



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**CİNSİYET HORMONU METABOLİZMASINDA YER
ALAN GENLERİN POLİMORFİZMİ BENİGN PROSTAT
HİPERPLAZİ YA DA PROSTAT KANSERİ RİSKİNİ
ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol ERŞEKERCİ

KAYSERİ 2010



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**CİNSİYET HORMONU METABOLİZMASINDA YER
ALAN GENLERİN POLİMORFİZMİ BENİGN PROSTAT
HİPERPLAZİ YA DA PROSTAT KANSERİ RİSKİNİ
ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol ERŞEKERCİ

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KARACAGİL

KAYSERİ 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Anatomi.....	3
2.2 BPH patofizyolojisi, etyolojisi, epidemiyolojisi	5
2.3 Prostat kanserinin tarihçesi	6
2.4 Prostat Kanserinin gelişimi	6
2.5 BPH ve prostat kanserinde tanı	7
2.5.1 İlk inceleme	9
2.5.2 Ek tanı testleri	10
2.6 Genetik polimorfizm	11
2.6.1 Tek nükleotid polimorfizmi	12
2.6.2 Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP).....	13
2.6.3 Polimorfik markırların genotiplemesinde PZR'ın kullanımı	14
2.7 Benign prostat hiperplazisinde tedavi	16
2.7.1 Gözleyerek bekleme.....	16
2.7.2 Medikal tedavi.....	16
2.7.2.1 Alfa adrenarjik blokerler ile tedavisi.....	16
2.7.2.2 Androjen baskılanması.....	16
2.7.2.3 Kombinasyon tedavisi.....	17
2.7.2.4 Fitoterapötik ilaçlar	17
2.7.3 Minimal invaziv teknikler	17
2.7.3.1 Prostatik geçici ve kalıcı stentler.....	17
2.7.3.2 Prostatın Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)	17
2.7.3.3 Transüretral Mikrodalga Tedavisi (TUMT).....	18
2.7.3.4 Lazer tipleri ve tedavileri	18

2.7.4 BPH' da cerrahi tedavi	19
2.7.4.1 Transüretral Prostat İnsizyonu (TUİP).....	19
2.7.4.2 Transüretral Prostatektomi (TURP)	19
2.7.4.3 Transüretral Vaporizasyon (TUVP).....	20
2.7.4.4 Açık Prostatektomi.....	20
2.8 Prostat kanserinde tedavi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Hasta grubu	22
3.2 Kan örneklerinin alınması	22
3.3 Gen polimorfizm çalışmaları.....	23
3.3.1 CYP19 1531 C>T polimorfizmi	23
3.3.2 SRD 5A2 geni V89L polimorfizmi.....	24
3.3.3 CYP17 geni -34 T->C polimorfizmi	25
3.3.4 PSA-158 (G/A) polimorfizmi	27
3.4 PZR veRFLP ürünlerinin elektroforezi.....	29
3.5 Agaroz jel hazırlanması.....	29
3.5.1 Kullanılan solüsyonların hazırlanması.....	29
3.5.2 PZR RFLP ürünlerinin agaroz jele yüklenmesi	30
4 BULGULAR	31
4.1 Genel özellikler	31
4.2 CYP17 geni-34 T/C, SRD5A2 geni V89L, CYP19 1531 C>T, PSA-158 (G/A) gen polimorfizmi bulguları	41
4.2.1 CYP17 geni-34 T/C polimorfizm PZR-RFLP amplifikasyonu	41
4.2.2 SRD5A2 geni V89L polimorfizm PZR-RFLP amplifikasyonu.....	41
4.2.3 CYP19 1531 C>T polimorfizm PZR-RFLP amplifikasyonu	42
4.2.4 PSA-158 (G/A) polimorfizm PZR-RFLP amplifikasyonu	43
4.3 PSA-158 (G/A) polimorfizmin değişkenlerle ilişkisi	45
5 TARTIŞMA	50
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7 KAYNAKLAR	56
8 EKLER.....	64
8.1 Erektile disfonksiyon skorlaması (EDFS)	64
8.2 Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (UPSS).....	67
9 TEZ ONAY FORMU	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Prostat kanseri TNM sınıflaması.....	9
Tablo 2	Çalışılan polimorfizimlerin restriksiyon enzimleri ve bant boyutları.....	28
Tablo 3	Grupların yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA ve prostat ağırlığı özellikleri.....	32
Tablo 4	Grupların işeme özellikleri.....	36
Tablo 5	Grupların kan değerleri	38
Tablo 6	Grupların UPSS ve EDFS değerleri.....	39
Tablo 7	CYP17 geni -34 T/C polimorfizmi	44
Tablo 8	SRD5A2 geni V89L polimorfizmi.....	44
Tablo 9	CYP19 1531 C>T polimorfizmi	44
Tablo 10	PSA-158 (G/A) polimorfizmi	45
Tablo 11	Q maks > 14ml/sn ve ≤ 14ml/sn' nin gruplara göre dağılımı	49
Tablo 12	Prostat hacminin ≤ 30gr ve > 30gr'ın gruplara göre dağılımı.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Normal prostat anatomisi	3
Şekil 2	Prostat bezinin bölgeleri.....	4
Şekil 3	Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü.....	5
Şekil 4	Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyaframı.....	8
Şekil 5	Normal prostat TRUS görüntüsü	11
Şekil 6	Polimorfik markırların genotiplemesinde PZR'ın kullanımı	14
Şekil 7	CYP17 T/C polimorfizmi.....	41
Şekil 8	SRD5A2 geni V89L polimorfizmi.....	42
Şekil 9	CYP19 geni 1531 C>T polimorfizmi.....	42
Şekil 10	PSA-158 (G/A) polimorfizmi	43

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1	Gruplar arası yaş ortalaması.....	33
Grafik 2	Gruplar arası VKİ ortalaması.....	33
Grafik 3	Gruplar arası tPSA ortalaması.....	34
Grafik 4	Gruplar arası sPSA ortalaması	34
Grafik 5	Gruplar arası prostat ağırlığı ortalaması.....	35
Grafik 6	Gruplar arası s/tPSA ortalaması	35
Grafik 7	Gruplar arası Q maks ortalaması.....	36
Grafik 8	Gruplar arası işenen idrar miktarı ortalaması.....	37
Grafik 9	Gruplar arası İSA ortalaması.....	37
Grafik 10	Gruplar arası BUN ortalaması.....	38
Grafik 11	Gruplar arası kreatinin ortalaması.....	39
Grafik 12	Gruplar arası UPSS ortalaması.....	40
Grafik 13	Gruplar arası EDFS ortalaması	40
Grafik 14	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre yaş ortalaması.....	45
Grafik 15	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre VKİ ortalaması	46
Grafik 16	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre tPSA ortalaması.....	46
Grafik 17	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre sPSA ortalaması	47
Grafik 18	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre s/tPSA ortalaması	47
Grafik 19	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre prostat ağırlığı ortalaması	48
Grafik 20	PSA-158 (G/A) polimorfizminin gruplara göre Q maks ortalaması.....	48

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	: Santigrad derece
µl	: mikrolitre
A	: Adenin
AUA	: Amerikan Üroloji Birliği
AÜSS	: Alt üriner sistem semptomları
Bç	: Baz çifti
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BUN	: Kan üre azotu
C	: Sitozin
CLAP	: Kontakt lazer prostat ablasyonu
Cr	: Kreatinin
CYP	: Sitokrom
Da	: Dalton
dak	: Dakika
dATP	: Deoksiadenin trifosfat
dCTP	: Deoksisitosin trifosfat
dGTP	: Deoksiguanin trifosfat
DHT	: Dihidrotestosteron
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dTTP	: Deoksitimin trifosfat
EDFS	: Erektile disfonksiyon skoru
EDTA	: Etilen daimin tetra asetik asit
G	: Guanin
gr	: Gram
Ho:YAG	: Holmium: Yttrium-Aluminium-Garnet
HoLAP	: Holmium lazer ile prostat ablasyonu
HoLEP	: Holmium lazer ile prostat enükleasyonu
HoLRP	: Holmium lazer ile prostat rezeksiyonu
ILC	: İnterstisyel lazer koagülasyon
İSA	: İşeme sonrası artık idrar
KTP	: Potasyum titanil fosfat

KTP:YAG	: Potasyum titanil fosfat: Yttrium-Aluminium-Garnet
LHRH	: Lutein realising hormon
M	: Mol
mEq	: miliekuvalan
mg	: miligram
ml	: mililitre
mM	: milimol
n	: denek sayısı
ND:YAG	: Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet
ngr	: nanogram
P	: İstatistiki iki yönlü anlamlılık sayısı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
pg	: pikogram
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PVP	: Fotoselektif Prostat Vaporizasyonu
PVR	: İşeme sonrası artık idrar
PZR	: Polimearz zincir reaksiyonu
Qmax	: Maksimum akım hızı
RFLP	: Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
RNA	: Ribonükleik asit
s/tPSA	: Serbest prostat spesifik antijenin total prostat spesifik antijene oranı
sn	: saniye
sPSA	: Serbest prostat spesifik antijen
SRD5A2	: Steroid 5 alfa redüktaz tip 2
st	: saat
T	: Timin
Tm	: erime derecesi
TNP	: Tek nükleotid polimorfizm
tPSA	: Total prostat spesifik antijen
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TUİP	: Transüretral prostat insizyonu
TULİP	: Transüretral ultrason eşliğinde lazer prostatektomi
TUMT	: Transüretral mikrodalga terapisi

TUNA	: Transüretral iğne ablasyonu
TURP	: Transüretral prostatektomi
TUVP	: Transüretral elektrovaporizasyon
UPSS	: Uluslararası prostat semptom skoru
V89L	: 89'uncu alleldeki VL polimorfizmi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLAP	: Görsel prosat lazer ablasyonu

CİNSİYET HORMONU METABOLİZMASINDA YER ALAN GENLERİN POLİMORFİZMİ BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİ YA DA PROSTAT KANSERİ RİSKİNİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

