidir; bu özellik sayesinde değişik her antijen belirli antikorlarla reaksiyon verir. Her antijen organizma için yabancı bir madde olup spesifik antikor yapımını uyarır ve bu spesifik antikorlarla reaksiyona girerek ortadan kaldırır. Bu reaksiyonlar birçok antijen ve antikor molekülünü içeren immünkomplekslerin yapımına yol açar (103).

Antikor; antijenle ilişki kurarak, antijene karşı cevaplar oluşturan bir serum proteindir. Antikorlar serumlarda bulunan gamma globülin fraksiyonudur. Genellikle immünglobülin (Ig) olarak isimlendirilir. Büyüklük, ağırlık, yapı, fonksiyon ve diğer özellikleri ile beş farklı sınıfa ayrılır. Bunlar IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM'dir. İHK'da kullanılan antikorlar genelde IgG sınıfına ait antikorlardır (103,104).

İHK'da kullanılan antikorlar ikiye ayrılır:

1. Poliklonal antikorlar
2. Monoklonal antikorlar

### **2.5.2. Işık Mikroskopide İmmünişaretleme Teknikleri**

İmmünboyamada ışık ve elektron mikroskopi seviyesinde yöntemler benzer olmakla beraber işaretleme maddelerinin farklılığı nedeniyle immünişaretlemede de farklılıklar vardır. Hücresel antijeni saptamada çeşitli immünohistokimyasal yöntemler vardır. Bu yöntemler antikorlara bağlanan işaret maddelerine göre üç ana sınıfta toplanabilir (104).

1. İmmünezim yöntemi
2. İmmünfluoresan yöntemi
3. İmmünaltın yöntemi

### **2.5.2.1. İmmüenzim Yöntemi**

İmmüenzim yönteminde reaksiyonun sonucunu gözlemek için işaret maddesi olarak bir enzim kullanılır. Enzimin renklendirilmiş reaksiyon ürünleri, mikroskopta antijen-antikor kompleksinin immünreaksiyon sonucu olarak gözlenir. En sık kullanılan enzimler; peroksidaz, alkali fosfataz, glukoz oksidaz ve galaktozidazdır (105).

Peroksidaz enzimi en yaygın kullanılan işaret yöntemlerinden biridir. Ancak birçok dokuda endojen olarak bulunduğundan immünboyama işlemleri sırasında istenmeyen boyanmaların engellenmesi için endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksit ile baskılanır. Peroksidaz enzim ürünleri birçok kromojen (boyar madde) ile reaksiyona girerek mikroskopik olarak gözlenir (105).

### **2.5.2.2. İmmünfluoresan Yöntemi**

İmmünfluoresan yönteminde antikorlara bir fluoresan madde bağlanır. İdeal bir immünfluoresan madde yüksek oranda kısa dalga ışınlarını absorblama özelliğinde olmalıdır. Fluoresan mikroskopta, antikorlara bağlı bu maddeler için uygun filtreler kullanılarak işaret yeşil, kırmızı veya mavi renklerde gözlenir (105).

### **2.5.2.3. İmmünaltın Yöntemi**

İmmünaltın yönteminde işaret maddesi olarak antikora koloidal altın partikülleri bağlanır. Işık mikroskopide immünışaret, gümüş tuzları ile yapılan bir redüksiyon işlemi ile altın partiküllerinin gümüş metali ile kaplanması ile alınır (105).

### **2.5.3.Boyama Yöntemleri**

### **2.5.3.1. Direkt Yöntem**

Bir antijenin ilgili işaretli antikorunu ile doğrudan bağlanmasıdır. Çabuk sonuç alınan bir işlemdir. Parafin kesitlere önerilmez. Esas uygulama alanı dondurulmuş kesitlerdir (105).

### **2.5.3.2. İndirekt Yöntem**

Antijen ile bağlantıya girecek primer antikor işaretlidir. İşaretlenen ikinci bir antikor kullanılır. Bu işaretli ikinci (sekonder) antikorun, primer antikorun geliştirdiği hayvan türünün immünglobülinine karşı oluşturulması gereklidir. Bu yöntem direkt yöntemden daha hassas sonuç verir. (105).

### **2.5.3.3. Protein-A Yöntemi**

Staphylococcus aureus adlı bakterinin hücre duvarından izole edilen protein A, çeşitli memeli türlerinin IgG molekülüne bağlanır. Bu nedenle protein A sekonder antikor gibi düşünülebilir(105).

### **2.5.3.4. İşaretlenmemiş Antikor Yöntemleri (Enzim-Anti-enzim Yöntemleri)**

Bu yöntemde iki antikor ve üç enzim molekülünden oluşan enzim-anti-enzim immün kompleksinin kullanılması esasına dayanan indirekt yöntemlerdir. Kullanılan enzim-anti-enzim komplekslerine göre teknikler isimlendirilir. En hassas ve en iyi sonuç alınan bu nedenle en yaygın olarak kullanılan İHK yöntemleridir (105).

#### **2.5.3.4.1. Peroksidaz-Anti-Peroksidaz (PAP) Tekniği**

Bu metod birincil antikor, ikincil antikor ve PAP kompleksini içermektedir. Birincil antikor spesifik olarak antijene karşı bir antikordur. İkincil antikor hem birincil antikora hem de PAP kompleksine bağlanma özelliğine sahip bir antikordur (103).

#### **2.5.3.4.2. APAAP Tekniği**

Bu metotta enzim olarak alkalın fosfataz kullanılması dışında hemen hemen PAP metoduyla aynıdır. İkincil antikora bağlanmış alkalın fosfataz-anti alkalın fosfataz kompleksi mevcuttur (103).

#### **2.5.3.5. Avidin-Biotin Yöntemi**

Bu metodun temelinde, yumurta beyazından elde edilen avidin proteini ile dört molekülden oluşan biotin vitaminin aralarında fiziksel bağlantı kurma özelliği bulunmaktadır. Bu metotta ikincil antikor konjuge olmuş peroksidaz avidin-biotin kompleksi içermektedir. Bu kompleksle substrat olarak verilen kromojen tepkimeye girmekte ve sonuç renkli ürün olarak doku antijeni görünür hale gelmektedir. Avidinin biotine bağlanma kapasitesinin yüksek olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (103).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereç**

1994-2008 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gelen, tükürük bezi AKK ve MEK'u, akciğerin BAK ve AK'u, memenin İDK'u, mide ve kolon AK'u, safra kesesi AK'u, pankreas AK'u, prostat AK'u, endometrial AK, overin seröz kist adenokarsinom (SKAK) ve müsinöz kist adenokarsinomu (MKAK) tanısı almış toplam 116 olgu ile, her organa ait beş ya da altı, endometriuma ait 12 (altı proliferatif, altı sekretuar fazda) adet normal doku örneği belirlendi. Olguların lam arşivinden çıkarılan preparatları, yeniden değerlendirildi ve İHK'sal boyama için uygun bloklar seçildi. Serviks ve karaciğere ait yeterli primer AK örneği temin edilemediğinden bu organlar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.2. Yöntem**

Bu olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış kesitlerinin tümü ışık mikroskopunda tekrar incelendi. Tümörü en iyi örnekleyen birer adet H&E boyalı lamın ait olduğu parafin bloklar İHK'sal olarak SHBG ile boyanmak üzere seçildi.

##### **3.2.1. İHK'sal Boyama**

Çalışmada kullanılan SHBG antikorunu, RERM Laboratuvarları öğretim üyesi Prof. Dr. Catherine Grenot'tan temin edildi.

Dört mikron kalınlığındaki kesitler, ksilende deparafinize edilip, etanol serileri içinde dehidrate edildi. %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra distile su ile yıkanarak 20 dakika, 750 W'da Target Retrieval solüsyonunda (1/10 sulandırılarak), her beş dakikada birer dakika ara verilerek toplam 20 dakika antijen uygulandı.Yirmi dakika oda ısısında



bekletildikten sonra, distile suda yıkandı. PBS'de (phosphate-buffered saline) beş dakika bekletildi. 1/1000 dilüe edilmiş SHBG ile bir saat inkübe edildi. Antikor arındırılarak 10 dakika PBS'de bekletildi. Anti-polyvalent biotinylated solüsyonunda 15 dakika inkübe edildikten sonra, 10 dakika PBS'de tutuldu. Streptavidin Peroxidase solüsyonunda 15 dakika inkübe edildi. 10 dakika PBS'de bekletildikten sonra AEC (3 amino-9-etylcarbazole) kromojende beş dakika bekletildi. Distile su ile yıkandı. Kesitler zıt boyama için Mayer's Hematoksilen'de beş dakika tutuldu. Daha sonra akan musluk suyunda yıkanarak ultramound ile kapatıldı.

### **3.2.2. Değerlendirme**

SHBG antikoruna ile boyanan preparatlarda boyanmalar, boyanma tipi, yoğunluğu ve boyanan hücrelerin miktarına (yaygınlık) göre değerlendirildi.

Buna göre;

Boyanma tipine göre sitoplazmik, membranöz ve sekretuar boyanma,

Boyanma yoğunluğuna göre;

Boyanma yok: (-) (skor 0)

Şüpheli boyanma: (+)/(-) (skor 1)

Zayıf boyanma: (+) (skor 2)

Orta derecede boyanma: (++) (skor 3)

Kuvvetli boyanma: (+++) (skor 4)

Boyanma yaygınlığına göre;

Hücrelerin %0-10'unda boyanma: (+)

Hücrelerin %11-50'sinde boyanma: (++)

Hücrelerin %51-75'inde boyanma: (+++)

Hücrelerin %76-100'ünde boyanma: (++++) şeklinde değerlendirildi.

### **3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Her bir organa ait karsinomların boyanma özellikleri bakımından; tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu özelliklerin organlar ve organ-bölgeleri ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla Ki-kare testi yapıldı. Ayrıca bu değişkenler arasındaki ilişkileri görsel olarak belirlemek amacıyla Basit Uygunluk Analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak %5 alındı ve tüm hesaplamalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 for Windows® istatistik paket programında yürütüldü.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 10 organa ait 64 adet normal doku ile, 19 tükürük bezi karsinomu (10 AKK+ dokuz MEK), 10 akciğer karsinomu (dört BAK+ altı AK), dokuz prostat AK'ü, 10 endometrial AK, 14 over karsinomu (10 SKAK+ dört MKAK), beş safra kesesi AK'ü, 11 pankreas AK'ü, 13 kolon AK'ü, 15 mide AK'ü, 10 İDK kapsayan 116 tümöral olgudan oluşmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1:Çalışılan organlardaki vaka sayısı

ORGAN	Normal Olgu	Adenokarsinom
Akciğer	6	10
Prostat	6	9
Tükürük bezi	5	19
Endometrium	12	10
Over	6	14
Safra kesesi	6	5
Pankreas	5	11
Kolon	6	13
Mide	6	15
Meme	6	10

#### 4.1. İHK'sal Bulgular

SHBG ile boyanan normal ve tümöral dokular; boyanma tipi, yoğunluğu ve boyanan hücrelerin miktarına (yaygınlık) göre değerlendirildi (Tablo 2-4).

İlgili organların normal dokularına yapılan boyamada tükürük bezi, safra kesesi ve kolonda hiç boyanma görülmedi. Akciğer ve prostatın tüm normal doku örneklerinde (++) yoğunluk ve yaygınlıkta sekretuar boyanma; sekretuar endometriumun altısının üçünde (+), birinde (++); proliferatif endometriumun altısının dördünde (+) yoğunluk ve yaygınlıkta sekretuar boyanma görüldü. Mideye ait altı örnekte mide parietal hücreleri üçte üçte (++) yoğunluk ve yaygınlıkta sitoplazmik boyanırken diğer hücrelerde boyanma izlenmedi. Altı over dokusunun üçünde granüloza hücrelerinde (++) yoğunlukta sitoplazmik, birinde (++) yoğunlukta sekretuar boyanma izlendi. Bir over dokusunda granüloza hücresi izlenmedi ve over stromasında da boyanma görülmedi. Altı adet meme dokusunun ikisinde (++) ikisinde (+); beş adet pankreasın ikisinde (+++), birinde (++) ikisinde (+) yoğunluk ve yaygınlıkta sitoplazmik boyanma izlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Normal dokuların boyanma özellikleri

Olgu no	Biyopsi no	Organ	Sitoplazmik		Membranöz		Sekretuar	
			Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık
1	4618-2007	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
2	2193-2007	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
3	1623-2008	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
4	2053-2008	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
5	165-2009	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
6	646-2009	AC	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
7	879-2007	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
8	1101-2006	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
9	4966-2004	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
10	450-2009	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
11	746-2009	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
12	811-2009	PRS	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
13	6852-2007	TB	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	1888-2006	TB	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
15	688-1998	TB	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	1973-2009	TB	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
17	8870-2009	TB	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
18	642-2008	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
19	661-2008	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
20	1017-2008	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
21	1691-2009	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
22	1741-2009	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
23	1965-2009	SENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)
24	724-2008	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
25	8804-2007	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
26	8852-2007	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
27	2143-2009	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
28	2251-2009	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
29	3417-2009	PENDM	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
30	743-2006	OVER	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
31	4365-2007	OVER	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
32	3055-2007	OVER	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)
33	1661-2007	OVER	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
34	5010-2008	OVER	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35	2381-2009	OVER	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36	548-2008	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
37	335-2008	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
38	259-2008	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
39	31-2009	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
40	32-2009	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
41	129-2009	SK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
42	8549-2007	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
43	1503-2008	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
44	8517-2007	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
45	4479-2008	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
46	2040-2009	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
47	2200-2009	KLN	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
48	4233-2001	MİDE	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
49	3983-2001	MİDE	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
50	5375-2004	MİDE	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
51	3027-2008	MİDE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
52	1698-2009	MİDE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
53	3489-2009	MİDE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
54	3363-2006	MEME	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
55	4098-2007	MEME	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
56	1042-2007	MEME	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
57	4520-2005	MEME	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
58	1804-2006	MEME	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
59	1897-2009	MEME	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
60	1291-2008	PANK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
61	1190-2001	PANK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
62	453-2000	PANK	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
63	3408-2008	PANK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
64	4556-2008	PANK	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tablo 3: Tüm tümöral olguların boyanma özellikleri

Olgu no	Biyopsi no	Organ	Tanı	BOYANMA					
				Sitoplazmik		Membranöz		Sekretuar	
				Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık
1	803/2007	AC	BAK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	4618/2003	AC	BAK	(++)	(+++)	(++)	(+++)	(-)	(-)
3	2156/2002	AC	BAK	(++)	(+++)	(++)	(+++)	(-)	(-)
4	2682/1998	AC	BAK	(++)	(++)	(++)	(++)	(-)	(-)
5	660/2008	AC	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	97/2007	AC	AK	(+/-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	2861/2006	AC	AK	(++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	2244/2004	AC	AK	(+/-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	1893/2002	AC	AK	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
10	2864/2001	AC	AK	(++)	(++++)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	2612/2004	PRS	AK	(++)	(+)	(-)	(-)	(++)	(+)
12	2289/2004	PRS	AK	(++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
13	428/2004	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	4834/2003	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
15	4191/2003	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	3880/2003	PRS	AK	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
17	3519/2003	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
18	3258/2003	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	4600/2002	PRS	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
20	1919/1999	TB	MK	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
21	3158/1999	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
22	2900/2002	TB	MK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
23	4463/2002	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
24	2286/2004	TB	MK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
25	5897/2005	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
26	3383/2007	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
27	6852/2007	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
28	7377/2007	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
29	7698/2007	TB	MK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
30	1765/1996	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
31	286/1998	TB	AKK	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
32	468/1998	TB	AKK	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
33	688/1998	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
34	2152/2006	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35	3641/2006	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36	6655/2006	TB	AKK	(-)	(-)	(++)	(++)	(-)	(-)
37	5301/2005	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
38	4627/2006	TB	AKK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
39	3059/1998	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
40	2135/2003	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
41	6141/2006	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
42	226/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
43	2073/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
44	3055/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
45	3963/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
46	4365/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
47	7915/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
48	8417/2007	ENDM	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+/-)	(+)
49	1291/2008	OVER	SAK	(+++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
50	2925/2007	OVER	SAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+++)	(+++)
51	6370/2007	OVER	SAK	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
52	1552/2006	OVER	SAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(+++)
53	2453/2006	OVER	SAK	(++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
54	3068/2006	OVER	SAK	(++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
55	6150/2006	OVER	SAK	(+++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
56	4320/2005	OVER	SAK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
57	5881/2003	OVER	SAK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
58	5010/2002	OVER	SAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+++)	(+++)
59	3468/1998	OVER	MAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(++)
60	1196/2006	OVER	MAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(++)
61	4626/2006	OVER	MAK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
62	4770/2006	OVER	MAK	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
63	404/1998	SK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tablo 3 devam

64	326/1999	SK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
65	6203/2005	SK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
66	1102/2007	SK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
67	7859/2007	SK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
68	453/2000	PANK	AK	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
69	3669/2000	PANK	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
70	1190/2001	PANK	AK	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
71	3432/2001	PANK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
72	5394/2002	PANK	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
73	3596/2004	PANK	AK	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
74	3755/2004	PANK	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
75	172/2007	PANK	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
76	3416/2007	PANK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
77	6706/2007	PANK	AK	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
78	6569/2007	PANK	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
79	8549/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
80	8517/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
81	8490/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
82	7327/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
83	7176/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
84	6016/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
85	5156/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
86	1248/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
87	2593/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
88	235/2007	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
89	7721/2006	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
90	4040/2006	KLN	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
91	3805/2006	KLN	AK	(++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	(-)
92	292/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
93	867/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
94	2994/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
95	3646/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
96	4859/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
97	6516/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
98	7625/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
99	1570/2007	MİDE	AK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
100	2147/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
101	2876/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
102	4455/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
103	4792/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
104	7529/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
105	7624/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
106	7689/2007	MİDE	AK	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
107	300/2007	MEME	İDK	(+++)	(++++)	(-)	(-)	(-)	(-)
108	921/2007	MEME	İDK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
109	1042/2007	MEME	İDK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
110	378/2008	MEME	İDK	(++)	(++++)	(-)	(-)	(-)	(-)
111	177/2007	MEME	İDK	(++)	(++++)	(-)	(-)	(-)	(-)
112	4098/2007	MEME	İDK	(++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
113	969/2008	MEME	İDK	(++)	(++++)	(-)	(-)	(-)	(-)
114	1035/2008	MEME	İDK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
115	1102/2008	MEME	İDK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)
116	2888/2008	MEME	İDK	(+)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PENDM: Proliferatif endometrium PRS: Prostat, SENDM: Sekretuar endometrium SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi

Tablo 4: Tümörlerin boyanma özellikleri

Tümörler	Vaka sayısı	Boyanan toplam vaka										Boyanma yüzdesi	Sitoplazmik boyanan vaka sayısı	Sitoplazmik boyanan vaka yüzdesi	Sekretuar boyanan vaka sayısı	Apikal boyanan vaka yüzdesi	Membranöz boyanan vaka sayısı	Membranöz boyanan vaka yüzdesi	Ortak boyanmalar	
		Yaygınlık					Yoğunluk												Sitoplazmik / Membranöz	Sitoplazmik / Apikal
		-	+1	+2	+3	+4	0	1	2	3	4									
BAK	4	0	1	1	2	0	0	0	1	2	1	%100	4	%100	0	%0	3	%75	3	0
AC AK	6	0	4	0	1	1	0	2	2	2	0	%100	5	%83,3	0	%0	1	%16,7	0	0
PRS AK	9	0	2	6	1	0	0	0	0	7	2	%100	9	%100	1	%11,1	0	%0	0	1
MEK	10	5	5	0	0	0	5	0	3	2	0	%50	3	%30	2	%20	0	%0	0	0
AKK	9	6	2	1	0	0	6	0	2	0	1	%33,3	0	%0	0	%0	3	%33,3	0	0
ENDM AK	10	1	9	0	0	0	1	1	8	0	0	%90	0	%0	9	%90	0	%0	0	0
SKAK	10	0	0	4	3	3	0	0	2	3	5	%100	7	%70	3	%30	0	%0	0	0
MKAK	4	1	1	2	0	0	1	0	0	3	0	%75	1	%25	2	%50	0	%0	0	0
SK AK	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	0
PANK AK	11	3	6	0	2	0	3	0	4	2	2	%72,7	8	%72,7	0	%0	0	%0	0	0
KLN AK	13	12	0	0	1	0	12	0	0	1	0	%7,7	1	%7,7	0	%0	0	%0	0	0
MİDE AK	15	14	0	1	0	0	14	0	0	1	0	%6,7	1	%6,7	0	%0	0	%0	0	0
İDK	10	0	0	6	0	4	0	0	3	3	4	%100	10	%100	0	%0	0	%0	0	0

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kist adenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid

karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SKAK: Seröz kist adenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi



Boyanma yoğunluğuna gre 116 AK olgusunun 47'sinde (skor 0) (%40,5), nde (skor 1) (%2,6), 25'inde (skor 2) (%21,6), 26'sında (skor 3) (%22,4), 15'inde (skor4) (%12,9) boyanma izlendi (Tablo 5).

Tablo 5: AK olgularının yoğunluğa gre dağılımı

YOĞUNLUK	VAKA	YZDE
Skor 0	47	%40,5
Skor 1	3	%2,6
Skor 2	25	%21,6
Skor 3	26	%22,4
Skor 4	15	%12,9

Boyanma yaygınlığına göre; 116 AK olgusunun 47'sinde (-) (%40,5), 30'unda (+) (%25,9), 21'inde (++) (%18,1), 10'unda (+++) (%8,6), sekizinde (++++) (%6,9) boyanma izlendi (Tablo 5).

Tablo 6: AK olgularının yaygınlığa göre dağılımı

YAYGINLIK	VAKA	YÜZDE
-	47	%40,5
+	30	%25,9
++	21	%18,1
+++	10	%8,6
++++	15	%12,9

116 AK olgusunun 72'sinde boyanma izlenirken 44 olguda boyanma izlenmedi. Safra kesesi AK'unda hiç boyanma görülmedi.

Boyanma tipine göre; 49 olguda sitoplazmik, altı olguda membranöz, 17 olguda sekretuar boyanma izlendi (Tablo 7).

Tablo 7: AK olgularının boyanma tipine göre dağılımı

BOYANMA TİPİ	VAKA	YÜZDE
Sitoplazmik	49	%42,2
Membranöz	6	%5,2
Sekretuar	17	%17,4
Toplam	72	%62,1

Safra kesesi AK olgularının hiçbirinde boyanma izlenmezken (%100), kolon AK'larının 12'sinde (%92,3), mide AK'larının 14'ünde (%93,3), MEK'ların beşinde (%50), AKK'ların altısında (%66,7) boyanma görülmedi. Prostat AK'larının yedisinde (%77,8) (++) (Resim 1,2), ikisinde (%22,2) (+++); endometrial AK'ların birinde (%10) (+)/(-), sekizinde (%80) (+) (Resim 4); İDK'ların üçünde (%30) (+), üçünde (%30) (++) , dördünde (%40) (+++) (Resim 3); BAK'ların birinde (%25) (+), ikisinde (%50) (++) (Resim 5), birinde (%25) (+++); akciğer AK'larının ikisinde (%33,3) (+)/(-), ikisinde (%33,3) (+), ikisinde (%33,3) (++) ; over SKAK'larının ikisinde (%20) (+), üçünde (%30) (++) , beşinde (%50) (+++) (Resim 6,7); over MKAK'larının üçünde (%75) (++) , kolon AK'larının birinde (%7,7) (++) (Resim 8), mide AK'larının birinde (%6,7) (++) , MEK'ların üçünde (%30) (+), ikisinde (%20) (++) (Resim 9), adenoid kistik karsinomların ikisinde (%22,2) (+), birinde (%11,1) (+++) boyanma yoğunluğu izlendi. SHBG ile boyanan karsinomların organlar ve boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 8).

Prostat AK'larının ikisinde (%22,2) (+), altısında (%66,7) (++) , birinde (%11,1) (+++); endometrial AK'ların dokuzunda (%90) (+); pankreas AK'larının altısında (%54,5) (+), ikisinde (%18,2) (+++); İDK'ların altısında (%60) (++) , dördünde (%40) (+++); BAK'ların birinde (%25) (+), birinde (%25) (++) , ikisinde (%50) (+++); akciğer AK'larının dördünde (%66,7) (+), birinde (%16,7) (+++), birinde (%16,7) (+++); MEK'ların beşinde (%50) (+); over SKAK'larının dördünde (%40) (++) , üçünde (%30) (+++), üçünde (%30) (+++); over MKAK'larının birinde (%25) (+), ikisinde (%50) (++) boyanma yaygınlığı izlendi. SHBG ile

boyanan karsinomların organlar ve boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 9).

Tüm olgularda boyanma tipine göre yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 10-12).

Tablo 8: AK'ların boyanma yoğunluğuna göre dağılımı

Organ	Tümör		YOĞUNLUK					Toplam
			0	1	2	3	4	
PRS	AK	Sayı	0	0	0	7	2	9
		Organ içindeki %	0%	0%	0%	77,8%	22,2%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	0%	0%	0%	26,9%	13,3%	7,8%
		Toplam yüzde	0%	0%	0%	6,0%	1,7%	7,8%
ENDM	AK	Sayı	1	1	8	0	0	10
		Organ içindeki %	10,0%	10,0%	80,0%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	2,1%	33,3%	32,0%	0%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	0,9%	,9%	6,9%	0%	0%	8,6%
SK	AK	Sayı	5	0	0	0	0	5
		Organ içindeki %	100,0%	0%	0%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	10,6%	0%	0%	0%	0%	4,3%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	0%	0%	0%	4,3%
PANK	AK	Sayı	3	0	4	2	2	11
		Organ içindeki %	27,3%	0%	36,4%	18,2%	18,2%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	6,4%	0%	16,0%	7,7%	13,3%	9,5%
		Toplam yüzde	2,6%	0%	3,4%	1,7%	1,7%	9,5%
KLN	AK	Sayı	12	0	0	1	0	13
		Organ içindeki %	92,3%	0%	0%	7,7%	0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	25,5%	0%	0%	3,8%	0%	11,2%
		Toplam yüzde	10,3%	0%	0%	0,9%	0%	11,2%
MİDE	AK	Sayı	14	0	0	1	0	15
		Organ içindeki %	93,3%	0%	0%	6,7%	0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	29,8%	0%	0%	3,8%	0%	12,9%
		Toplam yüzde	12,1%	0%	0%	0,9%	0%	12,9%
MEME	IDK	Sayı	0	0	3	3	4	10
		Organ içindeki %	0%	0%	30,0%	30,0%	40,0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	0%	0%	12,0%	11,5%	26,7%	8,6%
		Toplam yüzde	0%	0%	2,6%	2,6%	3,4%	8,6%
AC	BAK	Sayı	0	0	1	2	1	4
		Organ içindeki %	0%	0%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	0%	0%	4,0%	7,7%	6,7%	3,4%
		Toplam yüzde	0%	0%	0,9%	1,7%	0,9%	3,4%
	AK	Sayı	0	2	2	2	0	6
		Organ içindeki %	0%	33,3%	33,3%	33,3%	0%	100,0%
AKK	Sayı	0	2	2	2	0	6	
	Organ içindeki %	0%	33,3%	33,3%	33,3%	0%	100,0%	
TB	MEK	Sayı	5	0	3	2	0	10
		Organ içindeki %	50,0%	0%	30,0%	20,0%	0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	10,6%	0%	12,0%	7,7%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	2,6%	1,7%	0%	8,6%
	AKK	Sayı	6	0	2	0	1	9
		Organ içindeki %	66,7%	0%	22,2%	0%	11,1%	100,0%
OVER	SKAK	Sayı	0	0	2	3	5	10
		Organ içindeki %	0%	0%	20,0%	30,0%	50,0%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	0%	0%	8,0%	11,5%	33,3%	8,6%
	MKAK	Sayı	0%	0%	1,7%	2,6%	4,3%	8,6%
		Sayı	1	0	0	3	0	4
		Organ içindeki %	25,0%	0%	0%	75,0%	0%	100,0%
TOTAL		Sayı	47	3	25	26	15	116
		Organ içindeki %	40,5%	2,6%	21,6%	22,4%	12,9%	100,0%
		Boyanma yoğ içinde%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplam yüzde	40,5%	2,6%	21,6%	22,4%	12,9%	100,0%

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi, Boyanma yoğ içinde%: Boyanma yoğunluğu içindeki %

Tablo 9: AK'ların boyanma yaygınlığına göre dağılımı

Organ	Tümör		YAYGINLIK					Toplam
			0	1	2	3	4	
PRS	AK	Sayı	0	2	6	1	0	9
		Organ içindeki %	0%	22,2%	66,7%	11,1%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	0%	6,7%	28,6%	10,0%	0%	7,8%
		Toplam yüzde	0%	1,7%	5,2%	0,9%	0%	7,8%
ENDM	AK	Sayı	1	9	0	0	0	10
		Organ içindeki %	10,0%	90,0%	0%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	2,1%	30,0%	0%	0%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	,9%	7,8%	0%	0%	0%	8,6%
SK	AK	Sayı	5	0	0	0	0	5
		Organ içindeki %	100,0%	0%	0%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	10,6%	0%	0%	0%	0%	4,3%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	0%	0%	0%	4,3%
PANK	AK	Sayı	3	6	0	2	0	11
		Organ içindeki %	27,3%	54,5%	0%	18,2%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	6,4%	20,0%	0%	20,0%	0%	9,5%
		Toplam yüzde	2,6%	5,2%	0%	1,7%	0%	9,5%
KLN	AK	Sayı	12	0	0	1	0	13
		Organ içindeki %	92,3%	0%	0%	7,7%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	25,5%	0%	0%	10,0%	0%	11,2%
		Toplam yüzde	10,3%	0%	0%	0,9%	0%	11,2%
MİDE	AK	Sayı	14	0	1	0	0	15
		Organ içindeki %	93,3%	0%	6,7%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	29,8%	0%	4,8%	0%	0%	12,9%
		Toplam yüzde	12,1%	0%	,9%	0%	0%	12,9%
MEME	IDK	Sayı	0	0	6	0	4	10
		Organ içindeki %	,0%	0%	60,0%	0%	40,0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	,0%	0%	28,6%	0%	50,0%	8,6%
		Toplam yüzde	,0%	0%	5,2%	0%	3,4%	8,6%
AC	BAK	Sayı	0	1	1	2	0	4
		Organ içindeki %	0%	25,0%	25,0%	50,0%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	0%	3,3%	4,8%	20,0%	0%	3,4%
	AK	Sayı	0	4	0	1	1	6
		Organ içindeki %	0%	66,7%	0%	16,7%	16,7%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	0%	13,3%	0%	10,0%	12,5%	5,2%
TB	MEK	Sayı	5	5	0	0	0	10
		Organ içindeki %	50,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	10,6%	16,7%	,0%	,0%	,0%	8,6%
	AKK	Sayı	6	2	1	0	0	9
Organ içindeki %		66,7%	22,2%	11,1%	0%	0%	100,0%	
Boyanma yay içinde%		12,8%	6,7%	4,8%	0%	0%	7,8%	
OVER	SKAK	Sayı	0	0	4	3	3	10
		Organ içindeki %	0%	0%	40,0%	30,0%	30,0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	0%	0%	19,0%	30,0%	37,5%	8,6%
	MKAK	Sayı	1	1	2	0	0	4
		Organ içindeki %	25,0%	25,0%	50,0%	0%	0%	100,0%
		Boyanma yay içinde%	2,1%	3,3%	9,5%	0%	0%	3,4%
TOTAL	Sayı	47	30	21	10	8	116	
	Organ içindeki %	40,5%	25,9%	18,1%	8,6%	6,9%	100,0%	
	Boyanma yay içinde%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam yüzde	40,5%	25,9%	18,1%	8,6%	6,9%	100,0%	

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SENDM: SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi, Boyanma yay içinde%: Boyanma yaygınlığı içindeki %

Tablo 10: AK'ların sitoplazmik boyanmaya göre dağılımı

Organ	Tümör	SİTOPLAZMİK		Toplam	
		(-)	(+)		
PRS	AK	Sayı	0	9	9
		Organ içindeki %	0%	100,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	0%	18,4%	7,8%
		Toplam yüzde	0%	7,8%	7,8%
ENDM	AK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	14,9%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%
SK	AK	Sayı	5	0	5
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	7,5%	0%	4,3%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	4,3%
PANK	AK	Sayı	3	8	11
		Organ içindeki %	27,3%	72,7%	100,0%
		Sitop boy içinde%	4,5%	16,3%	9,5%
		Toplam yüzde	2,6%	6,9%	9,5%
KLN	AK	Sayı	12	1	13
		Organ içindeki %	92,3%	7,7%	100,0%
		Sitop boy içinde%	17,9%	2,0%	11,2%
		Toplam yüzde	10,3%	0,9%	11,2%
MİDE	AK	Sayı	14	1	15
		Organ içindeki %	93,3%	6,7%	100,0%
		Sitop boy içinde%	20,9%	2,0%	12,9%
		Toplam yüzde	12,1%	0,9%	12,9%
MEME	IDK	Sayı	0	10	10
		Organ içindeki %	0%	100,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	0%	20,4%	8,6%
		Toplam yüzde	0%	8,6%	8,6%
AC	BAK	Sayı	0	4	4
		Organ içindeki %	0%	100,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	0%	8,2%	3,4%
		Toplam yüzde	0%	3,4%	3,4%
	AK	Sayı	1	5	6
		Organ içindeki %	16,7%	83,3%	100,0%
TB	MEK	Sayı	7	3	10
		Organ içindeki %	70,0%	30,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	10,4%	6,1%	8,6%
	AKK	Sayı	9	0	9
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	13,4%	0%	7,8%
OVER	SKAK	Sayı	3	7	10
		Organ içindeki %	30,0%	70,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	4,5%	14,3%	8,6%
	MKAK	Sayı	3	1	4
		Organ içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
		Sitop boy içinde%	4,5%	2,0%	3,4%
TOPLAM		Sayı	Sayı	49	116
		Organ içindeki %	67	49	116
		Sitop boy içinde%	57,8%	42,2%	100,0%
		Toplam yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SENDM: SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi, Sitop boy içinde%: Sitoplazmik boyanma içindeki %