ÖZET

Giriş: Bu klinik çalışmada BPH ve prostat kanserli hastalarda androjen ve östrojen yapım ve aktivasyonunda sitokrom P450 enzim genlerinin (CYP17, CYP19, SRD5A2 ve PSA), nokta mutasyonları için tek nükleotid polimorfizm (TNP) analizi ve semptomlarla kontrol grubuna göre ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ocak 2008 - Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya alt üriner sistem yakınmaları nedeniyle başvuran 90 hasta alınmıştır. Bu 90 hastanın 28'i BPH, 32'si prostat kanseri tanısı almıştır, 30 kişide kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan DNA elde edilmesi için 3 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alınmıştır. Bölgemizdeki CYP19 1531 C>T, SRD5A2 geni V89L, CYP17 geni -34 T/C, PSA-158 (G/A) gen bölgelerinin BPH ve prostat kanserine göre polimorfizmleri araştırılmıştır. Hastaların yaşları, VKİ, Q maks değerleri, işenen idrar miktarı, işeme sonrası artık idrar miktarı (İSA), tPSA, sPSA, s/t PSA oranı, TRUS ile ölçülmüş prostat ağırlıkları, BUN değeri, kreatinin değeri, EDFs ve UPSS gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Her iki grupta kontrol grubuna göre CYP19 1531 C>T, SRD5A2 V89L, CYP17 -34 T/C genleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. PSA-158 (G/A) gen polimorfizminin homozigot varyantı prostat kanseri için istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan tüm analizlerde yaş, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat ağırlığı, Q maks değeri belirlendi. Bunların içinden sadece Q maks değeri homozigot değişkeni olanlar için istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p=). Q maks >14ml/sn olan olgularda prostat kanseri homozigot çıkma olasılığı 5.8 kat fazla bulunmuştur.

Sonuç: PSA-158 (G/A) gen polimorfizminin homozigot değişkeni prostat kanseri için çalışmamızda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu gen bölgesi ve literatürde bulunan

gen bölgelerinin, BPH ve prostat kanseri ilişkisinin net olarak ortaya konulabilmesi için örneklem sayılarının artırılarak populasyon temelli tarama çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, gen polimorfizmi

COULD POLYMORPHISM OF GENES WHICH INVOLVE IN SEX HORMONE METABOLISM PREDICT BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA OR PROSTATE CANCER RISK?

ABSTRACT

Purpose: In this clinic study, analysis of single nucleotide polymorphism for point mutations of cytochrome P450 enzyme genes (CYP17, CYP19, SRD5A2 ve PSA) those involved in androgen and estrogen production and activation and linkage studies between symptoms and control group were performed.

Materials and Methods: Present study was conducted in Urology Department and Genetic Department of Erciyes University Medical School between January 2008 and January 2010. 90 patients with lower urinary tract complaints were enrolled to study. Among these 90 patients, 28 were diagnosed as BPH, 32 as prostate cancer and 30 subjects were assigned as control group. Blood samples were taken to 3 ml EDTA tubes and delivered to Genetic Department for DNA analysis. CYP19 1531 C>T, SRD5A2 gene V89L, CYP17 gene -34 T/C, PSA-158 (G/A) regions were evaluated for polymorphisms in terms of BPH and prostate cancer in Turkish population. Age, BMI (Body Mass Index), Q max (peak urinary flow rate), voided urine volume, PVR (post-void residual urine volume), total PSA (prostate specific antigen), free PSA, free/total PSA ratio, prostate weights measured by TRUS, BUN, Creatinine, EDFS (Erectile dysfunction score), IPSS (International prostate symptom score) were compared between groups.

Results: No statistically significant difference in CYP19 1531 C>T, SRD5A2 V89L, CYP17 -34T/C genes was observed in both groups when compared to control group. Homozygote variant of PSA 158 (G/A) gene polymorphism was found significantly lower for prostate cancer. Age, tPSA, fPSA, f/tPSA, prostate weight, Q max were evaluated in multi-variance analysis. Only Q max was found as significant for homozygote variant. Probability of being homozygote was 5,844 fold higher in subjects with Q max>14ml/second.

Conclusion: In Turkish population, homozygote variant of PSA 158 (G/A) gene polymorphism was found significantly lower for prostate cancer. Population based screening studies with larger sample size are needed to clearly establish relationship between this gene region or other gene regions mentioned in literature and BPH or prostate cancer.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, gene polymorphism

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan sebeplerden biridir. Histopatolojik olarak BPH prostatın periüretral alanlarında epitelyal ve stromal hücre sayısının artmasıyla karakterizedir (1), ve AÜSS olarak kendini gösterir, hastanın yaşam kalitesini etkiler (2). BPH yaşı 65'ten büyük olan erkeklerin yaklaşık %30'unda rahatsızlık verici AÜSS meydana getirebilir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 yaşındaki her 4 erkekten biri prostat büyümesi nedeniyle ameliyat edilmiştir (4). Günümüzde BPH'nın tıbbi tedavisindeki ilerlemeler ameliyat sıklığını azaltmış olsa da halen transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) tüm dünyada sıklıkla uygulanan cerrahi tedavilerden biridir (5).

Kanser gelişimi, hücre büyümesi ve devamlılığını kontrol eden ve normal embriyolojik gelişimde önemli roller oynayan sinyal aktarım yollarının anormal aktivasyonuna bağlıdır (6). Epidemiyolojik çalışmalar prostat kanseri insidansının etnik ve bölgesel farklılıklar gösterdiğini; fakat prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olan genetik ve çevresel faktörler altındaki nedenlerin henüz tam anlaşılamadıklarına işaret etmektedirler (7).

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada ölüm nedenidir. Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski % 30–50 iken bu oran 80 yaşında %80'e ulaşmaktadır (8). Bu ülkelerde prostat kanseri görülme oranı % 15 iken, gelişmekte olan ülkelere takriben % 4'tür (9). Bununla birlikte, prostat kanseri insidans ve mortalitesi farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın genetik ve çevresel faktöre bağlı olduğu bilinmektedir (10).

Prostat kanseri tanısında en sık ve ilk kullanılan belirleyici yöntem parmakla rektal muayenedir (PRM). Tanıda geç kalınmasını önlemek amacıyla PRM'ye ek olarak tümör belirleyicileri ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) kullanılmaktadır. Günümüzde kesin tanı için TRUS eşliğinde prostat biyopsileri en az 10-12 kadran örnekleme şeklinde alınmaktadır.

Prostatın büyümesi ve fonksiyonu androjenlere bağlıdır. BPH'nın etyolojisi, patogenezi, ayrıca yegane risk faktörleri olan androjen sistemi ve yaşlılık ile ilişkisi hakkında halen çok az bilgi bulunmaktadır. Östrojen/androjen oranının artmasının veya östrojenin androjenle sinerjistik etkisinin BPH'da başlatıcı rol oynadığı ileri sürülmektedir.

BPH da önemli olan öncül hormonlar adrenal bez tarafından üretilir. Androjen ve östrojenin primer formları sırasıyla dihidrotestosteron ve östradioldür. Testosterona dönüşüm testiste, dihidrotestosterona dönüşüm ise 5 alfa-redüktaz tip 2 enzimi aracılığı ile prostatta gerçekleşir. Dolayısıyla, bu hormonların üretim sırasında değişimlerine aracılık eden genetik faktörler, BPH gelişimini de etkileyebilecekleri için önemlidirler. BPH oluşumunda muhtemel mekanizmalardan biri, androjen ve östrojen metabolizmalarında rol alan enzim genlerinin polimorfizmleri olabilir. Polimorfizm genel olarak aynı türün aynı popülasyonunda iki ya da daha fazla farklı biçimde oluşmasıdır. Polimorfizm biyoçeşitlilik, genetik varyasyon ve adaptasyon ile ilişkili bir çeşitli değişkenliktir. Evrimsel bir sürecin sonucu olan polimorfizm kalıtılabilir ve seçim yoluyla değiştirilebilir. Bunun yanı sıra, moleküler biyoloji alanında yapılan polimorfizm çalışmaları sonucunda elde edilen bulguların, bir çok hastalığa yatkınlığın belirlenmesindeki önemleri büyüktür.

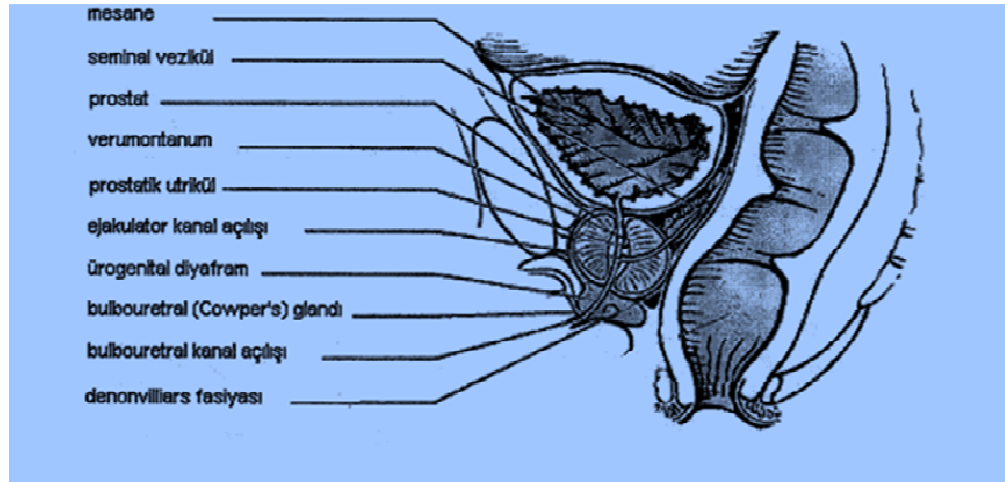
Sitokrom P450 enzim ailesi ilaçları, doğal bitki ürünlerinin ve çevresel kirleticileri içeren ekzojen kimyasalların oksidatif biyogeçirgenliğinde önemli rol oynarlar. Bu enzimlerden bazılarının ekspresyonları polimorfik olup, kişilerin ilaç metabolizmalarında farklılıklar oluşturmaktadırlar.

Çalışmamıza 2008 ile 2010 yılları arasında BPH ve prostat kanseri tanısını TURP veya prostat biopsisi ile saptadık. Hastaların androjen ve östrojen yapım ve aktivasyonunda sitokrom P450 enzim genlerinin (CYP17, CYP19, SRD5A2 ve PSA), nokta mutasyonları için tek nükleotid polimorfizm (TNP) analizi ve semptomla ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır.

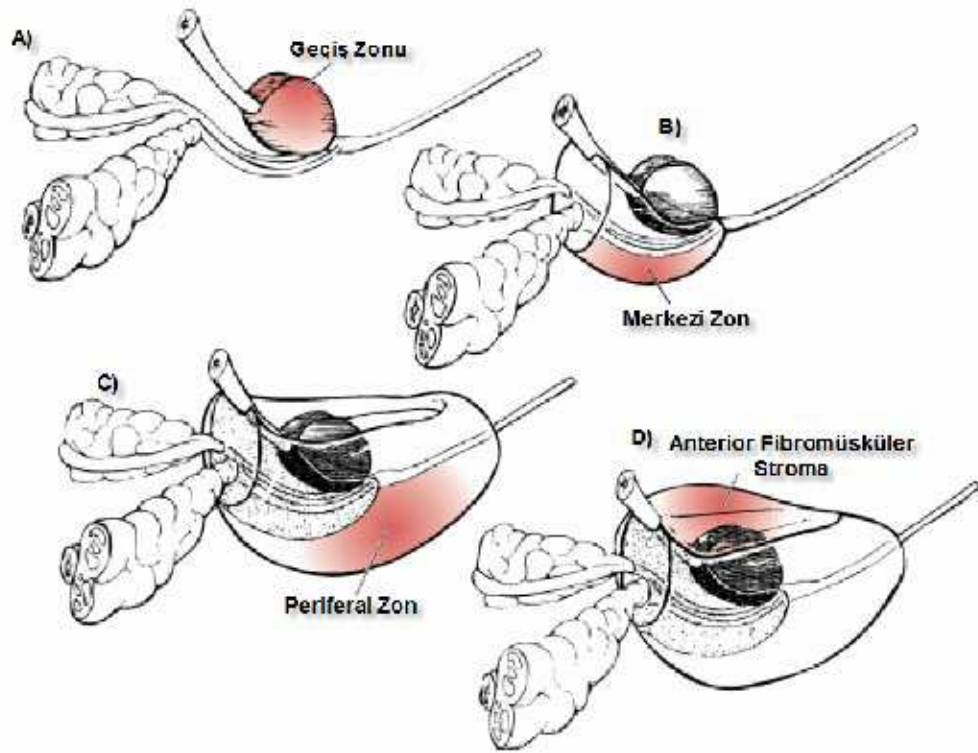
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Anatomisi

Prostat, mesanenin hemen altında ve ürogenital diyaframın üstünde bulunur. Normal yetişkin prostatı yaklaşık 4 cm boyunda ve 4-5 cm genişliğindedir. Prostat üretrayı çevreler, ejakulatuvar kanallar prostatın tabanından oblik girer ve verumontanuma açılır. Üretra prostat içerisinden geçer ve verumontanum hizasında yaklaşık 45 derecelik bir eğim gösterir. Bağ dokusu ve kas dokusu elemanlarından oluşan dayanıklı kapsül, prostatı sıkıca sarar. Bu kapsülün etrafı periprostatik fasya ile çevrilidir (11).



Şekil 1. Normal prostat anatomisi

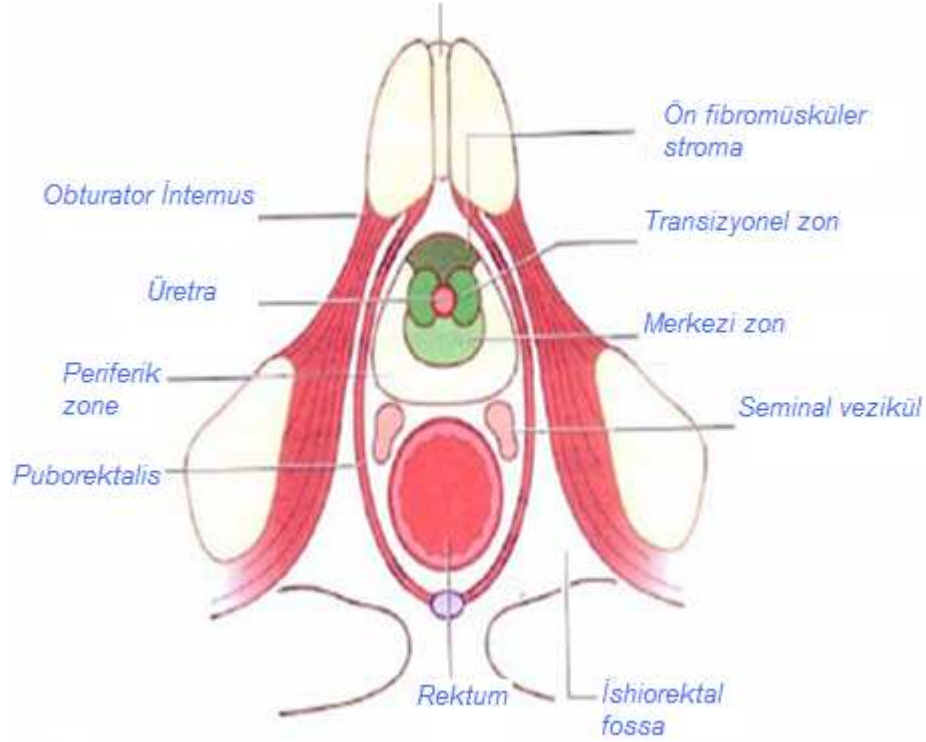


Şekil 2. Prostat bezinin bölgeleri. A) *prostat bezi geçiş zonu*, B) *merkezi zon*, C) *periferik zon* ve D) *anterior fibromusküler stroma* olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır.

Prostat anatomik olarak periüretral glandları içeren geçiş bölgesi ve dış bölgeye ayrılır. Dış bölge daha çok posteriorda lokalize olur, sıklıkla kanserlerin kaynaklandığı uzun ve dallanmış glandları içerir. Merkezi bölge submukozal glandüler ve duktal üniteler ile prostat hipertrofisinin geliştiği kısa glandları içerir. Prostatın geri kalan kısmı ise ejakülasyonda etkili olduğuna inanılan boylu buyunca dağılmış düz kas liflerinden oluşur.

Prostatın kanlanması esas olarak internal iliak arterdendir. Prostat tabanında daha belirgin olmak üzere (süperior prostatik arter) bir sıra lateral dallardan kaynaklanır. Süperior prostatik arter mesane boynu altından prostata girer ve biri kapsüle diğeri ise üretraya giden iki dala ayrılır. Yaşlanmayla birlikte prostat büyümesine bağlı olarak üretral dal daha belirgin olmaya başlar (12). Prostatın venöz dönüşü esas olarak prostatın anterior ve lateralinde bulunan anterior venöz pleksus (Santoroni) yoluyla olur.

Prostatın sempatik innervasyon L1 ve L2'den çıkan süperior hipogastrik pleksus yoluyla olur. Parasempatik ve somatik innervasyon S2, S3 ve S4'den çıkan inferior hipogastrik pleksus ve pudental sinir yoluyla olur.



Şekil 3. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

2.2 BPH Patofizyolojisi, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi

BPH'nın kesin bilinen bir tanımı yoktur, bu da yeterli epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesini güçleştirmektedir. BPH'nın epidemiyolojik tanımına hala ihtiyaç duyulduğunu ve gerçek insidansının henüz belirlenmemiş olduğunu vurgulamak gerekir (14). Histolojik BPH, 30 yaşından küçük erkeklerde saptanmamıştır, ama insidans yaşla birlikte artmakta ve doksanlı yaşlarda doruğa çıkmaktadır. Palpe edilebilen prostat büyümesi, 60'lı yaşlardaki erkeklerin %20'sinde ve 80'li yaşlardaki erkeklerin %43'ünde saptanmıştır (13). BPH'nın etyolojisi çok faktörlüdür. Sigara içmenin, vazektominin ya da fazla alkol almanın klinik BPH gelişiminde birer risk faktörü olduğunu gösteren hiçbir güçlü kanıt bulunmamaktadır (14). Bu hastalığın gelişmesi ile ilişkili gerçek faktörler yalnızca yaş ve hormonal durumdur (15). Prostat hiperplazisi üretral direnci artırır. Obstrüksiyona karşı detrüsr fonksiyonundaki değişiklikler, mesane sinir sisteminde yaşa bağlı görülen değişikliklerle birleşince sık idrara çıkma, acil idrar hissi ve noktüri gibi semptomları oluşturur.

BPH, ya geçiş bölgesi ya da periüretral bölgeden nodüller tarzında gelişir. Geçiş bölgesi nodül gelişimi ile ilişkisiz olarak yaşın ilerlemesiyle de büyür (16). İnsanlardaki prostatının, BPH gelişimi olduğu bilinen diğerk tek tür olan köpek prostatından farkı prostat kapsülünün bulunmasıdır (17).

2.3 Prostat Kanserinin Tarihçesi

Prostat kanseri ilk kez 1817 yılında İngiliz doktor George Langstaff tarafından tıp literatüründe tanımlanmıştır. 1904 yılında Johns Hopkins Hastanesi'nde çalışan Young adındaki bir cerrah da ilk kez prostatı perineal yolla çıkartmıştır. 1945 yılında Millin, radikal retropubik prostatektomiye ilk kez uygulamış ve bu yöntem, 1983 yılında Walsh tarafından erkeğin cinsel iktidarını devam ettirebilmesi için yeniden düzenlenmiştir. 1941 yılında Charles Brenton Huggins, ilerlemiş prostat kanserli hastalarda androjen hormonunun kan dolaşımından uzaklaştırılması için orşiektomi yapmıştır (18-20).

Prostat kanseri tanı ve tedavisinde yaşanan bu gelişmelere karşılık, hastalığın gelişiminde etkili sebepleri belirleme araştırmaları yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, son yıllarda tüm dünyada prostat kanserinin erken teşhisi ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için yapılan çalışmalara daha çok ağırlık verilmiştir.