Tablo 11: AK'ların membranöz boyanmaya göre dağılımı

Organ	Tümör	MEMBRANÖZ		Toplam	
		(-)	(+)		
PRS	AK	Sayı	9	0	9
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	8,2%	0%	7,8%
		Toplam yüzde	7,8%	0%	7,8%
ENDM	AK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	9,1%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%
SK	AK	Sayı	5	0	5
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	4,5%	0%	4,3%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	4,3%
PANK	AK	Sayı	11	0	11
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	10,0%	0%	9,5%
		Toplam yüzde	9,5%	0%	9,5%
KLN	AK	Sayı	13	0	13
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	11,8%	0%	11,2%
		Toplam yüzde	11,2%	0%	11,2%
MİDE	AK	Sayı	15	0	15
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	13,6%	0%	12,9%
		Toplam yüzde	12,9%	0%	12,9%
MEME	IDK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	9,1%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%
AC	BAK	Sayı	1	3	4
		Organ içindeki %	25,0%	75,0%	100,0%
		Memb boy içinde%	,9%	50,0%	3,4%
		Toplam yüzde	,9%	2,6%	3,4%
	AK	Sayı	5	1	6
		Organ içindeki %	83,3%	16,7%	100,0%
Memb boy içinde%	4,5%	16,7%	5,2%		
Toplam yüzde	4,3%	,9%	5,2%		
TB	MEK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	9,1%	0%	8,6%
	Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%	
	AKK	Sayı	7	3	9
		Organ içindeki %	77,8%	22,2%	100,0%
Memb boy içinde%		6,4%	33,3%	7,8%	
Toplam yüzde	6,0%	1,7%	7,8%		
OVER	SKAK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Memb boy içinde%	9,1%	0%	8,6%
	Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%	
	MKAK	Sayı	4	0	4
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
Memb boy içinde%		3,6%	0%	3,4%	
Toplam yüzde	3,4%	0%	3,4%		
TOPLAM		Sayı	110	6	116
		Organ içindeki %	94,8%	5,2%	100,0%
		Memb boy içinde%	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplam yüzde	94,8%	5,2%	100,0%

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SENDM: SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi, Memb boy içinde%: Membranöz boyanma içindeki %

Tablo 12: AK'ların sekretuar boyanmaya göre dağılımı

Organ	Tümör	SEKRETUAR		Toplam	
		(-)	(+)		
PRS	AK	Sayı	8	1	9
		Organ içindeki %	88,9%	11,1%	100,0%
		Sekr boy içinde%	8,1%	5,9%	7,8%
		Toplam yüzde	6,9%	0,9%	7,8%
ENDM	AK	Sayı	1	9	10
		Organ içindeki %	10,0%	90,0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	1,0%	52,9%	8,6%
		Toplam yüzde	,9%	7,8%	8,6%
SK	AK	Sayı	5	0	5
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	5,1%	0%	4,3%
		Toplam yüzde	4,3%	0%	4,3%
PANK	AK	Sayı	11	0	11
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	11,1%	0%	9,5%
		Toplam yüzde	9,5%	0%	9,5%
KLN	AK	Sayı	13	0	13
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	13,1%	0%	11,2%
		Toplam yüzde	11,2%	0%	11,2%
MİDE	AK	Sayı	15	0	15
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	15,2%	0%	12,9%
		Toplam yüzde	12,9%	0%	12,9%
MEME	IDK	Sayı	10	0	10
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	10,1%	0%	8,6%
		Toplam yüzde	8,6%	0%	8,6%
AC	BAK	Sayı	4	0	4
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	4,0%	0%	3,4%
		Toplam yüzde	3,4%	0%	3,4%
	AK	Sayı	6	0	6
		Organ içindeki %	100,0%	0%	100,0%
TB	MEK	Sayı	8	2	10
		Organ içindeki %	80,0%	20,0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	8,1%	11,8%	8,6%
		Toplam yüzde	6,9%	1,7%	8,6%
OVER	SKAK	Sayı	7	3	10
		Organ içindeki %	70,0%	30,0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	7,1%	17,6%	8,6%
		Toplam yüzde	6,0%	2,6%	8,6%
TOPLAM	MKAK	Sayı	2	2	4
		Organ içindeki %	50,0%	50,0%	100,0%
		Sekr boy içinde%	2,0%	11,8%	3,4%
		Toplam yüzde	1,7%	1,7%	3,4%
TOPLAM	TOPLAM	Sayı	99	17	116
		Organ içindeki %	85,3%	14,7%	100,0%
		Sekr boy içinde%	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplam yüzde	85,3%	14,7%	100,0%

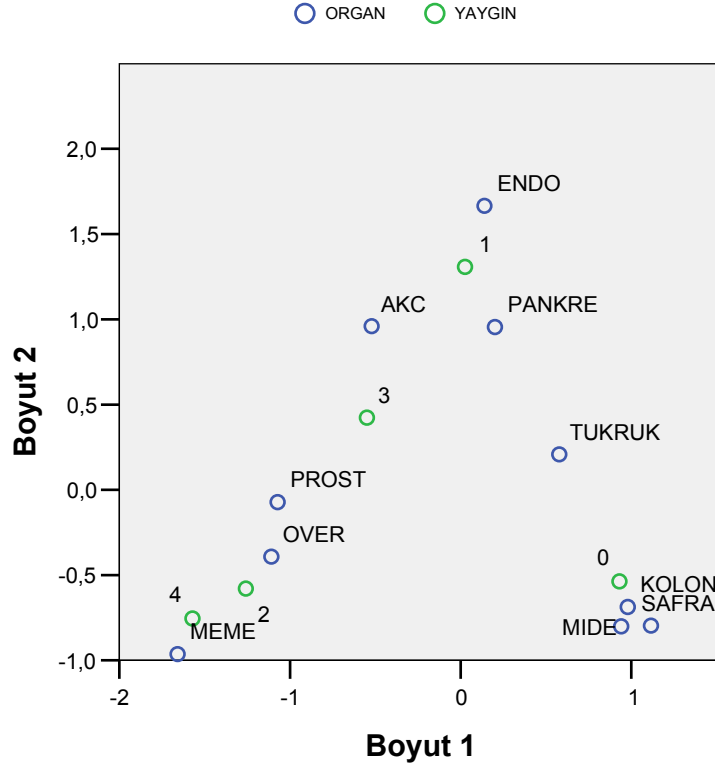
AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SENDM: SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi, Sekr boy içinde%: Sekretuar boyanma içindeki %



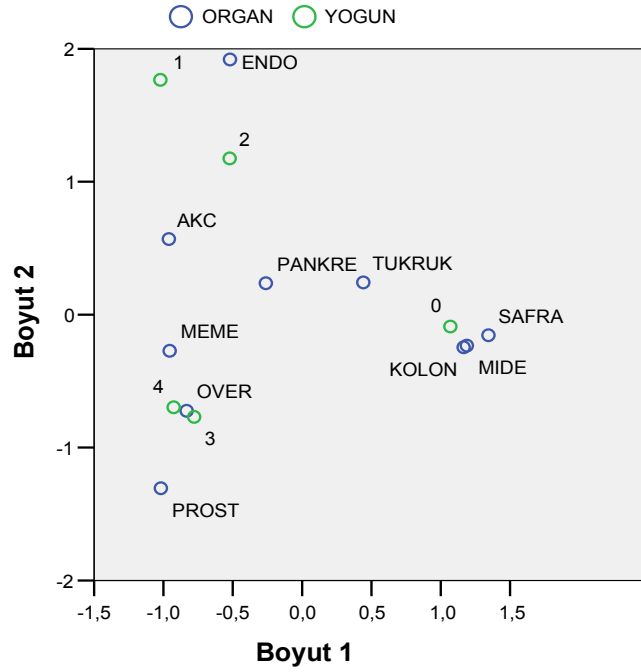
Boyanma yoğunluk ve yaygınlığına göre organların uzaydaki iki boyutlu yerleri belirlendi (Şekil 1-2).

Boyanma yaygınlığına göre mide, kolon ve safra kesesi AK'ları boyanma görülmeyen alanda izlendi. Pankreas, endometrium ve tükürük bezi AK'ları (0) ile (+); akciğer AK'ları (+) ile (+++); prostat ve over AK'ları (++) ile (+++); İDK ise (++) ile (++++) arasında uzaydaki iki boyutlu grafide yerlerini aldılar (Şekil 1).

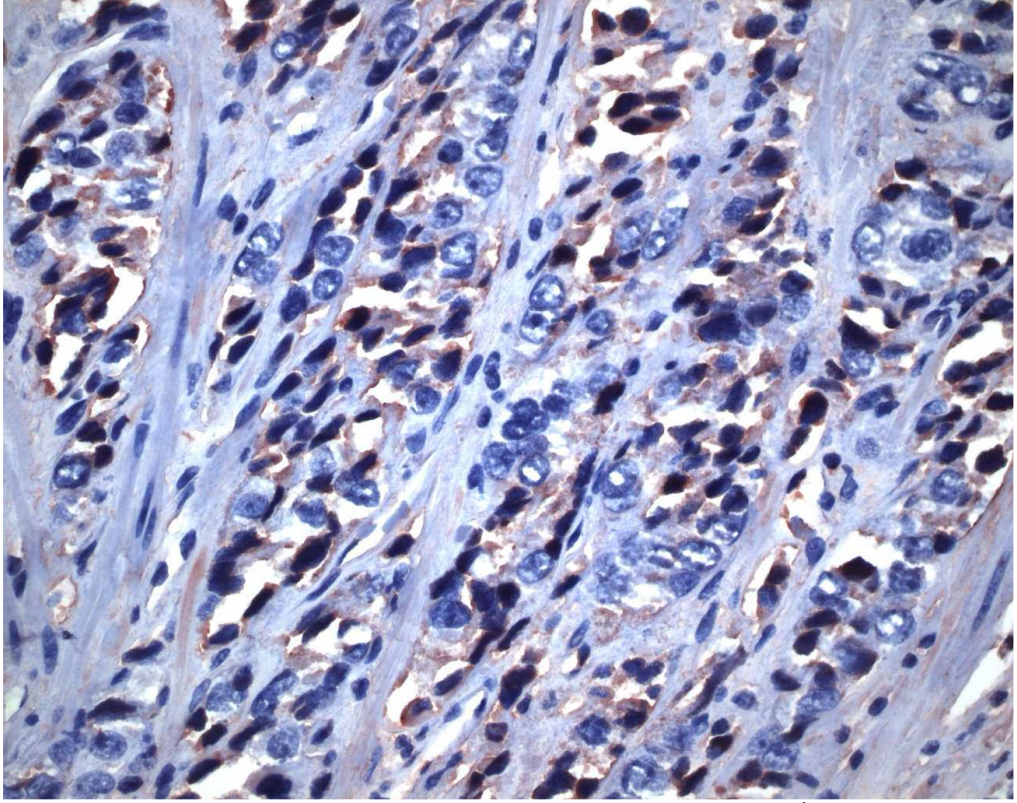
Boyanma yoğunluğuna göre mide, kolon ve safra kesesi AK'ları boyanma görülmeyen alanda izlendi. Pankreas ve tükürük bezi AK'ları (0) ile (++); endometrium AK (+) ile (++) , akciğer AK'ları (++) ile (++++); over, prostat AK'ları ile İDK (++) ile (++++) arasında uzaydaki iki boyutlu grafide yerlerini aldılar (Şekil 2).



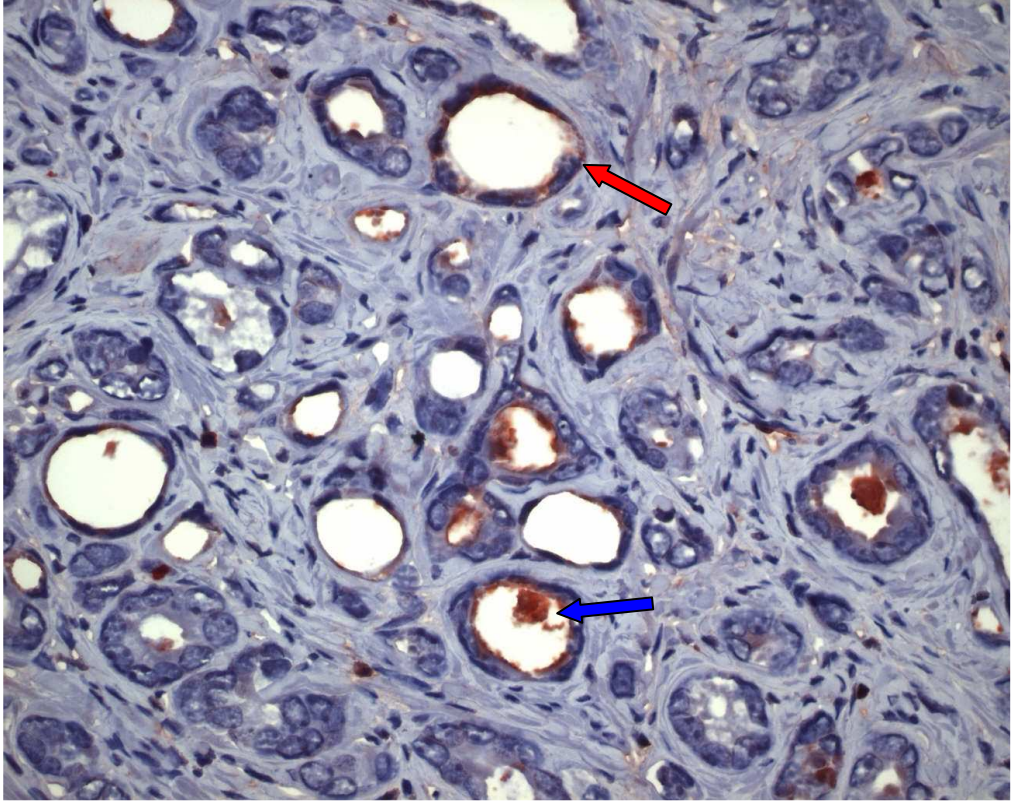
Şekil 1: Boyanma yaygınlığına göre organların iki boyutta uzaydaki yerleri



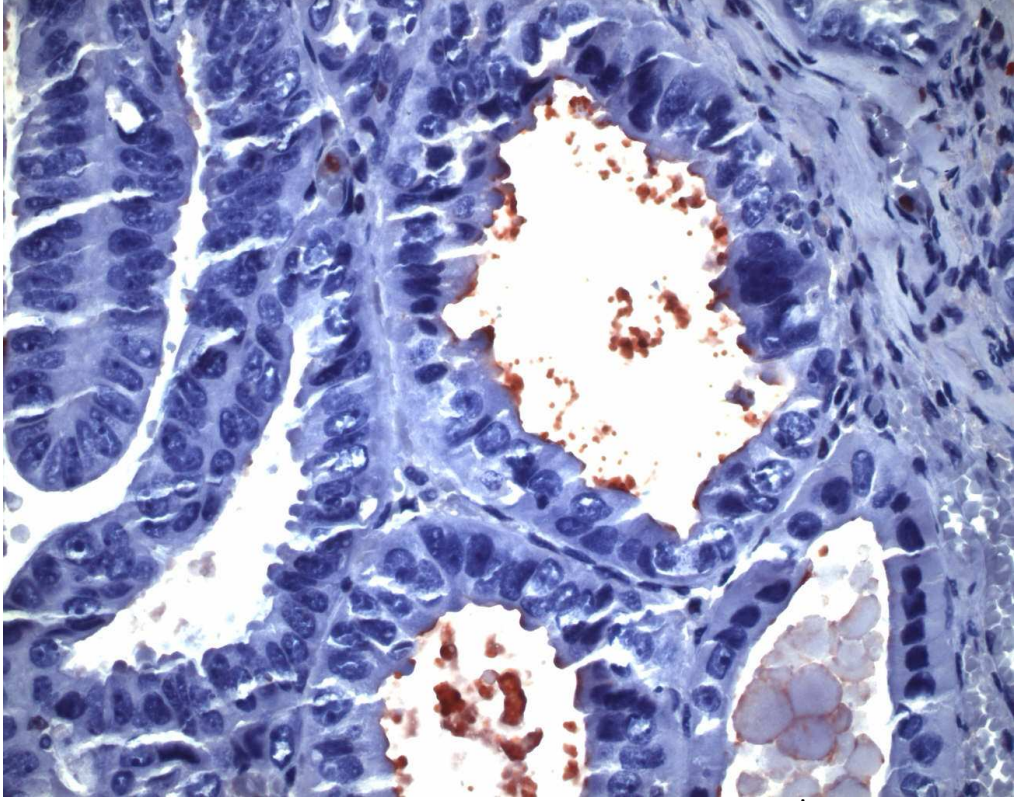
Şekil 2: Boyanma yoğunluğuna göre organların iki boyutta uzaydaki yerleri