2.4. Prostat Kanserinin Gelişimi

Prostat kanseri genellikle prostat dokusunun dış bölgesinde meydana gelmektedir (% 60-70). Bunun dışında % 5-10 oranında merkezinde ve % 10-20 oranında da geçiş bölgesinde meydana gelmektedir. Dış bölge kanserleri geçiş bölgeden kaynaklanan kanserlerden daha yüksek oranda habistir. Ayrıca, merkezi bölge kanserleri prostatın rektuma en uzak mesafedeki bölümünde oluştuklarından tanıları daha zordur. Eğer prostat kanserleri erken tedavi edilemezler ise tümörün kapsüle ve çevre dokulara yayılma riski bulunmaktadır. En çok görülen prostat kanseri adenokarsinomdur, ve %98'ini oluşturur (21-23). Çıkartılan spesmende gözle makroskopik olarak seçilebilmeleri için en az 5 mm çapa erişmiş olmaları gerekir. Genellikle beyaz renkte olduklarından normal prostattan ayırt edilmeleri zordur. Merkezi bölgede meydana gelenleri ise daha sarı renkli olup, seçilmeleri daha kolaydır. Çoğu, aynı zamanda parmakla dokununca sert olarak palpe edilir; az bir kısmı ise yumuşaktır (24).

Prostat embriyolojik gelişme süresince gerekli olan prostata özgü kök hücreleri havuzu bulunmaktadır. Bu havuzda bulunan epitel hücrelerinin bir kısmının prostat kanser hücrelerinin atasını oluşturan epitel hücreleri olduğu düşünülmektedir. Prostat ata epitel

hücrelerinin, kanser ata hücrelerine değişimlerinin uyarılması için farklı büyüme faktörü sinyal iletim yollarının devamlı uyarılması gerekmektedir. Kanser ata hücrelerindeki farklı tümör genlerindeki elementlerin artan uyarılmasının, prostatik karsinoma ve metastatik lezyonlara öncülük ettiği gösterilmiştir (25,26).

Androjenler prostat bezinin büyümesi, gelişmesi ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerekli olan hormonlardır. En önemli androjen, testislerde üretilen ve bir steroid hormon olan testosterondur. Kanda bulunan testosteron, prostatta bulunan 5 alfa-redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Prostat kanseri hücreleri, normal prostat hücreleri gibi, yaşamlarını sürdürebilmek için androjenlere ihtiyaç duyarlar (27).

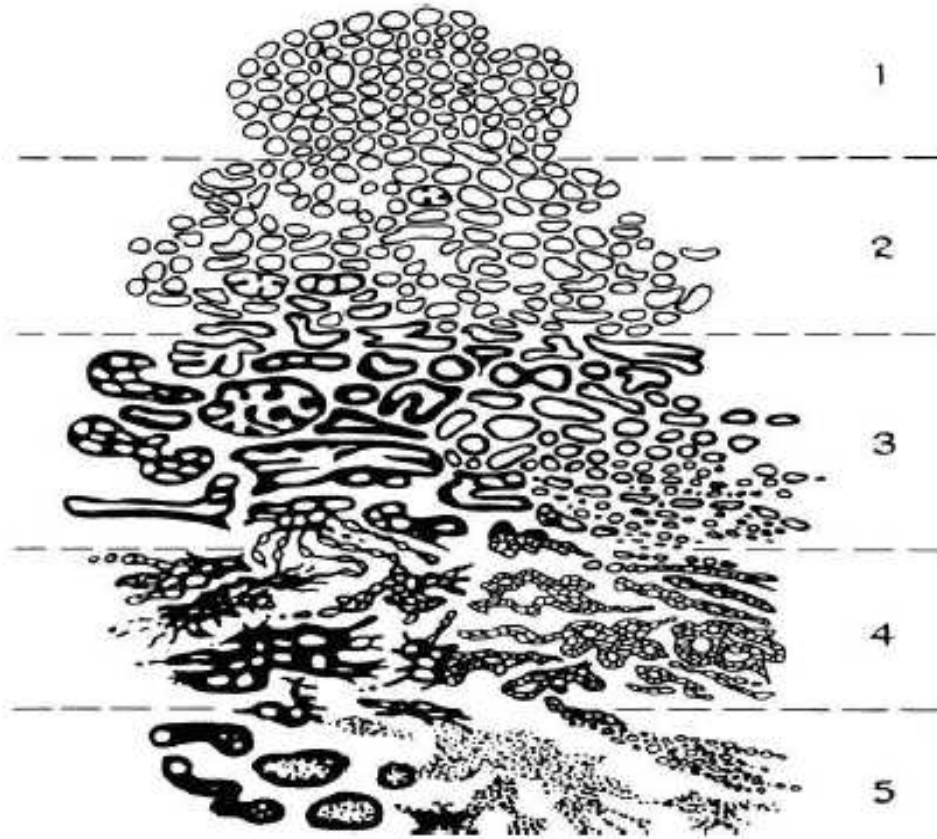
Prostat kanserinin kalıtsal geçişi birinci derece akrabalar için genel popülasyona oranla 2,1 – 2,8 kat yüksektir; hatta bazı çalışmalara göre 6 kat fazladır. Prostat kanserindeki teşhis yaşı düştükçe, kardeşlerde ya da ailenin diğer erkek bireylerinde prostat kanserine yakalanma ihtimalinin arttığı görülmüştür. Prostat kanserinin yaklaşık % 10'u genetik geçişlidir. Bunların dışında prostat kanser gelişimi için yatkınlık oluşturan bazı genler de tanımlanmıştır (28). Aday genlerin bazılarında meydana gelen mutasyonlar veya polimorfizmler, ilaçların metabolik yollarında değişikliklere neden olmakta bu durum ilaç toksisitesi ya da ilaca karşı yanıtızlık olaylarına neden olmaktadır. Son yıllarda, bu konuyu araştırmak üzere “Farmakogenetik” alanında yoğun olarak çalışmalar yürütülmektedir.

2.5. BPH ve Prostat Kanseri Tanı

Daha önceleri prostatizm olarak kullanılan ve prostata özgü olmayan semptomların bütünü son zamanlarda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olarak adlandırılmaktadır. Yaşlı erkeklerde farklı alt üriner sistem patolojileri, aynı olmasa bile benzer semptomlar gösterebilir. Bu hastalarda tanı sırasında ilk yapılacak iş semptomların BPH'ya veya prostat kanserine bağlı olduğunu göstermektir. Bununla birlikte hastaların büyük çoğunluğunda semptomların prostat dışı sebepleri hikaye, fizik muayene ve idrar tahlili ile ayırt edilebilir.

Prostat kanserinin tanısında kullanılan yöntemler PRM, serum prostat spesifik antijen (PSA) ve ultrasonografiyi içermektedir. Yalnızca, PRM ve PSA testleri prostat kanseri tanısı için yeterli değildir. Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulur. Bu amaçla çeşitli biyopsi örnekleri alınır. Son yapılan çalışmalarda, prostattan alınan 10 ile 12 adet doku örneğinin en doğru örnekleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (29,30).

Prostat kanserinin histopatolojik olarak derecelendirilmesi Donald Gleason tarafından geliştirilen ve dünya çapında kabul gören Gleason derecelendirme sistemine göre gerçekleştirilmektedir (31). Gleason sisteminde toplam skor 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede farklılaşmış kanserleri göstermektedir (32,33). Gleason derecelendirmesinde, kanserli bezlerin özellikleri 5 histolojik model içinde farklılaşmaktadır ve en fazla farklılaşan model I iken, en az farklılaşan model V' dir (32). Geçiş bölgesinde meydana gelen karsinomaların %68.9'u, Gleason toplam sonucu 4 ya da 4'ün altında iken; dış bölgede meydana gelen karsinomaların %65.8'inde Gleason toplam sonucu 7 veya 7'nin üzerindedir (34).



Şekil 4. Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı

Tablo 1. Prostat kanseri TNM sınıflaması

Prostat Adenokarsinomlarının Klinik TNM Evrelendirilmesi
T: Tümörün prostat ve çevresindeki alanda yaygınlığı N: Tümörün lenf dokularına yayılması M: Tümörün uzak organlara yayılması
* Tx Prostattaki tümörün değerlendirilememesi
* T0 Prostatta tümör bulunmaması
* T1 Parmakla muayene ve görüntüleme yöntemleriyle prostatta tümör saptanamayan hastalar
T1a Transüretral prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda <%5 oranda rastlantısal tümör saptanması
T1b Transüretral prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda >%5 oranda rastlantısal tümör saptanması
T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör saptanması
* T2 Prostat bezinde sınırlı tümör, parmakla yapılan muayenede prostatta nodül bulunması
T2a Tümör prostatın bir lobunun yarısını veya daha azını tutmuş
T2b Tümör prostatın bir lobunun yarısından fazlasını tutmuş ama iki lobu tutmamış
T2c Tümör prostatın iki lobunu tutmuş
* T3 Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a Kapsül dışına tek veya iki taraflı uzanım
T3b Seminal vezikül tutulumu
* T4 Seminal vezikül dışında diğer komşu organlara yayılım gösteren tümör
* Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
* N0 Bölgesel lenf bezi yayılımı olmaması
* N1 Bölgesel lenf bezi yayılımı bulunması
* Mx Uzak organ yayılımının değerlendirilememesi
* M0 Uzak organ yayılımı olmaması
* M1 Uzak organ yayılımı olması
M1a Bölgesel olmayan lenf bezine yayılım
M1b Kemiklere yayılım olması
M1c Diğer uzak organlara yayılım bulunması

2.5.1. İlk inceleme

Öykü: AÜSS’li hastaların semptomatik değerlendirilmesinde uluslararası prostat semptom sorgulaması (UPSS) ve buna eşdeğer olan Amerika Üroloji Birliği (AUA) semptom indeks kullanılması önerilmektedir. Semptom sorgulaması aynı zamanda tedaviye cevabı, ya da hastalığın ilerlemesini belirlemede en önemli göstergedir. Ailevi kanser soygeçmişi sorgulanır daha önceden geçirilmiş ameliyat hikayesi de alınır.