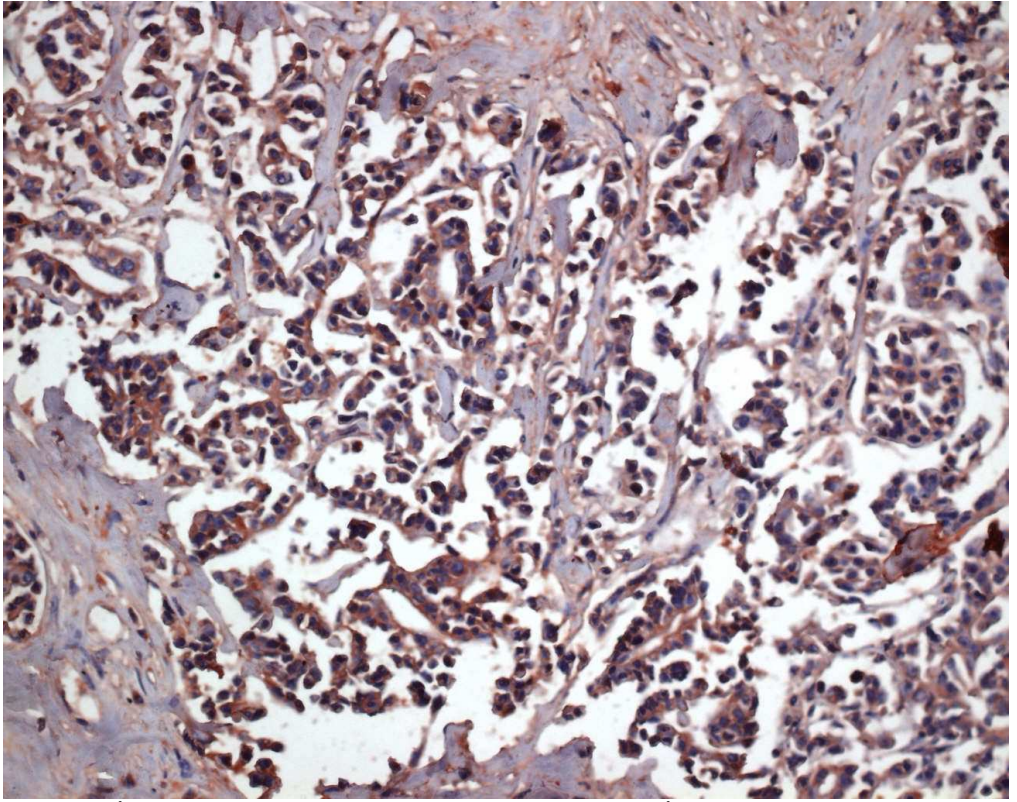
Resim 1: Prostat AK'unda SHBG ile (++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



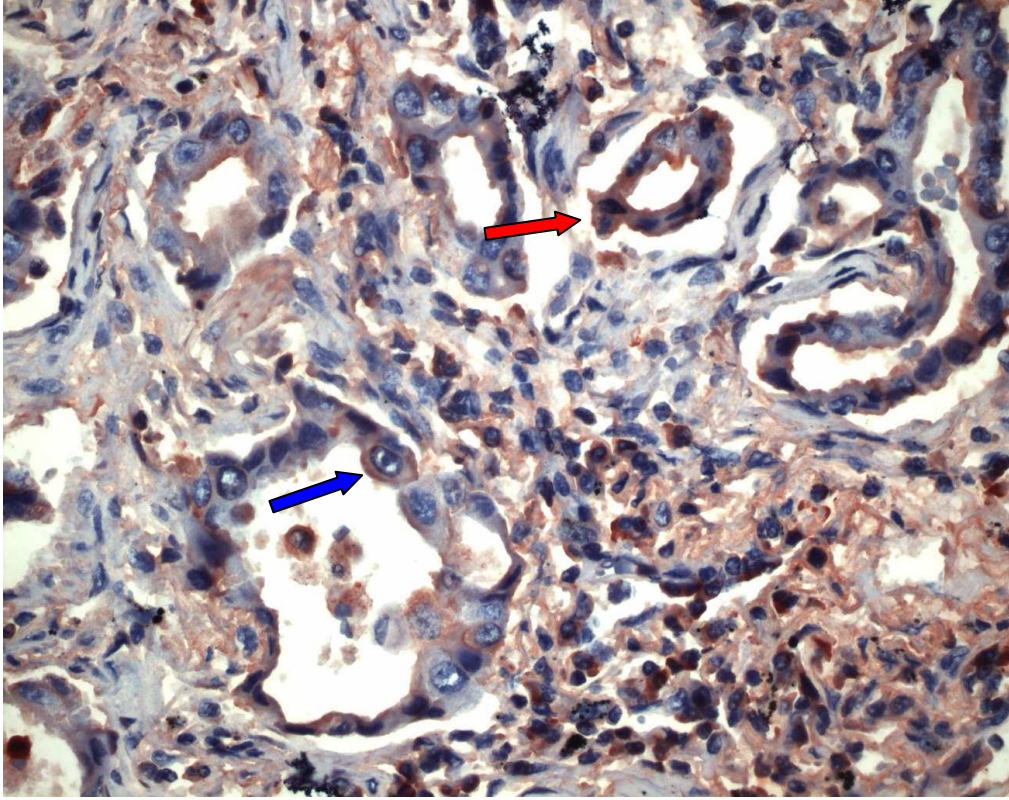
Resim 2: Prostat AK'unda SHBG ile (++) sitoplazmik (kırmızı ok) ve sekretuar (mavi ok) boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



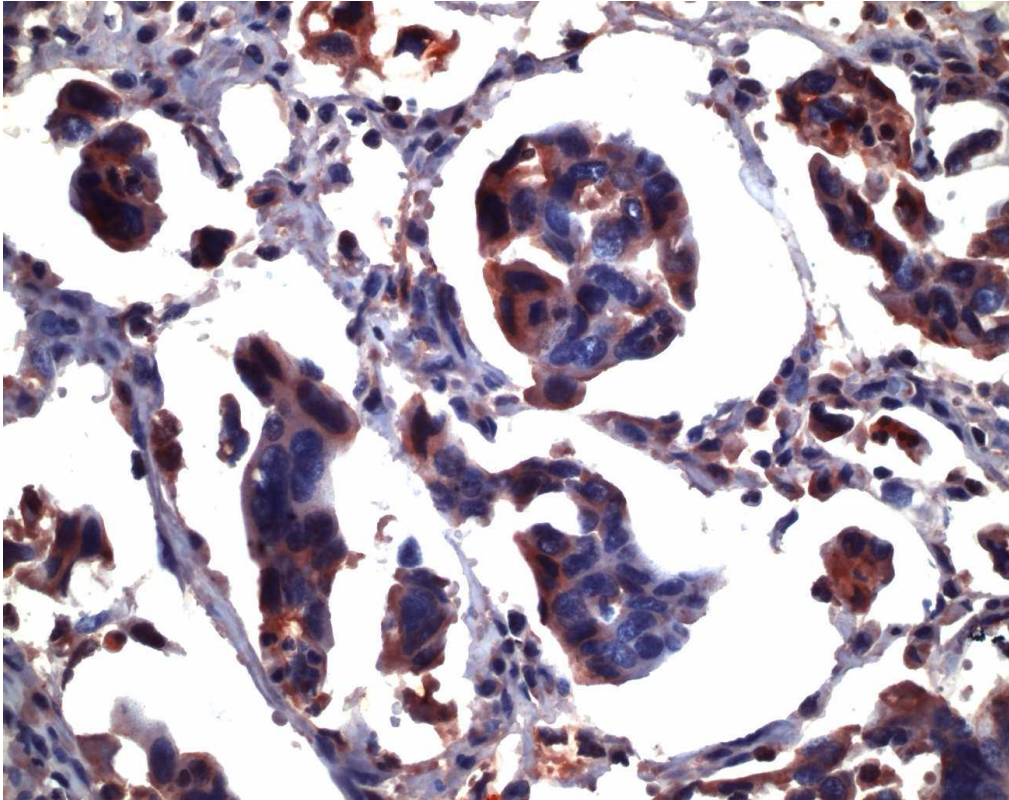
Resim 3: Endometrial AK'da SHBG ile (+) sekretuar boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



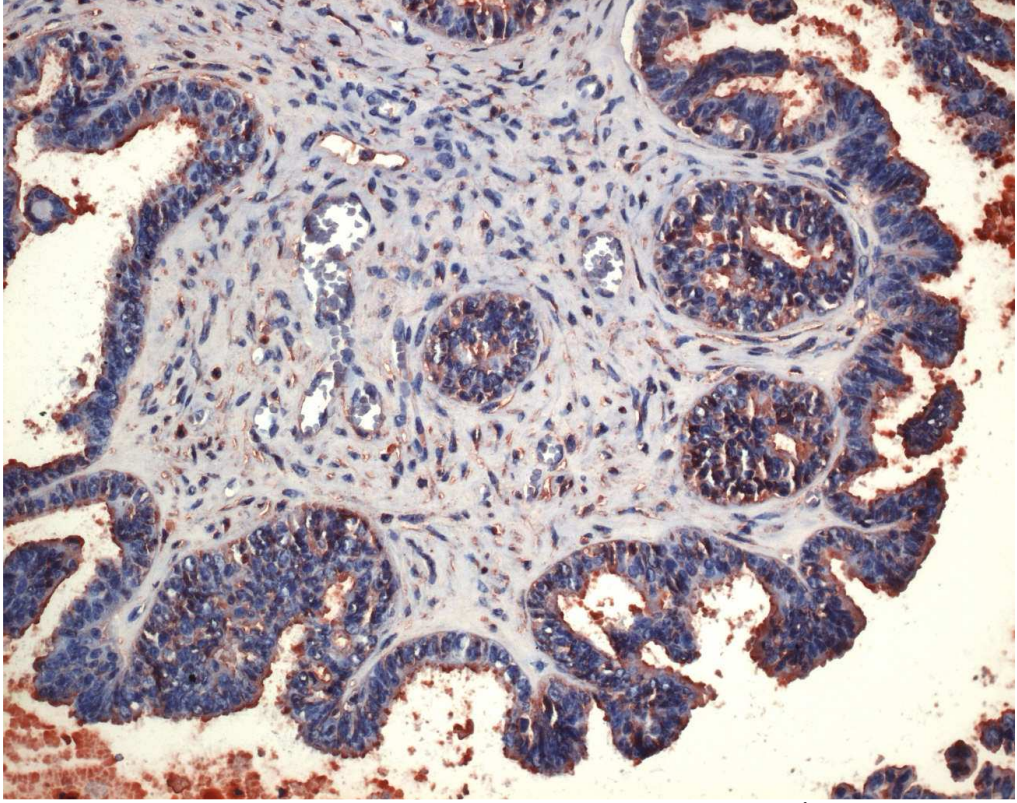
Resim 4: İDK'da SHBG ile (++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



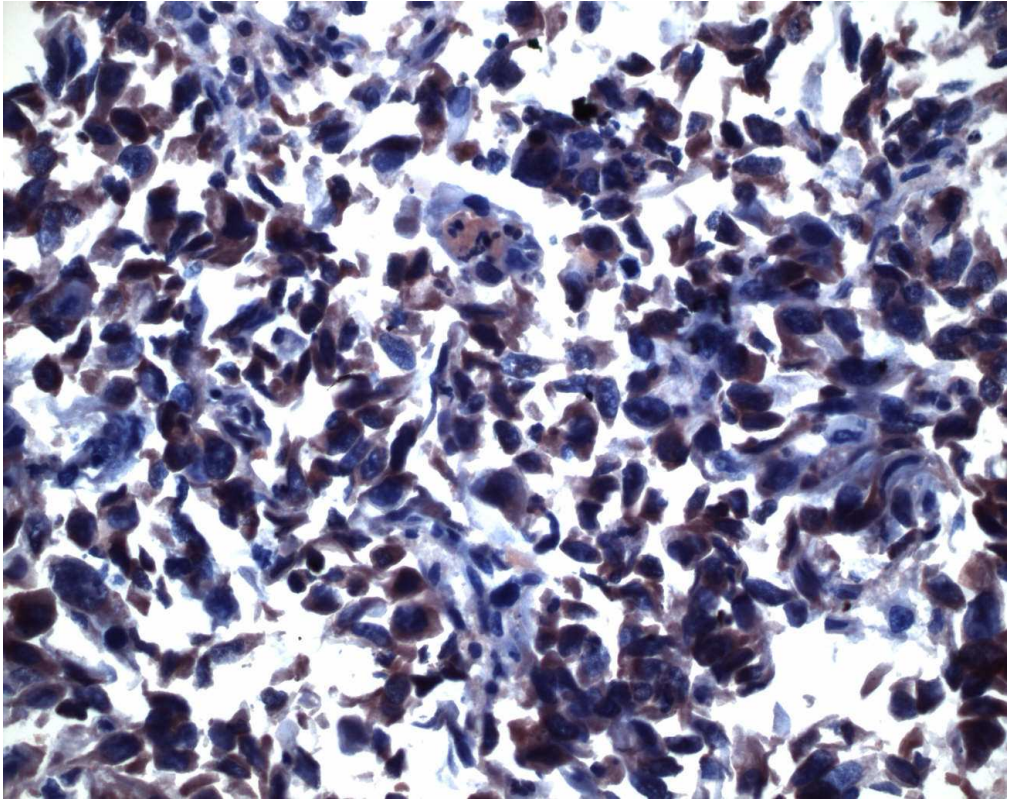
Resim 5: BAK'da SHBG ile (++) sitoplazmik (kırmızı ok) ve membranöz boyanma (mavi ok)(İmmünperoksidaz X 400).



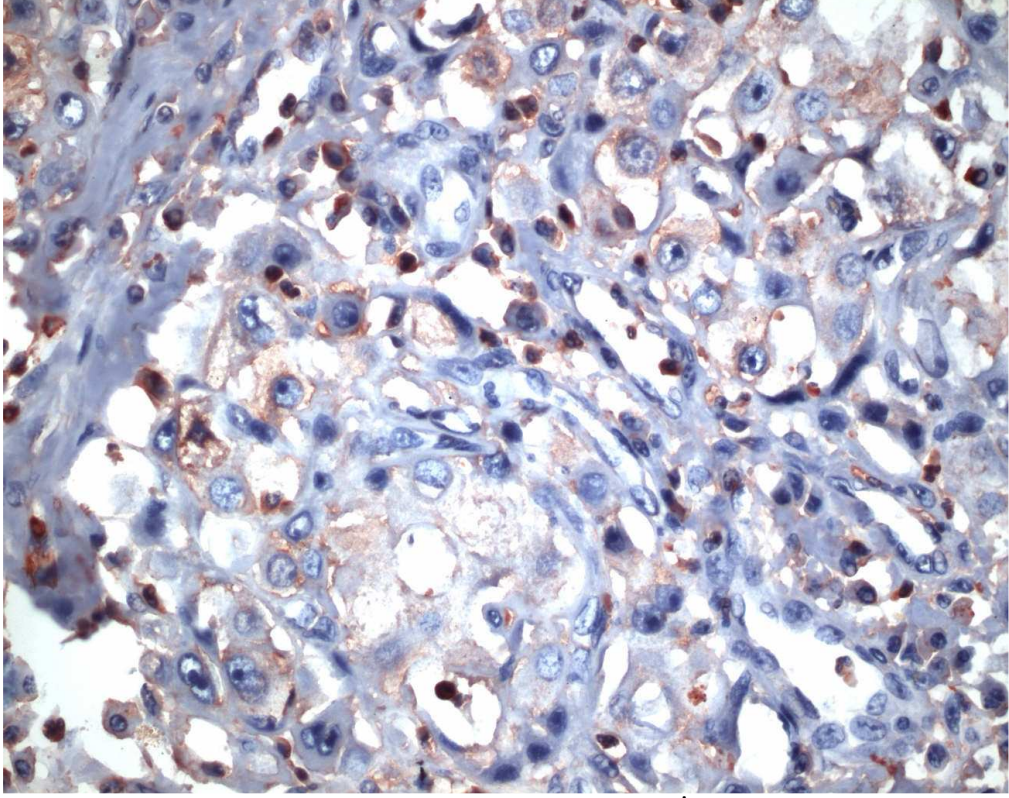
Resim 6: Over SKAK'unda SHBG ile (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



Resim 7: Over SKAK'unda SHBG ile (+++) sekretuar boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



Resim 8: Kötü diferansiye kolon AK'unda SHBG ile (++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



Resim 9: MEK'da SHBG ile (++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz X 400).

## 5. TARTIŞMA

SHBG, biyolojik aktif seks steroidlerinin taşınmasını sağlayan major plazma proteinidir ve SHBG'nin plazmadaki konsantrasyonu, dolaşımdaki serbest seks steroidlerinin miktarını, yarı ömrünü ve hedef dokulara transportunu etkiler(94,95). Klasik bilgiler, yaklaşık 15 günlük yarı ömre sahip olan SHBG'nin, karaciğerde sentezlendiği şeklindedir. (96).

SHBG'nin plazma seviyeleri ve bu seviyeler ile, gerek çeşitli fizyolojik fonksiyonların ilişkisi ve gerekse çeşitli tümörler ile SHBG'nin plazma seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (106-111).

SHBG'nin dokuda gösterilmesine ilişkin İHK'sal çalışmalar ise oldukça kısıtlı olup, meme, prostat ve overin normal ve tümöral dokularını içermektedir ve normal meme duktus epitel hücreleri, prostatik bez epitel hücreleri ve overin granüloza-lutein hücreleri ile, memenin invaziv ve noninvaziv karsinomlarında SHBG varlığının gösterilmesinden ibarettir (112-115).

SHBG'nin plazma seviyeleri ile, bazı organ kanserlerinin risk ilişkisi, yaygınlığı ve prognostik önemi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bunların sonuçları çelişkilidir.

Grasso ve arkadaşları prostat karsinomlarında benign prostat hiperplazisi ve kontrol gruplarına göre serum SHBG seviyesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (116).

Lee ve arkadaşları preoperatif serum SHBG seviyesi ile, prostatik AK'ları histopatolojik olarak derecelendiren Gleason skoru arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Aynı çalışmada, prostat dışına çıkan tümörlerde de, sadece prostat tutulumu olanlara göre serum SHBG seviyesinin daha anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür (117).

Yüksek androjen seviyesinin, prostat kanser riskini artırıp arttırmadığını belirlemek için SHBG'nin plazma seviyelerini de içine alan çalışmalarda; Barrett-Connor ve arkadaşları ile Guess ve arkadaşları, prostat kanser riski ile androjen seviyeleri üzerine yaptıkları prospektif



çalışmalarda, testosteron, SHBG ya da 5 $\alpha$ -redüktaz ile kanser riski arasında bir ilişki bulamamışlardır (118,119).

Bir başka çalışmada, serbest testosteron ve SHBG düzeylerinin tüm prostat kanserli olgularda, benign prostat hiperplazili gruba göre daha düşük olarak tesbit edilmiş olmasına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (120). İki farklı çalışmada da serumda SHBG miktarı arttıkça prostat kanseri riskinin az da olsa azaldığı rapor edilmiştir (121,122).

Literatür bilgileri postmenopozal hastalarda endometrium kanseri ile östrojen seviyeleri arasında doğru, SHBG düzeyleri ile ters orantılı bir ilişkinin mevcut olduğunu göstermektedir. Endometrium kanserli olgularda estrojen düzeyleri (estrodiol-estron), kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olarak saptanırken SHBG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (100, 123-125).

Ergün ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SHBG seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek risk grubu ve endometrial kanserli hastalarda, belirgin olarak düşük bulunmuş ve araştırmacılar bunun yüksek riskli hastaları değerlendirme ve endometrial biyopsi ile takipte önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir (126).

Misao ve arkadaşları, plazma SHBG mRNA seviyelerini normal ve kanserli endometriumlara sahip hastalarda çalışmışlar ve sekretuar fazdaki normal endometriumda en fazla olmak üzere, SHBG mRNA seviyelerini, sırasıyla geç proliferatif faz endometrium, erken proliferatif faz endometrium, iyi, orta ve kötü diferansiye AK'larda gittikçe azalan miktarlarda saptamışlardır. Bu bulguları da diğer çalışmalardan farklı olarak endometrial kanser hücrelerinin güçlü SHBG sentezi yapmasına bağlamışlardır. SHBG mRNA seviyelerinde diferansiyasyonun kötüleşmesi ile birlikte olan azalmayı da indiferansiye hücrelerde sentezin azalması olarak yorumlamışlardır (110)

Mahlck ve arkadaşları over kanserli kadınlarda plazma testosteron, serbest testosteron, SHBG ve albümin seviyelerini çalışmışlar, bu hastalarda plazma SHBG seviyelerinde artış izlemişlerdir(127).

Adenokarsinomlar patologların en sık karşılaştığı karsinomlardandır. Bu karsinomlar metastaz yaptıklarında primer kaynağı bulmak oldukça güç olabildiği gibi, primer AK gelişebilen ve sık metastaz alan organlarda da (özellikle karaciğer ve akciğer) tümörün primer mi metastatik mi olduğunu ayırt etmede ciddi güçlükler ortaya çıkabilmektedir.

Daha önce belirtildiği gibi meme, prostat ve overin normal ve tümöral dokularını kapsayan birkaç çalışma dışında SHBG'nin dokuda İHK'sal yöntemlerle gösterilmesine yönelik çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız, bu üç organı da kapsayan 10 farklı organın normal dokularını ve bu organlardan kaynaklanan 13 AK'u da içeren ilk İHK'sal çalışma özelliğine sahiptir ve farklı organ AK'larında SHBG'nin varlığını ve farklı boyanma paternleri gösterip göstermemesinin ayırıcı tanıya etkilerini ortaya çıkarmayı amaçlamaktaydı.

SHBG'nin dokuda immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmesine yönelik çalışmalardan; Meyer ve arkadaşlarının çalışması, 31 normal meme, 21 non-invaziv, 52 invaziv meme kanseri dokusu ve 33 nüks ve metastatik meme kanserini kapsıyordu. Bu çalışmada, non-invaziv karsinomların yarısı pozitif boyanma göstermişti. İnvaziv karsinomların %19,3'ünde çoğu hücrede pozitif boyanma vardı. %32.5 'inde ise hiç boyanma görülmedi (112).

Sinnecker arkadaşlarının sex hormone-binding globulin-like antigens (SHBG-LA) ile normal ve neoplastik meme dokularında yaptığı immünohistokimyasal çalışmada 15 invaziv meme karsinomu olgusunun 11'inde pozitif boyanma görüldü(113).

Bizim çalışmamızda ise, 10 invaziv meme karsinomu olgusunun tamamı pozitif boyanma gösterdi. Bunların %40'ı yaygın (+++), %60'ı orta derecede yaygın (++)

boyanmışlardı. Olguların yaklaşık yarısı hafif (+), diğer yarısı da orta derecede (++) yoğun ve sitoplazmik nitelikte boyanma gösteriyorlardı.

Hryb ve arkadaşları ise normal ve neoplastik prostat dokularında ve bu dokulardan kültüre ettikleri hücrelerde immünohistokimyasal olarak SHBG pozitifliğini ortaya koydular. Diğer yöntemlerle destekledikleri bu çalışmada pozitif boyanmayı SHBG'nin bu hücrelerde lokalize sentezi olarak yorumladılar (115).

Bizim çalışmamızda dokuz prostat ADK'unun tamamında büyük çoğunluğu orta derece (++) yoğunluk ve yaygınlıkta olmak üzere sitoplazmik; bir olguda ise sitoplazmik boyanma ile birlikte orta derecede (++) yoğunlukta sekretuar boyanma dikkati çekti.

SHBG'nin plazma seviyelerinin ölçülmesine dayanan çalışmalarda seçilen organ kanserleri de, İHK'sal olarak boyanan normal ve neoplastik dokular da, adı geçen proteinin seks steroidlerini bağlama özelliği nedeniyle bu hormonlarla yakın ilişkili ve hedef olan organları olan kadın ve erkek genital sistem organlarıydı.

Bu çalışmada bez yapıları içeren normal histolojiye sahip organlarda ve bu organlardaki bezlerden köken alan AK'larda, karşılaştırmalı olarak SHBG'nin İHK'sal yöntemlerle varlığı ortaya konmaya çalışıldı.

Normal dokular değerlendirildiğinde tükürük bezi, safra kesesi ve kolonda hiç boyanma gözlenmezken, diğer organların epitelyal elemanlarının tamamı ya da çoğunluğunda boyanma dikkati çekti. Boyanmalar akciğer, prostat ve endometriumda, epitelyal hücrelerin lüminal yüzlerinde izlenirken, mide, meme ve pankreasta stoplazmik boyanma gözlendi. Over dokusunda pozitif boyanan hücreler follikülleri döşeyen granüloza-lutein hücreleri idi ve boyanan altı over dokusundan üçünde hücrelerde sitoplazmik, birinde sekretuar boyanma söz konusu idi. Bir over dokusu follikül yapısı içermiyordu ve stromada da boyanma mevcut

değildi. Mide örneklerinde ise sadece parietal hücrelerde yaygın ve kuvvetli boyanma gözlenirken diğer hücrelerde boyanma görülmedi.

Normal dokular ile bu organların AK'larını karşılaştırdığımızda, normal doku örneklerinin tamamında pozitif boyanmalar gözlenen akciğer ve prostattan köken alan tüm AK'larda da pozitif boyanmalar mevcuttu. Ancak akciğerin BAK ve AK'larında sitoplazmik ve membranöz boyanmalar izlenirken; normal akciğer dokularında bronş ve bronşioelleri döşeyen epitel hücrelerinde sekretuar nitelikte boyanmalar izlendi. Biz bu durumun tümör hücrelerinin ya köken aldıkları hücrelerin farklı olmasından, ya da doğrudan kazandıkları yeni antijenik özellikler veya SHBG eksprese edebilme özelliklerinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Normal doku örneklerinin çoğunluğunda boyanmalar gözlenen endometrium (10/12) ve pankreasın (4/5) AK'larında büyük oranda (sırasıyla 9/10 ve 8/11) boyanma gözlenirken, yine altı normal doku örneğinin beşinde boyanma saptanan, meme invaziv karsinomlarının tamamında pozitif boyanmalar dikkati çekti. Normal dokudaki parietal hücrelerin tamamının kuvvetli boyanma gösterdiği mide AK'larında ise 15 vakanın yalnızca birinde boyanma görüldü. Normal dokularında hiç boyanma gözlenmeyen safra kesesi AK'larında da hiç pozitiflik görülmezken, kolon AK'larında 13 olgunun birinde, tükürük bezinin MEK'lerinde 10 olgunun beşinde, AKK'larında dokuz olgunun üçünde pozitiflik dikkati çekti. Altı normal olgunun dördünde granüloza-lutein hücrelerinin pozitif boyandığı, overin SKAK'larının tamamı (10/10), MKAK'larının ise çoğunluğu (3/4) boyanma gösterdi.

Tükürük bezi karsinomları dışındaki organ adenokarsinomları ile doku epitelyal hücreleri arasındaki pozitif boyanma korelasyonu, tümör hücrelerinin köken aldıkları hücrelerdeki SHBG boyanma özelliklerini büyük oranda yansıttıklarını göstermektedir. Midede parietal hücrelerde gözlenen yaygın ve yoğun boyanmanın, 15 mide AK'unun sadece birinde görülmesi, bu tümörlerin büyük çoğunlukla parietal hücrelerden köken almadığı şeklinde rahatça yorumlanabilir. Normal dokularında hiç boyanma gözlenmeyen tükürük bezinin iki ayrı

histopatolojik özellikteki 19 karsinomunun sekizinde saptanan pozitiflik ise neoplastik gelişim sırasında kazanılan özelliklerle izah edilebilir. Tükürük bezinden köken alan MEK'ların dikkat çeken bir özelliği de boyanmaların büyük oranda epidermoid diferansiyon odaklarına sınırlı kalması idi.

Normal ve neoplastik hücreleri karşılaştırmanın daha da belirginleştirdiği bir durum da bu hücrelerdeki pozitif boyanmanın, SHBG'yi eksprese etmelerinden mi, yoksa içerdikleri SHBG reseptörleri nedeniyle SHBG "uptake" inden mi kaynaklandığıdır. Klasik bilgi SHBG'nin karaciğerde sentezlendiği şeklindedir (96). Ancak SHBG'nin ekstrahepatik lokal sentezini düşündüren yayınlar da mevcuttur.

Forges ve arkadaşları granüloza-lutein hücrelerde SHBG'nin İHK'sal olarak pozitifliğini gösterdikleri çalışmada bu pozitifliğin SHBG'nin bu hücrelerde lokal sentezinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (114).

Daha önce değinildiği gibi, Hryb ve arkadaşları ise prostatın duktal ve glandüler epitel hücrelerini kültüre ederek, SHBG'nin lokalize sentezini ve bunun etkilerini ortaya koydukları bir çalışmayı rapor etmişlerdir (115).

Misao ve arkadaşları, plazma SHBG mRNA seviyelerini çalıştıkları normal ve kanserli endometriumlara sahip hastalardaki bulguları, endometrial kanser hücrelerinin güçlü SHBG sentezi yapmasına bağlamışlardır (110).

Bunlara ilaveten çalışmamızda gerek normal, gerekse neoplastik dokularda izlenen ve belirgin bir farklılığı gösteren intrasitoplazmik, membranöz ve apikal (sekretuar) boyanma biçimleri, hem sentezin hem de alımın (uptake) söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ayırımın yapılması, bu çalışmanın amacı dışında olup, ayrı bir çalışma konusudur.

Daha önce de belirtildiği gibi SHBG'nin plazma seviyeleri ile erkek ve kadın genital organ kanserlerinin prognozu arasında ilişki arayan ve sonuçları birbiriyle çelişen çok sayıda

çalışma mevcuttur (110,116-119,121,122,128). Aynı zamanda SHBG'nin plazma seviyelerini etkileyen tümör dışı mekanizma ve nedenlerle ilgili klasik bilgilere ilaveten, çeşitli çalışmalar da, literatürde yerini almaya devam etmektedir.

SHBG'nin, seks steroidlerinin hedef hücrelere taşınmasını sağlayan bir protein yapı olması nedeniyle, östrojenler SHBG düzeyinde artış yaparken, androjenler düzeyi azaltıp, hormon bağlama kapasitesini de düşürmektedir (129). Dolaşımdaki SHBG düzeylerinde azalmaya yol açan önemli bir mekanizma da, insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir (97). Diabetes mellitusun yanı sıra; obezite, nulliparite, geç menopoza, hipertansiyon, polikistik over hastalığı gibi nedenler de, serum SHBG düzeyinde ve steroid bağlama kapasitesinde azalma yaparken, östrojen-androjen düzeylerinde artmaya neden olmaktadır (126,129,130).

SHBG'nin plazma seviyelerini etkileyen multifaktöryel nedenler; çeşitli genital organ kanserleri ve plazma SHBG seviyeleri arasında ilişkiden tümörün prognozuna yönelik çelişkili sonuçlar çıkaran farklı çalışmaları da izah etmektedir. Bu organlar ve diğer organlara ait kanserlerde, plazma SHBG seviyeleri ile, tümör dokusunda SHBG pozitifliğinin birlikte araştırılacağı prospektif çalışmaların bu açıdan daha sağlıklı bir sonuç vereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın asıl amacını oluşturan, glandüler yapılar içeren organların AK'larının ayırıcı tanısında, tümör hücrelerinde SHBG immünpozitifliği, gerek tek başına, gerekse diğer İHK'sal belirleyiciler ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça kıymetli sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Olgularda ayırıcı tanıda, boyanma tipinin yanısıra, organlar ve boyanma yoğunluğu arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,01$ ).

Ancak bu anlamlılığa rağmen, boyanma yoğunluğu ve yaygınlığının ayırıcı tanıda safra kesesi AK dışında, çok fazla pratik anlam ifade etmeyeceğini düşünüyoruz. Safra kesesi AK,

(çalışmamızdaki olgu sayısının azlığı nedeniyle daha geniş serilerle desteklenmeye ihtiyaç duymasına rağmen) tüm olgularda boyanma göstermediğinden dolayı pozitif boyanan kaynağı belirsiz bir AK'da dışlanması gereken ilk tanı olacaktır.