Fizik Muayene: PRM ve üriner sistem muayenesi sistematik olarak yapılmalıdır. PRM ile prostatın yaklaşık büyüklüğü tespit edilebilir. Buna ek olarak kıvamı, sınırları ve nodül olup olmadığı belirlenebilir. Nodül ve/veya sert prostatın palpasyonu prostat kanserini düşündürür.

İdrar Tetkiki: İdrar tetkiki hematüri ve üriner sistem enfeksiyonunu ekarte etmek ve BPH, prostat kanseri dışı sebepleri belirlemek için yapılmalıdır.

Serum Prostatik Spesifik Antijen (PSA) : Son yıllarda prostat kanserinin erken teşhisindeki en önemli katkılardan biridir. PSA, prostat hücrelerinde bulunan 33.000 Da ağırlığındaki bir glikoprotein ve bir serin proteazdır. Genç yetişkinlerde PSA'nın normal değerleri 0 – 2.5 ng/ml arasındadır. Prostat kanserli olguların çoğunda serum PSA miktarı yükselmekle birlikte, organa sınırlı olanların % 20 – 25'inde 4 ng/ml'nin altında seyreder. BPH'lı hastaların yaklaşık % 25'inde 4 ng/ml'nin üzerindedir. Bu tip yanıltıcı bulgular bazen prostat kanserini erken evrede yakalama şansını azaltmaktadır. Bunun için bazı çözümlemeler geliştirilmiştir. Örneğin, yapılan çalışmalarda BPH'daki PSA yükselmesinin transizyonel zonun boyutu ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserinde PSA üretimi değişkendir ve genellikle hücre farklılaşmanın derecesine bağlıdır (35). Her ürolog, AÜSS'li erkekler için uygun tedaviyi seçmeden önce, PRM yapar ve serum PSA değerini ölçer. PSA ölçümü prostat kanseri ve prostat hacmi hakkında bize bilgi verebilir.

İşeme Çizelgeleri: Uygulaması kolaydır ve objektif bilgiler verir. 24 saatlik bir çizelge ile hastanın günlük işemesi hakkında ve detaylı bilgi edinilebilir.

2.5.2 Ek tanı testleri

Üroflowmetri (İdrar akım hızının değerlendirilmesi): Üroflowmetri, AÜSS'li hastalar değerlendirilirken tanısal amaçla önerilir ve cerrahi girişimden önce yapılması zorunlu bir testtir. İşeme bozukluğu ortaya çıkarabilen basit, girişimsel olmayan bir testtir. Akım hızı cihazları işenen hacim, maksimum akım hızı (Qmax), ortalama akım ve Qmax'a ulaşma zamanıyla ilgili bilgiler sağlar (36). Temsili bir akım hızı elde etmek için, tam kapasite dolgun mesane hacmi önerilmektedir.

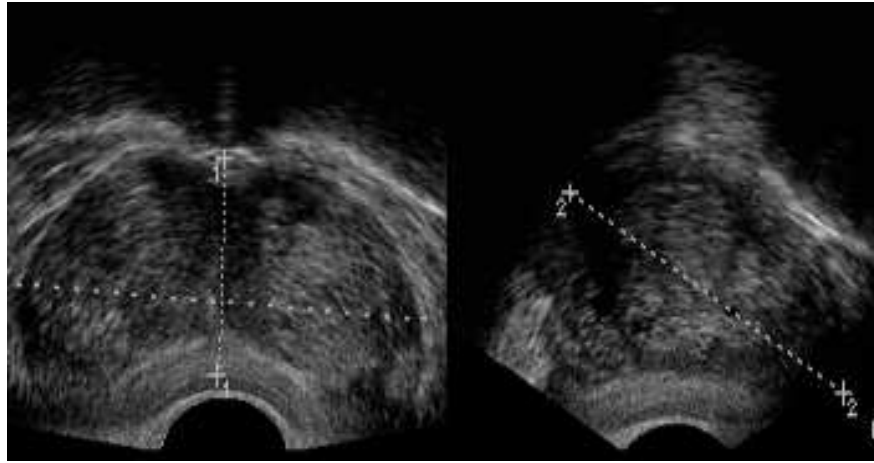
İşeme Sonrası Artık İdrar Hacmi: İlk değerlendirme sırasında, işeme sonrası artık idrar (İSA) ölçümünün yapılması önerilir. İSA, transabdominal ultrasonografi ile elde edilen mesanenin yükseklik, genişlik ve uzunluk ölçümlerinden hesaplanabilir. Bu basit, doğru

ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Büyük İSA hacimleri mesane görev bozukluğu olduğunu gösterebilir.

Ürodinamik Çalışmalar: Basınç-akım çalışmaları ek tanı testleri olarak belirtilmektedir. Akım hızları yalnızca obstrüksiyon olasılığını belirler, basınç akım çalışmaları ise obstrüksiyonun derecesini belirler. Düşük akım hızının düşük basınçlı detrüör kasılmasından kaynaklandığını gösterebilir. Basınç akım çalışmaları obstrüksiyonu doğru olarak teşhis etmenin tek yoludur.

Dolum Sistometrisi: AÜSS'si olan hastaların pek çoğunun incelenmesinde sınırlı yarar sağlar. Dolum sistometrisi mesane kapasitesi ve mesanenin doluma uyumu hakkında bilgi verir. Üretral veya suprapubik kateter ile mesaneye serum fizyolojik verilerek dolum fazında mesane basınçları ölçülür.

Transrektal Ultrasonografi: Günümüzde prostat görüntülemesinde ve boyutlarının belirlenmesinde TRUS'un yeri oldukça önemlidir. BPH'da prostat boyutları yapılacak cerrahi tedavi yöntemini değiştirebilir. Ayrıca muayene ve PSA sonuçlarına göre kanser şüphesi olan durumlarda ek bilgi sağlayabilir, prostat biyopsilerinde kullanılır.



Şekil 5. Normal prostat TRUS görüntüsü

2.6. Genetik Polimorfizm

Dünyadaki bir çok bireyin kromozomlarında aynı yerde bulunan DNA dizileri birbirine benzerlik gösterir. Toplumda iki farklı birey arasında DNA'nın yaklaşık 1000 baz çifti (bç) uzunluğundaki herhangi bir kısmı ortalama sadece bir baz çifti değişimi içerir. Bir genin belli bir yerinde yer alan alternatif kopyalarından her birine allel denir. Allellerin genel popülasyonda kromozomlarda %1'den fazla bulunması genetik polimorfizm

olarak tanımlanmaktadır. İntronlarda ve genler arasında lokalize olmuş DNA dizilerinde değişim gösteren bazı alleller vardır. Kodlanan dizi farklılıkları protein çeşitliliğine ve farklı fenotiplerin çıkmasına sebep olurlar. Genetik hastalığa sebep olan zararlı mutasyonların birçoğu nadir değişimlerdir. Ağır hastalığa neden olan mutant alleller genetik çeşitliliğin bir sonucudur. Birçok proteinin, farklı populasyonlarda nispeten yaygın ve ayrılabilen çeşitlerde olduğu tespit edilmiştir (37).

2.6.1 Tek nükleotid polimorfizmi

Tek nükleotid polimorfizmleri (TNP), genom dizisi içerisinde A, T, C ya da G bazlarından birisinin değişmesiyle meydana gelen DNA dizi farklılıklarıdır. Örneğin, AAGGCTAA dizisinin ATGGCTAA dizisi şekline dönüşmesi ile bir TNP (tek nükleotid polimorfizm, insersiyon/delesyon, translokasyon vb mutasyon çeşitleri) oluşur. İnsanlar arasında genetik farklılıkların % 90'ını oluşturan TNP'ler, genomda yaklaşık her bin bazda bir meydana gelmektedirler (38). Bu TNP'lerin yaklaşık yarısı, protein kodlama bölgesinde meydana gelmekte ve insanlar arası tüm kalıtsal değişkenlerin sebebinin oluşturmaktadır. Fonksiyonel bir TNP, bir proteinin aminoasit dizisini veya salınımını değiştirerek, kişinin davranış özelliklerini, hastalık yatkınlığını, dayanıklılığını ve tedaviye verdiği yanıtı düzenleyebilir. İnsan haploid genomunun yaklaşık 3 milyar bazdan oluştuğu düşünülecek olunursa, tüm TNP sayısının 3 milyon civarında olduğu belirtilmiştir.

DNA dizisindeki farklılıkların bakteri, virüs, toksinler, kimyasallar ve ilaçlar gibi çevresel etkenlere ve hastalıklara verilen yanıt üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. Bu yüzden TNP'lerin belirlenmesi, tıbbi araştırmalarda ve farmakolojik ürünlerin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır. TNP'lerin evrim süresince sabit kalmaları, yani kuşaklar arası geçişte fazla değişmemeleri, toplum çalışmalarının kolay izlenmesini sağlamaktadır. İnsan genomunun TNP haritasının çıkarılması konusunda dünyada birçok grup çalışmaktadır. Bu gruplar içinde en önemli olanlar, TNP Konsorsiyumu (TSC project) ve International HapMap Project (www.hapmap.org)'tir. TNP Konsorsiyumu, Şubat 1999'da insan genomunda eşit dağılım gösteren ~300.000 TNP'nin tanımlanması ve 'fikri mülkiyet' sınırlaması olmaksızın bilginin halka aktarımını sağlamak amacı ile kurulmuş bir organizasyondur. Hedefi, iki yıl içerisinde 300.000 TNP'nin tanımlanması olan TNP Konsorsiyumu'nun 2001 yılı sonunda yayımlanan raporunda, 1.4 milyon TNP açıklanmıştır. 2003 yılında HapMap projesi ile

2.8 milyon TNP keşfedilmiş ve 2006 yılında da veritabanında 10 milyondan fazla TNP yer almıştır.