Çalışmamızın sonuçları, tümör hücrelerinin boyanma tipine göre yapılacak ayırıcı tanının, çok daha değerli olacağını düşündürmektedir. Tümör hücrelerinin boyanma tipine göre yapılan değerlendirme Tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13:Tümör hücrelerinin boyanma tipi

Organ	Tümör	Boyanma Tipi				
		Sitoplazmik	Sekretuar	Membranöz	Sitpl+Memb	Sitpl+Sekr
AC	BAK	+++++	-----	+++++	+++++	-----
	AK	+++++	-----	+++++	-----	-----
PRS	AK	+++++	-----	-----	-----	+++++
TB	MEK	+++++	+++++	-----	-----	-----
	AKK	-----	-----	+++++	-----	-----
ENDM	AK	-----	+++++	-----	-----	-----
OVER	SKAK	+++++	+++++	-----	-----	-----
	MKAK	+++++	+++++	-----	-----	-----
SK	AK	-----	-----	-----	-----	-----
PANK	AK	+++++	-----	-----	-----	-----
KLN	AK	+++++	-----	-----	-----	-----
MİDE	AK	+++++	-----	-----	-----	-----
MEME	IDK	+++++	-----	-----	-----	-----

AC: Akciğer , AK: Adenokarsinom, AKK: Adenoid kistik karsinom, ENDM: Endometrium, KLN: Kolon, MKAK: Müsinöz kistadenokarsinom, MEK:Mukoepidermoid karsinom PANK: Pankreas, PRS: Prostat, SKAK: Seröz kistadenokarsinom, SK: Safra kesesi, TB: Tükürük bezi , Sitpl: Sitoplazmik, Memb: Membranöz, Sekr: Sekretuar

Tümör hücrelerinde aynı dokuda, hem sitoplazmik hem membranöz boyanmanın birlikte görülmesi patoloğu akciğerin BAK'na, hem sitoplazmik hem sekretuar boyanmanın görülmesi prostat AK'na götürecektir.

Sitoplazmik bir boyanmada TB-AKK, ENDM AK ve SK-AK ayırıcı tanı dışında tutulacak tanılar olacaktır.

Tümörde sadece sekretuar boyanma varsa TB-MEK, ENDM-AK, over SKAK, MKAK ayırıcı tanıya girecek AK'lardır.

Sadece membranöz bir boyanmada AC-BAK ve AK ile TB-AKK ayırıcı tanıya alınmalıdır.

Sadece membranöz boyanma varsa, pozitif olguların tümüyle membranöz boyandığı, tükürük bezinin AKK'u ilk düşünülmesi gereken tanı olacaktır. Ancak altı olgunun sadece birinde membranöz boyanma gösteren (%16,7), akciğerin AK'unun da ayırıcı tanıya alınması gerekmektedir (Tablo.4, 13)

Bir AK'da hiç boyanma yoksa, çalışmamızda %100 boyanma gözlenen AC- BAK, AC-AK, PRS-AK, SKAK ve İDK, sitoplazmik boyanma yoksa, çalışmamızda sitoplazmik %100 boyanma gözlenen BAK, Pros-AK ve İDK ayırıcı tanı dışında bırakılmalıdır (Tablo 4).

Ancak SHBG'nin AK'ların ayırıcı tanıdaki rolünü sağlıklı olarak değerlendirebilmek için, çalışmamıza teknik nedenlerle alamadığımız karaciğer kolanjiyosellüler karsinomu (KC-KSK) ve serviks uteri AK'unu da içine alan daha geniş kapsamlı ve daha fazla olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

SHBG, AK'ların ayırıcı tanısında kullanılmakta olan çeşitli İHK'sal markırlar ile birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanıya ciddi katkılar sağlamaktadır ( Tablo 14).



Tablo 14: AK'ların ayırıcı tanısında kullanılan çeşitli İHK'sal markırlar ve SHBG'nin boyanma paternleri ile ilişkileri

Organ	Tümör	Ck7	Ck20	CK19	CEA	PSA	ÖST	PROG	SHBG				
									St	Sk	M	SM	SS
AC	BAK	(+) <sup>136</sup> <b>x</b>	(+) <sup>136</sup>		(+) <sup>137</sup>	%50(+) <sup>131</sup>	%56(+) <sup>165</sup>		+	-	+	+	-
AC	AK	(+) <sup>136</sup>	(+) <sup>136</sup>		(+) <sup>134</sup>	%50+ <sup>131,138</sup>			+	-	+	-	-
PRS	AK	(-) <sup>145</sup>	(-) <sup>145</sup>		%10 F+	(+) <sup>162</sup>	(+) <sup>146</sup>		+	-	-	-	+
TB	MEK	(+) <sup>139</sup>	(-) <sup>139</sup>	(+) <sup>140</sup>	(+) <sup>141</sup>		(-) <sup>142</sup>	(-) <sup>143</sup>	+	+	-	-	-
TB	AKK	(+) <sup>139</sup>	(-) <sup>139</sup>	(+) <sup>144</sup>	(-) <sup>144</sup>	(-) <sup>163</sup>	(-) <sup>142</sup>	(-) <sup>143</sup>	-	-	+	-	-
ENDM	AK	(+) <sup>135</sup>	(-) <sup>135</sup>	(+) <sup>135</sup>	(+) <sup>49</sup>		(+) <sup>135</sup>	(+) <sup>162</sup>	-	+	-	-	-
OVER	SKAK	(+) <sup>156</sup>	(-) <sup>156</sup>		(-) <sup>157</sup>		(+) <sup>158</sup>	(-) <sup>134</sup>	+	+	-	-	-
OVER	MKAK	(+) <sup>134</sup>	(+) <sup>134</sup>		%92(+) <sup>50</sup>		(+) <sup>158</sup>	(-) <sup>169</sup>	+	+	-	-	-
SK	AK	(+) <sup>153</sup>	(+) <sup>153</sup>	(+) <sup>149</sup>	(+) <sup>162</sup>		(+) <sup>154</sup>	(+) <sup>155</sup>	-	-	-	-	-
PANK	AK	(+) <sup>134</sup>	(+/-) <sup>162,164</sup>	(+) <sup>134</sup>	(+) <sup>134</sup>		(-) <sup>159</sup>	(+) <sup>160</sup> (-) <sup>168</sup>	+	-	-	-	-
KLN	AK	(-) <sup>134</sup>	(+) <sup>134</sup>	(+) <sup>149</sup>	(+) <sup>134</sup>		(+) <sup>150</sup>		+	-	-	-	-
MİDE	AK	(+) <sup>149</sup>	%18-31(+) <sup>85</sup>	(+) <sup>151</sup>	%58(+) <sup>162</sup>		(+) <sup>152</sup>	(+) <sup>166</sup>	+	-	-	-	-
MEME	İDK	(+) <sup>134</sup>	(-) <sup>134</sup>	(+) <sup>147</sup>	(-) GN <sup>162</sup>	(+) <sup>132,133</sup>	(+/-) <sup>167</sup>	(+/-) <sup>167</sup>	+	-	-	-	-
KC	KSK	(+) <sup>134</sup>	(-) <sup>134</sup>	(+) <sup>134</sup>	(+) <sup>134</sup>		(+) <sup>161</sup>	(+) <sup>161</sup>					
Serviks	AK	(+) <sup>135</sup>	(-) <sup>135</sup>	%83+(+) <sup>135</sup>	(+) <sup>49</sup>		(-) <sup>162</sup>	(-) <sup>134</sup>					

St: Sitoplazmik

SM: Sitoplazmik-membranöz

Sk: Sekretuar

SS: Sitoplazmik-sekretuar

Öst: Östrojen

Prog: Progesteron

Mm: Membranöz

GN: Genellikle

**x**: Tabloda üst indis olarak gösterilen rakamlar ilgili makalenin referans numarasını göstermektedir.

PSA, prostat spesifik bir markır gibi görünmesine rağmen AC-BAK ve AK ile meme IDK'da %40-50'ye varan pozitif boyanmalar bildirilmiştir.(131-133). Bu nedenle pozitifliği ayırıcı tanı için her zaman güvenilir değildir. Ancak SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir tümörde PSA pozitifliğinin yanı sıra CK 7 ve CK20 negatif (Tablo 14) ise tanı prostat AK'u olacaktır(Tablo. 14).Tümörün iyi diferansiye AK olduğu durumlarda, SHBG ile sitoplazmik boyanma ile birlikte prostat AK'u tanısı için CK7 ve CK20 negatifliği yeterli gözükmemektedir. Ancak yeterli glandüler diferansiyasyonun olmadığı tümörlerde, SHBG'nin AK dışı tümörlerde ekspresyonuna ait çalışma olmadığından prostat AK'u tanısı için PSA pozitifliğine de ihtiyaç duyulabilir.

SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir AK'da, CK 7 (-), CK20(+) ise tanı kolon AK'u olacaktır (Tablo 14).

SHBG ile sitoplazmik boyanmanın yanı sıra, bir AK'da, CK 7 (+), CK20 de (+) ise (Tablo 14) ayırıcı tanı seçenekleri oldukça genişlemektedir. Bu durumda AC'in BAK ve AK'u, overin MKAK'u, pankreas AK'u ve mide AK'u ayırıcı tanıya girmektedir.

SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir AK'da, CK 7 ve CK20 (+) boyandığında östrojen de (+), pankreas AK, ilaveten CEA da (+) ise over SKAK'u ayırıcı tanı dışı kalacaklardır (Tablo 14).

SHBG ile sitoplazmik boyanmanın yanı sıra, bir AK'da, CK 7 (+), CK20 ve CK19 (+), ise ayırıcı tanı pankreas AK ve mide AK arasında olacaktır (Tablo 14).

SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir AK'da, CK 7 (+), CK20 (+), CK19 (-) ise tanı adayları AC-BAK ve AK ile over MKAK'u olacaktır

SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir AK'da, CK7 (+), CK20 (+), CK19 (-), Müsin (+) ise AC-BAK, over -MKAK muhtemel tanılardır.

SHBG ile sitoplazmik boyanmanın yanı sıra CK7 (+), CK20 (+), Öst (-), CEA (+) ise yalnızca AC-AK, pankreas-AK arasında ayırıcı tanı gerekecektir.

CK7 (+), CK20 (-) olduğu AK'lar çalışmamıza teknik nedenlerle alamadığımız KC-KSK ve serviks uteri AK'u ile birlikte 15 AK'un sekizini oluşturmaktadır.

KC-KSK ve serviks uteri AK'unun SHBG ile boyanma paterni, çalışma dışında kalmaları nedeniyle değerlendirilememiş olup, CK7 (+), CK20 (-) boyanan TB-MEK ve AKK, ENDM-AK, SK-AK, pankreas AK, mide AK, over SKAK, meme İDK'ları ile ayırıcı tanıyı gerektirmektedir.

SHBG ile sitoplazmik boyanmanın yanı sıra CK7 (+), CK20 (-), Öst (+), Prog (+), boyanma çalışma dışında kalan ve SHBG ile boyanma paternleri bilinmeyen KC-KSK ve serviks uteri AK'u hariç tutulursa meme İDK ve mide AK'unu, CK7 +, CK20 -, Öst +, Prog +, CEA + boyanma pankreas AK, mide AK'unu düşündüreceklerdir.

SHBG ile sitoplazmik boyanma olan bir AK'da CK7 (+), CK20 (-), Öst (-), Prog (-) şeklinde boyanma paterni, KC-KSK ve serviks uteri AK'u hariç tutulursa, TB-MEK, pankreas AK, mide AK ve meme İDK'u arasında ayırıcı tanıyı gerektirecektir. İlâveten CEA de (-) ise TB-MEK, mide AK'u ve meme İDK'u ayırıcı tanı gerektiren AK'lar olacaktır.

SHBG ile sekretuar boyanma paterni söz konusu olduğunda ayırıcı tanıya TB-MEK'u, ENDM-AK'u, over SKAK'u ve MKAK'u girecektir.

SHBG ile sekretuar boyanma paterni ile birlikte, CK 7 (+) ve CK20 (-) boyanmada çalışma dışında kalan ve SHBG ile boyanma paternleri bilinmeyen KC-KSK ve serviks uteri AK'u hariç tutulursa ayırıcı tanı TB-MEK'u, ENDM-AK'u arasında olacaktır. Öst (+), CK7 (+), CK20 (-) ise tanı ENDM-AK'udur.

SHBG ile sekretuar boyanma paterni ile birlikte Öst (-) ise tanı çalışmaya alınan AK'lar arasında TB-MEK'udur. Öst (+) ise, ENDM-AK, over SKAK ve MKAK'u ayırıcı tanı gerektiren AK'lar olacaktır.

SHBG ile sekretuar boyanma paterni sözkonusu olduğunda Öst (+), CK7 (+),CK20 (+) ise tanı over MKAK'udur.

SHBG ile sekretuar boyanma paterni ile birlikte Öst (+), CK7 (+), CK20 (-), CEA (-) ise tanı over SKAK'u olacaktır.

SHBG ile membranöz boyanma paterni söz konusu olduğunda, CK7 (+) ve CK20 (+) ise ayırıcı tanı AC-BAK ve AK'ları arasında olacaktır.

SHBG ile membranöz boyanma paterni ile birlikte CK7 (+) ve CK20 (-) boyanmada çalışma dışında kalan ve SHBG ile boyanma paternleri bilinmeyen KC-KSK ve serviks uteri AK'u hariç tutulursa tanı TB-AKK'udur. Ancak sağlıklı bir ayırıcı tanı için bu tümörlerin de SHBG ile boyanma paternlerinin bilinmesi gereklidir.

## 6. SONUÇ

1. Tükürük bezi karsinomları dışındaki organ AK'ları ile doku epitelyal hücreleri arasındaki pozitif boyanma korelasyonu, tümör hücrelerinin, köken aldıkları hücrelerdeki SHBG boyanma özelliklerini büyük oranda yansıttıklarını göstermektedir. Normal doku ile tümör dokuları arasındaki farklılığın tümör hücrelerinin ya köken aldıkları hücrelerin farklı olmasından, ya da doğrudan kazandıkları yeni antijenik özellikler veya SHBG eksprese edebilme özelliği kazanmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz.

2. Gerek normal, gerekse neoplastik dokularda izlenen ve belirgin bir farklılığı gösteren intrasitoplazmik, membranöz ve sekretuar boyanma biçimleri, SHBG'nin hem sentezinin hem de alımının (uptake) söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ayırımın yapılması başlı başına bir çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.

3. SHBG'nin plazma seviyelerini etkileyen multifaktöryel nedenler; çeşitli genital organ kanserleri ve plazma SHBG seviyeleri arasında tümörün prognozuna yönelik çelişkili sonuçlara yol açmaktadır. Bu organlar ve diğer organlara ait kanserlerde, plazma SHBG seviyeleri ile, tümör dokusunda SHBG pozitifliğinin, birlikte araştırılacağı prospektif çalışmaların, SHBG ekspresyonunun prognostik önemi hakkında, daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

4. Adenokarsinomların ayırıcı tanısında, tümör hücrelerinde SHBG immünpozitifliğinin araştırılması, gerek tek başına, gerekse diğer İHK'sal belirleyiciler ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça değerli katkılar sağlamaktadır.

5. SHBG'nin AK'ların ayırıcı tanısındaki rolünü sağlıklı olarak değerlendirebilmek için, çalışmamıza teknik nedenlerle alamadığımız karaciğer kolanjiyosellüler karsinomu (KC-KSK) ve serviks uteri AK'unu da içine alan daha geniş kapsamlı ve daha fazla olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Erbenli T: Histoloji I, ikinci baskı, 57-66, yayın no:120, Beta Basım, İstanbul, 1987.
2. Ersöz C: Neoplazi-1, Temel Patoloji, Mocan Kuzey G, birinci baskı, 141-148, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2007.
3. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.: Neoplasia, In. "Robbins pathologic basis of disease". Eds. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins, 7th ed.269-283, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2002.
4. Kösem M.: Germ hücreli tümörlerde tümör belirleyiciler (AFP veHCG ile immünohistokimyasal bir çalışma), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kayseri, 1993.
5. Kösem M., Uğraş S., Özen S., Bayram İ., Ceran F., Oral H., Polat S.:Van Gölü Havzasında kanser sıklığı ve dağılımı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; 26(1):30-36, 2001.
6. Canbilen A: Bez Dokusu, di Fiore Histoloji Atlası-Fonksiyonel İlişkileriyle, Editör R. Demir, Dokuzuncu baskı, 19, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
7. Boring CC.: Cancer statistics, CA; 44:7, 1994.
8. Epstein J.I.: The lower urinary tract and male genital system, , In. "Robbins pathologic basis of disease". Eds. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins, 7th ed.1050-1056, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2002.
9. Greenlee R.T., Murray T., and Bolden S.: Cancer Statistics, 2000, CA Cancer J. Clin ; 50(1): 7-33, 2000.
10. Baring C.C., Squires T.S., and Tang T.: Cancer Statistics, CA. Cancer J Clin.; 43: 4-26, 1993
11. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. Atlanta, 2007.
12. Schnitt S.J.: Breast cancer in the 21st century: neu opportunities and neu challenges. Mod Pathol. ; 14(3): 213-218, 2001.
13. Travis W.D., Lubin J., Ries L., and Devesa S. : United States lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females, Cancer; 77(12): 2464-2470, 1996.
14. Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., and Thun M.J.: Cancer statistics, CA Cancer J Clin; 53(1): 5-26, 2003.
15. Rivera M.P., and Stover D.E.: Gender and lung cancer, Clin Chest Med; 25(2): 391-400, 2004.
16. Lienert T., Serke M., Schönfeld R., and Loddenkemper R.: Lung cancer in young females, Eur Respir J; 16(5): 986-990, 2000.
17. Huhti E., Sutinen S., Reinila A., Poukkula A., and Saloheimo M.: Lung cancer in a defined geographical area: History and histological types, Thorax; 35(9): 660-667, 1980.
18. Janssen-Heijnen M.L., and Coebergh J.W.: The changing epidemiology of lung cancer in Europe, Lung Cancer; 41(3): 245-258, 2003.
19. Yılmaz A., Özvaran K., Unutmaz S., Bayramgürler B., Akaya E., Yazıcıoğlu Ö., Düzgün S.: Akciğer kanserli olgularda tümör tipi ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998), Toraks Dergisi; 2(2): 6-8, 2001.

20. Baron-Epel O., Andreev H., Barhana M., and Green M.S.: Differences in trends of lung carcinoma by histology type in Israeli Jews and Arabs, 1981-1995, *Eur J Epidemiol.*; 17(1): 11-18, 2001
21. Makitaro R., Paakko P., Huhti E., Bloigu R., and Kinnula V.L.: An epidemiological study of lung cancer: History and histological types in a general population in Northern Finland, *Eur Respir J.*; 13(2):436-440, 1999.
22. Gürsel G., Levent E., Öztürk C., and Karalezli A.: Hospital based survey of lung cancer in Turkey, a developing country, where smoking is highly prevalent, *Lung Cancer*; 21(2): 127-132, 1998.
23. Goksel T., and Akkoçlu A.; Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group: Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration*; 69(3): 207-210, 2002.
24. Steele G.D., and Mayer R.J.: Adenocarcinoma of the colon and rectum In: "Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract". Ed. G.D. Zuidema, 4th Ed., 124-139, Philadelphia WB Saunders Company, 1996.
25. Garland C.F, Garland F.C, and Gorham E.D.: Etiology.Epidemiology end potential prevention of the gastrointestinal cancer In "Surgery for Gastrointestinal Cancer". Ed. H.J. Wanebo, 5th Ed., 3-22, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
26. Hanks J., Jones R.S., and Minasi J.S.: Tumors of the stomach and the duodenum In: "Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract". Ed. G.D. Zuidema, 4th Ed., 88-96, Philadelphia WB Saunders Company, 1996.
27. Tavassoli FA,Devilee P. WHO Histological Classification of Tumours of the ovary. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital organs, 113-145, Lyon,2003
28. Seidman J.D.,Russel P.,Kurman R.J.: Surface Epithelial Tumors of the Ovary, In "Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract", Ed R.J. Kurman, 5th ed., 791-904, Springer, New York, 2002.
29. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N: The female genital tract, In "Robbins Pathologic Basis of Disease", Eds. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins, 7th ed, 1059-1118, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2002.
30. Silverberg E., and Boring C.C., Squires B.A.: Cancer statistics 1990, *CA*;90:40, 1990.
31. Gusberg S.B.: Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium, Eds. Gusberg S. B, Shingleton H. M, Deppe G, *Female genital cancer*. New York: Churchill 337, 1988.
32. Parker S.L, Tong T., Bolden S., and Wingo P.A.: Cancer statistics, 1996,; *CA Cancer J Clin.*; 46(1):5-27, 1996.
33. Gallup D.G., and Stock R.J.: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger, *Obstet Gynecol.* ;64(3): 417-420, 1984.
34. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carsinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986;151:25.
35. Lingen M.W.: Head and Neck, In "Robbins Pathologic Basis of Disease", Eds. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins, 7th ed, 788-795, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2002.
36. Ayyıldız M.O., Kızılay E., Müftüoğlu E.: Tümör Markırları ve Klinik Kullanım Alanları, *Türkiye Klinik Tıp Bilimleri*; 19:114-122, 1999.

37. Türkçapar N., Özden A., Tümör Markırları ve Klinik Önemi, *Güncel Gastroenteroloji*; 9(4): 271-281, 2005.
38. Fidler I.J., and Hart I.R.: Biological diversity in metastatic neoplasms: Origins and implications, *Science*; 217 (4564):998-1003, 1982.
39. Johnson P.J.:The role of serum alpha-fetoprotein estimation in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma,*Clin Liver Dis.*; 5(1): 145-159, 2001.
40. Tang Z.Y., Yu Y.Q., Zhou X.D., Yang B.H., Ma Z.C., and Lin Z.Y.: Subclinical hepatocellular carcinoma: an analysis of 391 patients, *J Surg Oncol Suppl.*; 3: 55-58, 1993.
41. Yuen M.F., Cheng C.C., Laufer I.J., Lam S.K., Ooi C.G., and Lai C.L.: Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience, *Hepatology*; 31(2): 330-335, 2000.
42. Wu J.T., and Knight J.A.: Alpha-fetoprotein: Its use in clinical medicine, *Clin Chem.*; 27:1, 1987.
43. Talerman A.: Germ Cell Tumors of the Ovary, In “Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract”, Ed R.J. Kurman, 5th ed., 967-1072, Springer, New York, 2002.
44. Rosai J.: Liver Cell Tumors and Tumorlike Conditions, In “ Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 9th ed., 992-1003, Elsevier Inc., Philadelphia, 2004.
45. Gold P., and Freedman S.O.: Demonstration of tumor - specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques, *J Exp Med.*; 121: 439, 1965.
46. Lind H.M, and Haghighi P.: Carcinoembryonic antigen staining in choriocarcinoma, *Am J Clin Pathol.*; 86(4):538-540, 1986.
47. Morrison C., Marsh W. Jr., and Frankel W.L.: A comparison of CD10 to pCEA, MOC-31, and hepatocyte for the distinction of malignant tumors in the liver, *Mod Pathol.*; 15(12):1279-1287, 2002.
48. Hornick J.L., Lauwers G.Y., and Odze R.D.:Immunohistochemistry can help distinguish metastatic pancreatic adenocarcinomas from bile duct adenomas and hamartomas of the liver, *Am J Surg Pathol.*; 29(3):381-389, 2005.
49. Cohen C., Shulman G., and Budgeon L.R.: Endocervical and endometrial adenocarcinoma: an immunoperoxidase and histochemical study, *Am J Surg Pathol.*; 6(2):151-157, 1982.
50. Goldstein N.S., Bassi D., and Uzieblo A.: WT1 is an integral component of an antibody panel to distinguish pancreaticobiliary and some ovarian epithelial neoplasms, *Am J Clin Pathol.*; 116(2):246-252, 2001.
51. Lee A., Kim Y., Han K., Kang C.S., Jeon H.M. and Shim S.I.: Detection of tumor markers including carcinoembryonic antigen, APC, and cyclin D2 in fine-needle aspiration fluid of breast, *Arch Pathol Lab Med.*; 128(11):1251-1256, 2004.
52. Pincus M.R., Zimmerman H.J., and Henry J.B.: Clinical Enzymology, In: *Clinical Diagnosis and Management by laboratory methods*, Eds. Henry J.B., W. B Saunders Company, Philadelphia: Pennsylvania; 13: 268-295, 1996.
53. Rosai J.: Special techniques in surgical pathology (Immunohistochemistry), In “ Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 9th ed., 45-63, Elsevier Inc., Philadelphia, 2004.



54. Figlm R.A, and deKernion J.B.: Urinary Tract Cancer, In “Manual of clinical Oncology”. Eds. D.A. Casciato, B.B. Lowitz, 5th Ed., 237-257, Little, Brown and Company, Boston, 1995.
55. Thyroid Gland (Tumors), In “Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 9th ed., 554-555, Elsevier Inc., Philadelphia, 2004.
56. Madersbacher S., Klieber R., and Mann K.: Free alpha-subunit, free beta-subunit of human chorionic gonadotropin (hCG), and intact hCG in sera of healthy individuals and testicular cancer patients, *Clin Chem.*; 38 (3): 370-376, 1992.
57. Einhorn L.H., and Lowitz B.B.: Testicular Cancer, In: “Manual of clinical Oncology”. Eds. D.A. Casciato, B.B. Lowitz, 5th Ed., 228-236, Little, Brown and Company, Boston, 1995.
58. Guppy A.E.,and Rustin G.J.: CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer?, *Oncologist*; 7(5):437-443, 2002.
59. Üstüner I., Kahraman K., Sönmezer M., Tezcan S., Over Tümörlerinde Tümör Belirteçleri ve Klinik Önemleri, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*; cilt 57, sayı 4, 239-248; 2004.
60. Toki T., Shiozawa T., Hosaka N., Ishii K., Nikaido T., and Fujii S.: Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix has abnormal expression of sex steroid receptors, CA125, and gastric mucin, *Int J Gynecol Pathol.*; 16(2):111-116, 1997.
61. Loy T.S., Quesenberry J.T., and Sharp S.C.: Distribution of CA 125 in adenocarcinomas. An immunohistochemical study of 481 cases, *Am J Clin Pathol.*; 98(2):175-9, 1992.
62. Keen C.E., Szakacs S., Okon E., Rubin J.S., and Bryant B.M.: CA125 and thyroglobulin staining in papillary carcinomas of thyroid and ovarian origin is not completely specific for site of origin, *Histopathology*; 34(2):113-117, 1999.
63. Tondini C., Hayes D.F., Gelman R., Henderson I.C., and Kufe D.W.: Comparison of CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer, *Cancer Res.*; 48(14): 4107-4112, 1988.
64. Lowitz B.B., and Casciato D.A.: Principles of Cancer Biology and Management In: “Manual of Clinical Oncology”. Eds. D.A. Casciato, BB. Lowitz, 5th Ed., 3-13, Little , Brown and Company, Boston,1995.
65. Rakha E.A., Boyce R.W., Abd El-Rehim D., Kurien T., Green A.R., Paish E.C., Robertson J.F., and Ellis I.O.: Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer, *Mod Pathol.*; 18(10):1295-1304, 2005.
66. Klöppel G., and Adsay N.V.: Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer, *Arch Pathol Lab Med.*; 133(3):382-387, 2009.
67. Perez RO, Bresciani B.H., Bresciani C., Proscurshim I, Kiss D., Gama-Rodrigues J., Pereira D.D., Rawet V., Cecconello I, and Habr-Gama A.: Mucinous colorectal adenocarcinoma: influence of mucin expression (Muc1, 2 and 5) on clinico-pathological features and prognosis, *Int J Colorectal Dis.*; 23(8):757-765, 2008
68. Mazal P.R., Susani M., Wrba F., and Haitel A.: Diagnostic significance of aquaporin-1 in liver tumors, *Hum Pathol.*; 36(11):1226-1231, 2005.
69. Raspollini M.R., Nesi G., Baroni G., Girardi L.R., and Taddei G.L.: Immunohistochemistry in the differential diagnosis between primary and secondary

- intestinal adenocarcinoma of the urinary bladder, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*; 13(4):358-362, 2005.
70. Lódi C., Szabó E., Holczbauer A., Batmunkh E., Sziójártó A., Kupcsulik P., Kovalszky I., Paku S., Illyés G., Kiss A., and Schaff Z.: Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas, *Mod Pathol.*; 19(3):460-469, 2006.
  71. Camilo R., Capelozzi V.L., Siqueira S.A., and Del Carlo Bernardi F.: Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas, *Hum Pathol.*; 37(5):542-546, 2006.
  72. Vang R., Gown A.M., Wu L.S., Barry T.S., Wheeler D.T., Yemelyanova A., Seidman J.D., and Ronnett B.M.: Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7, *Mod Pathol.*; 19(11):1421-1428, 2006.
  73. Meer S., Altini M.: CK7+/CK20- immunoexpression profile is typical of salivary gland neoplasia, *Histopathology.*; 51(1):26-32, 2007.
  74. Sahin F., Qiu W., Wilentz R.E., Iacobuzio-Donahue C.A., Grosmark A., and Su G.H.: RPL38, FOSL1, and UPP1 are predominantly expressed in the pancreatic ductal epithelium, *Pancreas*; 30(2):158-67, 2005.
  75. Williams G.R., Talbot I.C., Northover J.M., and Leigh I.M.: Keratin expression in the normal anal canal, *Histopathology*; 26(1):39-44, 1995.
  76. Hamakawa H., Sumida T., Tanioka H., Sogawa K., and Yamada T.: Extraction of cytokeratin from the human submandibular gland and its electrophoretic analysis, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.*; 101(2):115-26, 1998.
  77. Fillies T., Werkmeister R., Packeisen J., Brandt B., Morin P., Weingart D., Joos U., and Buerger H.: Cytokeratin 8/18 expression indicates a poor prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity, *BMC Cancer*; 6:10, 2006.
  78. Khurana K.K., Truong L.D., LiVolsi V.A., Baloch Z.W.: Cytokeratin 19 immunolocalization in cell block preparation of thyroid aspirates. An adjunct to fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma, *Arch Pathol Lab Med.*; 127(5):579-83, 2003.
  79. Behrendt G.C., and Hansmann M.L.: Carcinomas of the anal canal and anal margin differ in their expression of cadherin, cytokeratins and p53, *Virchows Arch.*; 439(6):782-786, 2001.
  80. Moriya T., Kasajima A., Ishida K., Kariya Y., Akahira J., Endoh M., Watanabe M., and Sasano H.: New trends of immunohistochemistry for making differential diagnosis of breast lesions, *Med Mol Morphol.*; 39(1):8-13, 2006.
  81. Suo Z., Holm R., and Nesland J.M.: Squamous cell carcinomas. An immunohistochemical study of cytokeratins and involucrin in primary and metastatic tumours, *Histopathology*; 23(1):45-54, 1993.
  82. Chen Z.M., and Wang H.L.: Alteration of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression profile is uniquely associated with tumorigenesis of primary adenocarcinoma of the small intestine, *Am J Surg Pathol.*; 28(10):1352-1359, 2004.
  83. McKenney J.K., Desai S., Cohen C., and Amin M.B.: Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens, *Am J Surg Pathol.*; 25(8):1074-1078, 2001.

84. Hernandez B.Y., Frierson H.F., Moskaluk C.A., Li Y.J., Clegg L., Cote T.R., McCusker M.E., Hankey B.F., Edwards B.K., and Goodman M.T.: CK20 and CK7 protein expression in colorectal cancer: demonstration of the utility of a population-based tissue microarray, *Hum Pathol.*; 36(3):275-281,2005.
85. Gürbüz Y., and Köse N.: Cytokeratin expression patterns of gastric carcinomas according to Lauren and Goseki classification, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*; 14(3):303-308, 2006.
86. Shah R.N., Badve S., Papreddy K., Schindler S., Laskin W.B., and Yeldandi A.V.: Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma, *Hum Pathol.*; 33(9):915-920, 2002.
87. Matros E., Bailey G., Clancy T., Zinner M., Ashley S., Whang E., and Redston M.: Cytokeratin 20 expression identifies a subtype of pancreatic adenocarcinoma with decreased overall survival, *Cancer*; 106(3):693-702, 2006.
88. Jiang J., Ulbright T.M., Younger C., Sanchez K., Bostwick D.G., Koch M.O., Eble J.N., and Cheng L.: Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in primary urinary bladder carcinoma and matched lymph node metastasis, *Arch Pathol Lab Med.*; 125(7):921-923, 2001.
89. Moll R., Löwe A., Laufer J., and Franke W.W.: Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies, *Am J Pathol.*; 140(2):427-447, 1992.
90. McGuckin M.A., Walsh M.D., Hohn B.G., Ward B.G., and Wright R.G.: Prognostic significance of MUC1 epithelial mucin expression in breast cancer, *Hum Pathol.*; 26(4):432-439, 1995.
91. Kadin M.E., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Duran I.H., Fuller C.E., Onciu M., Kawaguchi H., and Morris S.W.: Primary cutaneous ALCL with phosphorylated/activated cytoplasmic ALK and novel phenotype: EMA/MUC1+, cutaneous lymphocyte antigen negative, *Am J Surg Pathol.*: 32(9):1421-1426, 2008.
92. Grishkovskaya I., Avvakumov G.V., Sklenar G., Dales D., Hammond G.L., and Muller Y.A.: Crystal structure of human sex hormone-binding globulin: steroid transport by a laminin G-like domain, *EMBO J.*; 19 (4): 504–512, 2000.
93. Avvakumov G. V., Grishkovskaya I., Muller Y. A., and Hammond G. L.: Resolution of the Human Sex Hormone-binding Globulin Dimer Interface and Evidence for Two Steroid-binding Sites per Homodimer, *J. Biol. Chem.*; 276(37): 34453–34457, 2001.
94. Westphal U.: Steroid-Protein Interactions II., *Monographs on Endocrinology*; 7:198-264, 1986.
95. Hammond G.L.: Potential functions of plasma steroid-binding proteins, *Trends Endocrinology Metab.*; 6: 298-304, 1995.
96. Pasquali R., Vicennati V., Bertazzo D., Casimirri F., Pascal G., Tortelli O., and Labate AM.: Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status, *Virgilio-Menopause-Health Group. Metabolism.*; 46:5–9, 1997.
97. Lindstedt G., Lundberg P.A., Lapidus L., Lundgren H., Bengtsson C., and Bjorntorp P.: Low hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM: 12-year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden, *Diabetes*; 40(1):123-128, 1991.
98. Artur C.Guyton, John E.Hall: *Textbook of Medical Physiology*; W.B. Saunders International edition, 1996.