TNP haritalarının kanser, diabet, vasküler hastalıklar gibi poligenik kalıtım gösteren hastalıkların çözümlenmesinde çok faydalı olacağı düşünülmektedir. TNP'lerin hastalık gelişiminde her zaman tek başına ve kesin olarak belirleyici olmamaları dikkat edilmesi gereken bir konudur. Bazı polimorfizmler, fonksiyonel başka bir polimorfizmle bağlantı gösterip, fenotipin değişmesine neden olabilirler (39).

2.6.2 Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

RFLP metodu, restriksiyon endonükleazlar kullanılarak DNA'nın sindirimine (kesimine) dayanır. Restriksiyon endonükleazlar 1968 yılında keşfedilmiş bakteri enzimleridir (40,41). Restriksiyon endonükleazlar DNA üzerindeki bazı özel dizileri tanır ve DNA'yı bu dizilerden ayırırlar. Farklı bakteri suşlarından farklı sayıda bazdan oluşan ve farklı tanıma dizisine sahip, farklı enzimler elde edilebilir. DNA üzerindeki restriksiyon tanıma dizilerinde oluşan herhangi bir nükleotid değişimi (TNP; tek nükleotid polimorfizm, insersiyon/delesyon, translokasyon vb mutasyon çeşitleri) restriksiyon enziminin o bölgeyi tanıyamaması nedeniyle, kesimin gerçekleşmemesine yol açar. Bu bilgiye dayanarak; aynı restriksiyon enzim kullanılarak farklı kaynaklı (farklı tür ya da birey vs.) DNA molekülleri sindirildiğinde, farklı uzunlukta DNA parçaları oluşabilir. RFLP sindirim ürünlerinin analizi genellikle agaroz ya da poliakrilamid jel elektroforezi ile yapılır. Sindirim ürünlerinin jel elektroforezinde yürütüldüğünde ise, bir sindirim profili (görüntüsü) oluşur. Jel profilinde oluşan farklılıklar bize, tanıma bölgelerindeki nükleotid polimorfizmlerinin varlığını belirtir. Bu yöntem bize dolaylı olarak nükleotid değişim varlığını gösterir.

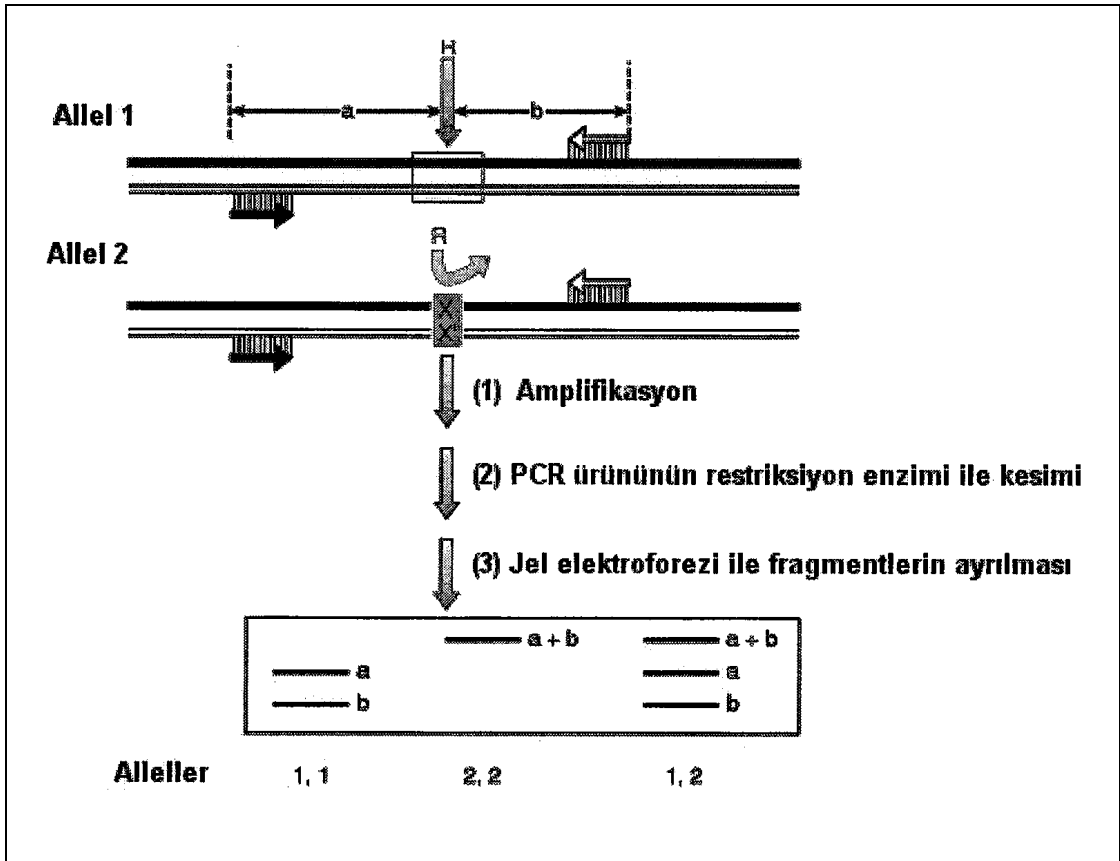
Jeldeki sindirim ürünlerini görüntülemek için birkaç teknik kullanılabilir. Eğer bir kuyucuğa düşen DNA miktarı 50ng'dan büyükse, etidyum bromür ile boyama her bir bandın açıkça görüntülenmesini sağlar. Gümüş boyama da benzer şekildedir, fakat daha küçük miktarda DNA'nın (<100pg) görüntülenmesi için çok daha hassas ve kullanışlıdır. Radyoaktif işaretleme ise, çok daha hassas bir yöntemdir. Elektroforetik ayırmadan önce RFLP ürünleri radyoaktif ³²P ya da ³⁵S ile işaretlenir. Elektroforez sonrası jel üzerine X-ray filmi konularak bantların filme geçmesi sağlanır. Otoradyografi ile X-ray filminin üzerinde her bir bant leke halinde görüntülenir.

RFLP metodu kullanılarak, PZR ile çoğaltılmış belirli bir gen bölgesi, tanımlanmış özel mutasyonlara karşı uyumlu eşsiz restriksiyon enzimi ile taranabilir. Analiz edilen gen

bölgesi, jel profilindeki bantların sayılarına, büyüklüklerine bakılarak genotiplenebilir ve lokusa ait genotip/allel sıklıkları saptanabilir.

2.6.3 Polimorfik markırların genotiplemesinde PZR'ın kullanımı

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), herhangi bir DNA örneğinde istenen bölgenin çoğalmasını sağlayan hızlı bir in vitro yöntemdir. PZR, elde bulunan DNA örneklerinde seçici olarak istenilen bölgenin çoğalmasını sağladığı için, çoğaltılacak bölgeyi önceden bilmek gerekmektedir. Bu bilgi, istenilen bölgeyi çoğaltmak için gereken, 15-20 nükleotid arasında değişen uzunluklarda bir çift primerin belirlenmesi için şarttır. Denatüre edilen kalıp DNA içerisine primerler eklendikten sonra, bu primerler tamamlayıcı dizilerine bağlanırlar. Uygun bir polimeraz enzimi ve dört çeşit deoksiniükleozid trifosfattan yeterli miktarda bulunması halinde primerler hedef DNA'nın birleşenlerinin sentezlenmesini sağlarlar (42).



Şekil 6. Polimorfik Markırların Genotiplemesinde PZR' ın kullanımı

PZR, bir zincir reaksiyonudur, çünkü, yeni sentezlenen DNA dalları, ardışık döngülerle sentezlenecek diğer DNA'lar için kalıp görevi yapmaktadır. Isı ile bozulmayan polimeraz enzimlerinin kullanımı gerekmektedir, çünkü PZR ısı değişimlerine dayanan üç basamaktan oluşmaktadır:

- i. Denatürasyon: Yaklaşık 93-95 °C'de gerçekleşir. DNA tek iplikçik haline gelmektedir.
- ii. Bağlanma: 50-70 °C arasında gerçekleşen ve primerlerin hedef DNA'ya bağlanmasının gerçekleştiği safhadır.
- iii. Uzama: 70-75 °C arasında gerçekleşir ve yeni DNA iplikçiklerinin elde edildiği aşamadır (46).

Denatürasyonun ardından primerlerin bağlanma aşamasındaki T_m (erime derecesi) değerinin saptanması, PZR reaksiyonunun gerçekleşmesi açısından büyük öneme sahiptir ve yandaki formül ile kolayca hesaplanır:

$$T_m = 4^{\circ}\text{C}(\text{G}+\text{C}) + 2^{\circ}\text{C}(\text{A}+\text{T}).$$

Zincirin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren Taq DNA Polimeraz enzimi *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilen, en iyi aktivitesini 72°C'de gösteren ve 94°C'de bile aktivitesini kaybetmeyen bir enzimdir. Taq DNA polimerazın görevi, tek zincirli DNA'ya bağlanmış bileşen dizilerden itibaren DNA'yı çoğaltmaktır. Polimeraz enzimleri, aktivite gösterebilmek için, magnezyum iyonlarına ihtiyaç duyarlar; magnezyum iyonları, Taq enziminin kofaktörü olarak işlev görürler. Bu nedenle, en uygun magnezyum klorür derişiminin oluşturulması gerekmektedir. Magnezyum klorür derişiminin fazla olduğu reaksiyonlarda hatalı eşleşmeler meydana gelirken, eksik olduğu reaksiyonlarda yeterli miktarda hibridizasyon gerçekleşmemektedir. Primerler ile başlatılan çift sarmal oluşumu, hedef zincirin Taq DNA polimeraz tarafından dNTP'lerin (deoksinükleotid trifosfat) kullanılarak uzatılmasıyla devam etmektedir. dNTP'ler (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) Taq DNA polimerazının substratlarıdır.

Zincir, tek iplikli hedef DNA'nın tamamlayıcı primeriyle başlar ve Taq DNA polimeraz, ortamdaki dNTP'leri kullanarak bu zinciri uzatır. Tek iplikli DNA 45 çift iplikli forma gelir. PZR denatürasyon, bağlanma ve uzama adımlarının tekrarlarına dayanan 20-40 döngü sonrasında tamamlanır ve sonunda hedef DNA'nın milyon kopyası oluşturulur.

2.7. Benign prostat hiperplazisinde tedavi

2.7.1 Gözleyerek bekleme

AÜSS’li birçok erkekte ileri derecede yakınma şikayeti yoktur, dolayısıyla izlem olarak adlandırılan yaklaşım için uygundurlar. Birçok hastada tedavi basamaklarının birinci aşaması olarak görüldüğünden, çoğu hastaya izlem önerilir. Semptomlardan çok rahatsız olmayan hafif-orta derecede, komplikasyonsuz AÜSS’li erkekler, izlem için uygundurlar. İzlem grubundaki erkeklerin %85’i bir yıl sonunda değişmeden kalırken, bu oran beş yıl sonunda kademeli olarak %65’e gerilemektedir (5).

2.7.2 Medikal tedavi:

BPH için medikal tedavi alfa adrenerjik blokerler, androjen baskılanması ve aromataz inhibitörleri kullanılarak araştırılmıştır. Adrenerjik blokerler ve androjen baskılanması yapan ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır çünkü bu ilaçların emniyet ve etkinlikleri bilinmektedir.

2.7.2.1 Alfa adrenerjik blokerler ile tedavi:

AÜSS’nin tedavisi için alfa blokerler, insan prostat düz kasında adreno reseptörlerin çoğunlukta olduğunu gösteren deneysel çalışmayı takiben ilk olarak 1978’de klinik kullanıma girmiştir (43). Alfa 1 adreno reseptör blokerleri selektif ve daha iyi tolere edilebilen alfa blokerlerdir. Çok sayıda alfa 1 selektif alfa bloker bulunur (tamsulosin, alfuzosin, doksazosin, indoramin, prazosin, terazosin). Genel anlamda hepsi benzer etkinliğe ve yan etkiye sahiptir. Alfa blokerlerin prostat ve mesane boynundaki düz kas tonusundan sorumlu adrenerjik reseptörleri antagonize edip prostatik obstrüksiyonun dinamik fazını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Alfa blokerlerle ilgili yapılan meta-analizde plaseboya kıyasla genel olarak semptomlarda %30-40, akım hızlarında %16-25 iyileşme olduğu hesaplanmıştır (44).

2.7.2.2 Androjen baskılanması:

Klinik çalışmalar ile 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin etkinliği gösterilmiştir. Prostat bezinin boyutunu yaklaşık %20-30 oranında azaltabilir, semptomları yaklaşık %15 oranında iyileştirir ve idrar akım hızında 1,3-1,6ml/sn gibi orta derecede iyileşme sağlayabilir (45).

Finasteridin DHT'ü serumda %70, prostatta %90 oranında baskıladığı bilinmektedir. Kalan DHT ise 5-alfa redüktaz 1 aktivitesinin sonucudur. Daha sonra geliştirilen dutasterid ise tip 1 ve tip 2 izoenzimlerinin ikisini de inhibe eder, bunun sonucunda DHT düzeyi %90 oranında azalır (46).

2.7.2.3 Kombinasyon tedavisi:

Kombinasyon tedavisi bir alfa bloker ile 5 alfa redüktaz inhibitörünün birlikte kullanılmasıdır. Kombinasyon tedavisini araştıran bir çalışmada finasterid ve bir alfa bloker ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. AÜSS'li ve orta dereceli büyümüş prostatı bulunan hastalarda, 9-12 aylık tedaviden sonra alfa blokerlerin kesilmesi sonucunda anlamlı semptom kötüleşmesi izlenmemiştir (47). Kısa dönem dutasterid ile tamsulosin kombinasyonu kullanan 327 hastayı kapsayan çok merkezli, plasebo kontrollü SMART çalışması ile (Symptom Management After Reducing Therapy) başarılı sonuçlar elde edilmiştir (48).

2.7.2.4 Fitoterapötik ilaçlar:

AÜSS'nin ve BPH'nın tedavisinde fitoterapinin kullanımı Avrupa'da yıllardır popülerdir ve son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygınlaşmıştır. Bu ajanlar çeşitli bitki ekstraktlarının karışımından oluşur ve hangi bileşenin esas biyolojik aktiviteye sahip olduğunu belirlemek zordur. Birkaç kısa süreli metaanalizde, pygeum africanum ve serenoa repens gibi bileşiklerin önemli yan etki oluşturmaksızın klinik etkinliğe sahip olduğunu gösterilmiştir.

2.7.3 Minimal invaziv teknikler

2.7.3.1 Prostatik geçici ve kalıcı stentler

Semptomatik BPH'yı daha az travmatik metodlarla tedavi eden en eski girişimlerden birisi, geçici ve kalıcı prostatik stentlerdir. Stent kullanımı, aylarca veya hayatı boyunca üretral kateterizasyon gereken, kısa ve uzun dönemde cerrahiye uygun olmayan hastalarda kullanılmış tedavi seçeneğidir.

2.7.3.2 Prostatın transüretral iğne ablasyonu (TUNA)

Prostatın yüksek ısı ile tedavisi, prostat içinde ısıyı artırarak akım rezistansını ve obstrüksiyon derecesini azaltmayı hedefler. Bu şekilde prostatik dokuda nekroza neden olurlar. TUNA cihazı ile transüretral yoldan iğne vasıtası ile radyofrekans verilerek,

prostatta ısı artışı sağlanır. Hedef, prostatik dokuda 60 °C'yi aşmaktır. Bazı hastalarda intravenöz sedasyon gereksinimi olsa da genellikle lokal anestezi altında uygulanmaktadır. Ameliyat sonrası üriner retansiyon hastaların %13,3- 41,6'sında görülmekte ve ortalama 1-3 gün devam etmektedir. Bir hafta içerisinde hastaların %90-95'i katetersiz duruma gelmektedir (49).

2.7.3.3 Transüretral mikrodalga tedavisi (TUMT)

Mikrodalga termoterapi cihazları, bir sıcaklık ölçüm sistemi ile bir soğutma sistemine sahip mikrodalga jenarötüründen oluşur.

Cihaza bir kateter bağlanır ve prostatik üretraya yerleştirilir. Cihaz mikrodalga yöntemi ile prostat içerisindeki ısıyı 70 dereceye kadar arttırırken, üretradaki kısım soğutma yardımı ile 44 derecede kalır. Böylece üretrada hasar oluşumu engellenir. Rektal ısı sensörleriyle rektal hasar da önlenir. Isının artışı ile koagülasyon nekrozu meydana gelmektedir. İşlem hafif sedasyon altında yapılır. Yüksek enerjili TUMT ile TURP'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada bir yıllık takipler sonunda, semptomatik düzelme, TURP'de %78 iken, TUMT grubunda %68'dir. Serbest akımdaki düzelmeler ise sırasıyla %100 ve %60 olarak belirlenmiştir (50).

2.7.3.4 Lazer tipleri ve tedavileri

1-Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd: YAG) lazer

2-Kontakt lazer prostat ablasyonu (CLAP-Contact Laser Ablation of Prostate)

3-İnterstisyel lazer koagülasyon (ILC-Interstitial laser Coagulation)

4-Transüretral ultrason eşliğinde prostatektomi (TULİP-Transürethral Ultrasound Guided Laser Induced Prostatectomy)

5-Ho: YAG (Holmium:Yttrium Aluminum Garnet) lazer

6-Diyot lazer

7-KTP:YAG Lazer (Potassium Titanyl Phosphate: Yttrium Aluminum Garnet)

Ameliyat, genel ya da spinal anestezi altında, Leach ve ark. tarafından tarif edildiği gibi, lokal periprostatik blok ile yapılabilir (51). Shanberg ve arkadaşları 10 BPH hastasında prostatektomi için Nd:YAG lazeri kullandıkları bir çalışmada işeme semptomlarında belirgin iyileşme bildirmişlerdir (52). Adenomun vaporeze edilmesi işlemine

“Fotoselektif Prostat Vaporizasyonu” (PVP) denir. Prostatik üretrada vaporizasyon sonucu kavitasyon oluşturmaktadır.

2.7.4 BPH’da cerrahi tedavi

Cerrahi tedavinin en sık endikasyonu, medikal tedaviye direnç gösteren AÜSS’dir. Tekrarlayan üriner retansiyon, medikal tedaviye dirençli hematüri, renal yetmezlik ve mesane taşları BPH tedavisinde güçlü cerrahi endikasyonlardır. İşeme sonrası kalan idrar miktarının artması da cerrahi için endikasyondur.

2.7.4.1 Transüretral prostat insizyonu (TUIP)

Transüretral prostat insizyonu küçük prostatlarda uygulanan, kolay, kısa süreli ve morbiditesi az olan bir yöntemdir. Collings bıçağı kullanılarak saat 5 ve 7 hizasından ya da orta hattan tek bir insizyon yapılır. Miller ve arkadaşları 1992’de 108 hastaya mesane boynu insizyonu uygulamışlar ve TURP ile karşılaştırmışlardır. TURP’ye göre daha kısa operasyon ve kateterizasyon süresi olduğunu belirtmişlerdir (53).

2.7.4.2 Transüretral prostatektomi (TURP)

Transüretral prostatektomi, bugün bildiğimiz şekliyle, Amerika Birleşik Devletleri’nde ilk olarak 1920 ve 1930’larda geliştirilmiştir. 1970’lerde fiberoptik görüntüleme sistemleri ve Hopkins’in rod-lens geniş açılı sistemiyle, endoskopik cerrahide anlamlı gelişme sağlanmıştır. TURP, BPH tedavisinde dünya çapında bir üne kavuşmuş ve günümüzde en yaygın tedavi olarak yerini korumaktadır. İşlem genel veya spinal anestezi ile uygulanabilir. Lokal anestezi ile TURP yapılabileceği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (54).

TUR sendromu, TURP yapılan hastaların %2’sinde izlenebilmektedir (55). Serum sodyum konsantrasyonu 125 mEq/dl’ye ulaşana kadar belirti izlenmez. Sendrom mental konfüzyon, bulantı, kusma, hipertansiyon, bradikardi ve görme bozuklukları ile ortaya çıkar. Ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası erken dönemde en sık görülen komplikasyonlar; üretral kateterin değiştirilme gerekliliği (%4), prostatik kapsülün delinmesi (%2) ve transfüzyon gerektiren kanama (%1) olarak bildirilmiştir (56).