99. Robert K.Murray, Daryl K.Granner, Peter A. Mayers, Victor W. Rodwell: Harper's Biochemistry;Appleton&Lange, International edition, 1993.
100. Başığmez FO.: Endometrium kanserli hastalarda endojen seks steroidlerinin önemi, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
101. Gündüz Ç.: Arka kök ganglionu satellit hücrelerinin morfolojik özellikleri ve immünohistokimyasal işaretlenmeleri, Yüzcü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD Yüksek Lisans Tezi, Van, 2006.
102. Yılmaz S.: İmmünohistokimya ve İmmünoelektromikroskopik Teknikleri, Histolojik Boyama Teknikleri, Editör R. Demir, birinci baskı, 227-238, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
103. Korgun E. T.: İmmünohistokimya Uygulamaları ve Örnek Protokoller, Histolojik Boyama Teknikleri, Editör R. Demir, birinci baskı, 285-296, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
104. Ross M. H., and Pawlina W. : Histology, AText and Atlas, 5 th Ed. , Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
105. Öztürk M: Işık Mikroskopide İmmünoişaretleme Teknikleri, Histolojik Boyama Teknikleri, Ed. R. Demir, birinci baskı, 263-267, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
106. Cousin P., Déchaud H., Grenot C., Lejeune H., and Pugeat M.: Human variant sex hormone-binding globulin (SHBG) with an additional carbohydrate chain has a reduced clearance rate in rabbit, J Clin Endocrinol Metab.; 83(1):235-240, 1998.
107. Déchaud H., Goujon R., Claustrat F., Boucherat M., and Pugeat M.: In vitro influence of plasma steroid-binding proteins on androgen metabolism in human leukocytes, Steroids; 60(2):226-233, 1995.
108. Sulkes A., Fuks Z., Gordon A., and Gross J.: Sex hormone binding globulin (SHBG) in breast cancer: a correlation with obesity but not with estrogen receptor status, Eur J Cancer Clin Oncol.; 20(1):19-23, 1984.
109. Teruel M., Bolufer P., Rodriguez A., Antonio P., and Salabert M.T.: Plasma sex steroids and SHBG in patients with breast cancer and their relation to tumor oestrogen-dependency, Exp Clin Endocrinol.; 93(1):37-44, 1989.
110. Misao R., Nakanishi Y., Ichigo S., Hori M., Fujimoto J., and Tamaya T.: Expression of sex hormone-binding globulin mRNA in human endometrial cancers, J Steroid Biochem Mol Biol.; 52(6):517-522, 1995.
111. Misao R., Nakanishi Y., Fujimoto J., Hori M., Ichigo S., and Tamaya T.: Expression of sex hormone-binding globulin mRNA in human ovarian cancers, Eur J Endocrinol.; 133(3):327-334, 1995.
112. Meyer S., Brumm C., Stegner H.E., and Sinnecker G.H.: Intracellular sex hormone-binding globulin (SHBG) in normal and neoplastic breast tissue--an additional marker for hormone dependency?, Exp Clin Endocrinol.; 102(4):334-340, 1994.
113. Sinnecker G., Hiort O., Kwan P.W., DeLellis R.A.: Immunohistochemical localization of sex hormone-binding globulin in normal and neoplastic breast tissue, Horm Metab Res.; 22(1):47-50, 1990.
114. Forges T., Gérard A., Hess K., Monnier-Barbarino P., and Gérard H.: Expression of sex hormone-binding globulin (SHBG) in human granulosa-lutein cells, Mol Cell Endocrinol.; 219(1-2):61-68, 2004.

115. Hryb D.J., Nakhla A.M., Kahn S.M., St George J., Levy N.C., Romas N.A., and Rosner W.: Sex hormone-binding globulin in the human prostate is locally synthesized and may act as an autocrine/paracrine effector, *J Biol Chem.*; 277(29):26618-26622, 2002.
116. Grasso M., Buonaguidi A., Mondina R., Borsellino G., Lania C., Banfi G., and Rigatti P.: Plasma sex hormone binding globulin in patients with prostatic carcinoma, *Cancer*; 66:354-357, 1990.
117. Lee S.E., Chung J.S., Han B.K, Park C.S., Moon K.H., Byun S.S., Choe G., and Hong S.K.: Preoperative serum sex hormone-binding globulin as a predictive marker for extraprostatic extension of tumor in patients with clinically localized prostate cancer, *Eur Urol.* ; 54(6): 1324-1332, 2008.
118. Guess H.A., Friedman G.D., Sadler M.C., Stanczyk F.Z., Vogelman J.H., Imperato-McGinley J., Lobo R.A., and Orentreich N.:5 alpha-reductase activity and prostate cancer: A case-control study using stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 6(1):21-24, 1997.
119. Barrett-Connor E., Garland C., McPhillips J.B., Khaw K.T., and Wingard D.L.: A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer, *Cancer Res.*; 50(1):169-173, 1990.
120. Korur M.: Prostat kanseri şüphesi olan PSA'sı yüksek hastalarda serum androjen düzeylerinin longitudinal incelenmesi ve prostat kanser riski, TC Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
121. Gann, P. H., Hennekens, C.H., and Stampfer M. J.: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.*; 88(16): 1118-1126, 1996.
122. Dorgan J.F., Albanes D., Virtamo, J., Heinonen, O.P., Chandler D.W., Galmarini M., McShane L.M., Barrett M.J., Tangrea J., and Taylor P.R.: Relationships of serum androgens and estrogens to prostate cancer risk: results from a prospective study in Finland, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 7(12): 1069-1074, 1998.
123. Zeleniuch-Jacquotte A., Akhmedkhanov A., Kato I., Koenig K. L., Shore R. E., Kim M.Y., Levitz M., Mittal K.R., Raju U., Banerjee S., and Toniolo P.: Postmenopausal endogenous estrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study, *Br J Cancer*; 84(7):975-981, 2001.
124. Potischman N., Hoover R.N., Brinton L.A., Siiteri P.K., Dorgan I.F., Swanson C.A., Berman M.L., Mortel R., Twiggs L.B., Barrett R.J., Wilbanks G.D., Persky V., and Lurain J.R.: Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer, *J Natl Cancer Inst.*; 88(16):1127-1135, 1996.
125. Austin H., Austin J.M., Partridge E.E., Hatch K.D., and Shingleton H.M.: Endometrial cancer, obesity and body fat distribution, *Cancer Res.*; 51(2):568-572, 1991.
126. Ergün A., Dilek S., Kansız L., Atay V., Küçük T., Ergür R.: Endometrium kanserlerinde yüksek risk faktörü olarak SHBG'in değeri, *T Klin Obst.*; 5: 64-67, 1995.
127. Mählck C.G., Grankvist K., Bäckström T., and Kjellgren O.: Testosterone, SHBG and albumin in patients with ovarian carcinoma, *Acta Obstet Gynecol Scand.*; 65(6):533-538, 1986.

128. Mikkola A.K., Aro J.L., Rannikko S.A., and Salo J.O.: Pretreatment plasma testosterone and estradiol levels in patients with locally advanced or metastasized prostatic cancer. FINNPROSTATE Group., *Prostate*; 39(3): 175-181, 1999.
129. Nisker J.A., Hammond G.L., Davidson B.J., Frumar A.M., Takaki N.K., Judd H.L., and Siiteri P.K.: Serum sex-hormon binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with or without endometrial cancer, *Am J Obstet Gynecol.*; 138(6):637-642, 1980.
130. Aygen E. M., Özçelik B., Başbuğ M.: Kesintili ve kesintisiz olarak verilen estrogen replasman tedavisinin sex hormon bağlayıcı globülin ve androgen düzeylerine etkisi, *Erciyes Tıp Dergisi*; 25(1): 11-15, 2003.
131. Zarghami N., Levesque M., D'Costa M., Angelopoulou K., and Diamandis E.P.: Frequency of expression of prostate-specific antigen mRNA in lung tumors, *Am J Clin Pathol.*; 108(2):184-190, 1997.
132. Narița D., Anghel A., Motoc M.: Prostate-specific antigen may serve as a pathological predictor in breast cancer, *Rom J Morphol Embryol.*; 49(2):173-180, 2008
133. Poh B.H., Jayaram G., Sthaneshwar P., and Yip C.H.: Prostate-specific antigen in breast disease, *Malays J Pathol.*; 30(1):43-51, 2008.
134. Bahrami A., Truong L.D., and Ro J.Y.: Undifferentiated Tumor True Identity by Immunohistochemistry: *Arch Pathol Lab Med.*; 132: 326-348, 2008.
135. Alkushi A., Irving J., Hsu F., Dupuis B., Liu C.L., Rijn M., and Gilks C.B.: Immunoprofile of cervical and endometrial adenocarcinomas using a tissue microarray, *Virchows Arch.*; 442(3):271-277, 2003.
136. Travis W.T., Brambilla E., Müller-Hermelink H.K., Haris C.C.: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Pres, Lyon. P35-44, 2004.
137. Heikkilä L., Suomalainen R.J., Lindgren J., Jalanko H., Harjula A., and Mattila S.: Carcinoembryonic antigen (CEA) and gastrointestinal cancer associated antigen CA 19-9 in bronchioloalveolar carcinomas and pulmonary adenocarcinomas, *Ann Chir Gynaecol.*; 75(5):260-265, 1986.
138. Zarghami N., D'Costa M., Tsuyuki D., Asa S.L., and Diamandis E.P.: Expression of the prostate specific antigen gene by lung tissue, *Clin Cancer Res.*; 3(7):1201-1206, 1997.
139. Lee J.H., Kim A., Kim I., and Chae Y.S.: Unique expression of MUC3, MUC5AC and cytokeratins in salivary gland carcinomas, *Pathol Int.*; 55(7):386-390, 2005.
140. Loyola A.M. de Sousa S.O., Araújo N.S., and Araújo V.C.: Study of minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma differentiation based on immunohistochemical expression of cytokeratins, vimentin and muscle-specific actin, *Oral Oncol.*; 34(2):112-118, 1998.
141. Angelov A., Klissarova A., and Dikranian K.: Radioimmunological and immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands, *Gen Diagn Pathol.*; 141(3-4):229-234, 1996.
142. Pires F.R., da Cruz Perez D.E., de Almeida O.P., and Kowalski L.P.: Estrogen receptor expression in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma, *Pathol Oncol Res.*; 10(3):166-168, 2004.

143. Nasser S.M., Faquin W.C., and Dayal Y.: Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors, *Am J Clin Pathol.*; 119(6):801-806, 2003.
144. Tsubochi H., Suzuki T., Suzuki S., Ohashi Y., Ishibashi S., Moriya T., Fujimura S., and Sasano H.: Immunohistochemical study of basaloid squamous cell carcinoma, adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma in the upper aerodigestive tract, *Anticancer Res.*: 20(2B):1205-1211, 2000.
145. Chu P., Wu E., and Weiss L.M.: Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases, *I Mod Pathol.*; 13(9):962-972, 2000.
146. Yang G.S., Wang Y., Wang P., and Chen Z.D.: Expression of oestrogen receptor-alpha and oestrogen receptor-beta in prostate cancer, *Chin Med J (Engl.)*; 120(18):1611-1615, 2007.
147. Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Saridaki Z., Kazakou I., Pallis A., Kouroussis C., Androulakis N., Kalbakis K., Millaki G., Mavroudis D., and Georgoulas V.: Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status, *Breast Cancer Res.*; 8(4):R36, 2006.
148. Mann S., Laucirica R., Carlson N., Younes P.S., Ali N., Younes A., Li Y., and Younes M.: Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer, *Hum Pathol.*; 32(1):113-118, 2001.
149. Roa J.C., Aretxabala X., Melo A., Faría G., Araya J.C., Villaseca M.A., Guzmán P., and Roa I.: Detection of bone marrow micrometastases in patients with gallbladder cancer, *Rev Med Chil.*; 132(12):1489-1498, 2004.
150. Witte D., Chirala M., Younes A., Li Y., and Younes M.: Estrogen receptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma, *Hum Pathol.*; 32(9):940-944, 2001.
151. Suo J., Wang Q., Jin H.J., Li H., and Zhao H.: K-19 mRNA RT-PCR in detecting micrometastasis in regional lymph nodes of gastric cancer, *World J Gastroenterol.*; 12(32):5219-5222, 2006.
152. Zhao X.H., Gu S.Z., Liu S.X., Pan B.R.: Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues, *World J Gastroenterol.*; 9(4):665-669, 2003.
153. Cabibi D., Licata A., Barresi E., Craxi A., and Aragona F.: Expression of cytokeratin 7 and 20 in pathological conditions of the bile tract, *Pathol Res Pract.*; 199(2):65-70, 2003.
154. Park J.S., Jung W.H., Kim J.K., Hwang H.K., Cho S.I., Yoon D.S., Chi H.S., Kim B.R.: Estrogen Receptor alpha, Estrogen Receptor beta, and Progesterone Receptor as Possible Prognostic Factor in Radically Resected Gallbladder Carcinoma, *J Surg Res.*; 2008 Feb 29.
155. Baskaran V., Vij U., Sahni P., Tandon R.K., and Nundy S.: Do the progesterone receptors have a role to play in gallbladder cancer?, *Int J Gastrointest Cancer*; 35(1):61-68, 2005.
156. Rosai J.: Female reproductive system tumor, In “Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 9th ed., 1658-1670, Elsevier Inc., Philadelphia, 2004.

157. Mulhaupt H.A., Arenas-Elliott C.P., and Warhol M.J.: Comparison of glycoprotein expression between ovarian and colon adenocarcinomas, *Arch Pathol Lab Med.*; 123(10):909-916, 1999.
158. Fujimura M., Hidaka T., Kataoka K., Yamakawa Y., Akada S., Teranishi A., and Saito S.: Absence of estrogen receptor-alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid, and mucinous adenocarcinoma, *Am J Surg Pathol.*; 25(5):667-672, 2001.
159. Satake M., Sawai H., Go V.L., Satake K., Reber H.A., Hines O.J., and Eibl G.: Estrogen receptors in pancreatic tumors, *Pancreas*; 33(2):119-127, 2006.
160. Petrella T., Rat P., Lizard G., Dusserre-Guion L., Poulard G., and Michiels R.: Papillary and cystic tumor of the pancreas. Histological, immunohistochemical and flow cytometric study, *Gastroenterol Clin Biol.*; 18(11):1021-1027, 1994.
161. Fan Z.J., Wu Y., Wang Z.J.: Expression of estrogen receptor and progesterone receptor in hilar cholangiocarcinoma and their clinical significances, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*; 85(37):2651-2653, 2005.
162. PathologyOutlines.com, Inc., Copyright web sayfası (2001-2009). Erişim tarihi: 13,07,2009. <http://pathologyoutlines.com/stains.html>.
163. Minei S., Hachiya T., Ishida H., and Okada K.: Adenoid cystic carcinoma of the prostate: a case report with immunohistochemical and in situ hybridization staining for prostate-specific antigen, *Int J Urol.*; 8(8):S4154-4, 2001.
164. Hamilton S.R., Aaltonen: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Pres, Lyon. p221-230, 2000.
165. Dabbs D.J., Landreneau R.J., Liu Y., Raab S.S., Maley R.H., Tung M.Y., and Silverman J.F.: Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma, *Ann Thorac Surg.*; 73(2):403-405, 2002.
166. Uehara Y., Takahashi T., Kojima O., Majima T., and Fujita Y.: Peroxidase-antiperoxidase staining for estrogen and progesterone in scirrhous type of gastric cancer: possible existence of the estrogen receptor, *Jpn J Surg.*; 16(4):245-249, 1986.
167. O'Connell F.P., Wang H.H., and Odze R.D.: Utility of immunohistochemistry in distinguishing primary adenocarcinomas from metastatic breast carcinomas in the gastrointestinal tract, *Arch Pathol Lab Med.*; 129(3):338-347, 2005.
168. Targarona E.M., Pons M.D., Gonzalez G., Boix L., Marco V., and Marco C.: Is exocrine pancreatic cancer a hormone-dependent tumor? A study of the existence of sex hormone receptors in normal and neoplastic pancreas, *Hepatogastroenterology*; 38(2):165-169, 1991.
169. Vang R., Gown A.M., Barry T.S., Wheeler D.T., and Ronnett B.M.: Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases, *Mod Pathol.*; 19(1):97-105, 2006.



## **ÖZGEÇMİŞ**

21 Temmuz 1976 yılında Almanya'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Aydın'ın Yenipazar ilçesinde tamamladım. 2001 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Eylül 2004 yılı Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda kazanmış olduğum Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2005 tarihinden beri görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim. İki çocuk annesiyim.