Ameliyatı takiben birinci yılda üretral darlık ve mesane boynu kontraktürü başta olmak üzere %11,2 oranında morbidite bildirilmiştir (57). Meyhoff ve Nordling 1986’da hastaların TURP’den sonraki 5 yıl sonunda %90’ında tatmin edici sonuçlar olduğunu

göstermişlerdir (58). Birinci ayda mortalite %0-8 arasında değişirken, TURP'den 1 yıl sonra mortalite oranı %2,8 olarak bildirilmiştir (59).

2.7.4.3 Transüretral vaporizasyon (TUVP)

TURP doku rezeksiyonu ve hemostazın düzenlenmesi kavramlarını ortaya çıkarırken, TUVP'de ise buharlaştırma, suyunu çekme kavramları ortaya atılmıştır. TUVP ilk kez Kaplan ve Te tarafından tariflenmiştir (60).

2.7.4.4 Açık prostatektomi

Açık prostatektomi retropubik ya da suprapubik yaklaşımla uygulanabilir. Suprapubik prostatektomi ya da transvezikal prostatektomi mesane ön duvarının ekstrapéritoneal insizyonu yoluyla prostat adenomunun çıkarılmasından ibarettir. Bu operasyon ideal olarak mesane içine doğru büyümüş bir median lobu olan, klinik olarak anlamlı bir mesane divertikülü olan ya da büyük mesane taşı olan hastalar için uygun bir yöntemdir.

2.8 Prostat Kanseri Tedavi

Prostat kanserinde klinik evreye göre belirlenen tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Lokalize prostat kanserinin (T1 ve T2) tedavisinde hala tam bir fikir birliği olmayıp, bazı ülkelerde aktif izlem, radyoterapi ya da radikal cerrahi yöntemleri uygulanmaktadır. Aktif izlemi savunanlar, son 30 yıl içerisinde cerrahi ve medikal tedavideki bütün ilerlemelere rağmen prostat kanserine bağlı ölüm oranında bir azalma olmadığını belirtmektedirler. Ayrıca prostat kanseri insidansı klinikte görüldenden çok fazladır ve latent kanserlerin çoğu belki de hayat boyu ilerleme göstermeyecektir. Derecesi düşük tümörlerdeki ilerleme çok yavaş ve 10 yıllık yaşam oranı oldukça yüksektir. Derecesi düşük, organa sınırlı, lokalize prostat kanserlerinde beklenen yaşam süresi de 10 yıldan az ise takip edilebilir ve ilerleme gösterdiğinde uygun tedaviye geçilebilir.

Orta derecede olanların %40'a yakını 10 yıl içerisinde ilerleme veya metastaz yapabildiğine göre, bunlarda morbidite ve komplikasyonlar göz önüne alınarak yakın takip, radikal prostatektomi ya da radyoterapi gibi yöntemlerden birisi seçilmelidir. Derecesi yüksek olanlarda radikal prostatektomi veya radyoterapi en uygun seçenektir. Lokal yayılım gösteren prostat kanserinde ilerlemeyi önlemek ve hayat kalitesini arttırmak için radikal cerrahinin yeri vardır. Ameliyattan önce neoadjuvan hormon

tedavisi ile kanser hacmi küçültülebilir ve kanama azaltılabilir. Ancak neoadjuvan tedavinin lokal yayılmış tümörlerde yaşam süresini tek başına radikal prostatektomiye göre arttırdığını gösteren çalışma yoktur. Metastatik prostat kanserinde, androjen etkisini kaldırmak için medikal ya da cerrahi kastrasyon uygulanır. Hormona dirençli prostat kanserinde sitotoksik kemoterapi tedavi edici etki göstermez sadece semptomların gerilemesinde etkili olur, 5-7 ay gibi sağkalım avantajı sağlayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2008 - Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1 Hasta Grubu

Çalışmaya işeme zorluğu şikayetiyle üroloji kliniğine başvuran 90 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan PSA değeri 2.5ng/ml'nin üzerinde olan, BPH düşünülen bütün hastalara rutin olarak prostat iğne biopsisi yapılmıştır. BPH tanısı hastaların TURP materyallerinde veya prostat iğne biopsisi sonrası histolojik olarak tanımlanmıştır. Prostat kanseri grubundaki hastalarda üroloji kliniğine herhangi bir sebepten dolayı başvuran PSA değerleri yüksek bulunarak prostat iğne biopsisi yapılan veya işeme zorluğu nedeniyle TURP yapılması sonucunda prostat adenokarsinom tanısı alanlar alınmıştır. Kontrol grubundaki hastalar, obstrüktif şikayeti olmayan, herhangi bir kanser tanısı almayan, PSA değerleri 2.5ng/ml'nin altında olan 50 yaş üzeri kişilerden randomize olarak seçilmiştir. Doksan hastanın 28'i BPH, 32'si prostat kanseri tanısı almışlardı, 30 kişisi de kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.2 Kan Örneklerinin Alınması ve DNA Elde Edilmesi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu komisyonundan onay alınarak yapılan çalışmaya alınan kişilerden hasta onam formları imzalatılarak EDTA'lı 2 tüpe 3 ml kan örnekleri toplanmıştır. Daha sonra bu kan örneklerinden Magna Pure LC cihazında polimorfizm çalışmaları için DNA ve gen çalışmaları için RNA izolasyonu yapılmıştır.

3.3 Gen Polimorfizm Çalışmaları

3.3.1 CYP19 1531 C>T polimorfizmi

CYP19 1531 C>T gen polimorfizmi için öncelikle gruptaki hastalardan DNA örnekleri Magna Pure LC cihazında izole edildi. Daha sonra elde edilen DNA örneklerinden CYP19 1531 C>T polimorfizmi için uygun primerlerle PZR işlemi gerçekleştirildi.

CYP19 1531 F5' - TAG AGA AGG CTG GTC AGT GCC – 3'

CYP19 1531 R5' - CTC TGG TGT GAA CAG GAG CA – 3'

PZR İçeriği:

10X PZR Buffer 5 µl

MgCl (25mM) 3 µl

dNTP (2,5mM) 3 µl

PrimerR (10pm) 3 µl

PrimerF (10pm) 3 µl

DMSO 5 µl

DNA 5 µl

Taq DNA Polimeraz 0,5 µl

Toplam hacim 50 µl'ye distile su ile tamamlandı.

PZR Programı:

95°C 2 dak

95°C 30 sn

61°C 30 sn

72°C 30 sn

72°C 2 dak

} 30 döngü

PZR işlemi gerçekleştirildikten sonra % 4'lük agaroz (Sigma) jelde PZR ürünleri koşturuldu. 108 bç ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra Bsp 1286I restriksiyon enzimi ile kesildi.

Bsp 1286I Restriksiyon Enzim Muamelesi:

10X PZR Buffer	2,5 µl
PZR Örneği	15 µl
Enzim Bsp1286I	1 µl

Toplam hacim 25µl'ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37°C de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ürünler % 4'lük agaroz jelde koşturularak grupların polimorfizm sonuçları verildi (61). Normal genotip için; 169,21bç, heterozigot genotip için; 190,169,21bç, homozigot mutant genotip için; 190bç ürün elde edildi.

3.3.2. SRD5A2 geni V89L polimorfizmi

SRD5A2 geni V89L polimorfizmi için öncelikle gruplardaki hastalardan DNA örnekleri Magna Pure LC cihazında izole edildi. Daha sonra elde edilen DNA örneklerinden SRD 5A2 geni V89L polimorfizmi için uygun primerlerle PZR işlemi gerçekleştirildi.

SRD V89LF- 5' - CCA CTT GGG ACG GTA CTT GT – 3'

SRD V89LR- 5' - CTC CAC GCT GCG CTC CTA GA – 3'

PZR İçeriği:

10X PZR Buffer	5 µl
MgCl (25mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
PrimerR (10pm)	3 µl
PrimerF (10pm)	3 µl
DMSO	5 µl
DNA	5 µl
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl

Toplam hacim 50 µl'ye distile su ile tamamlandı.

PZR Programı:

95°C	10 dak	
94°C	30 sn	} 35 döngü
60°C	30 sn	
72°C	90 sn	
72°C	7 dak	

PZR işlemi gerçekleştirildikten sonra % 1'lik agaroz jelde PZR ürünleri koşturuldu. 124 bç ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra RsaI restriksiyon enzimi ile kesildi.

RsaI Restriksiyon Enzim Muamelesi:

10X PZR Buffer	2,5 µl
PZR Örneği	15 µl
Enzim RsaI	1 µl

Toplam hacim 25µl'ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37°C'de bir gece inkübe edildi. İnkübaskon işleminden sonra ürünler % 4'lük agaroz jelde koşturularak grupların polimorfizm sonuçları verildi (62). Normal genotip için; 35,89 bç, heterozigot genotip için; 124,35,89 bç, homozigot mutant genotip için; 124 bç ürün elde edildi.

3.3.3. CYP17 Geni -34 T/C polimorfizmi

CYP17 Geni -34 T/C polimorfizmi için bir çift primerle PZR işlemi gerçekleştirildi.

CYP17 F 5' - CAT TCG CAC TCT GGA GTC – 3'

CYP17 R 5' - AGG CTC TTG GGG TAC TTG – 3'

PZR işlemi gerçekleştirildikten sonra ürünler % 3'lük agaroz jelde koşturularak bant boyutlarına göre sonuç CYP17 – 34 T/C gen polimorfizmi sonuçları verildi.

PZR İçeriği:

10X PZR Buffer	5 µl
MgCl (25mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
PrimerR (10pm)	3 µl
PrimerF (10pm)	3 µl
DMSO	5 µl
DNA	5 µl

Taq DNA Polimeraz 0,5 µl

Toplam hacim 50 µl'ye distile su ile tamamlandı.

PZR Programı:

94 °C	10 dak	
94 °C	1 dak	} 35 döngü
59 °C	1 dak	
72 °C	40 sn	
72 °C	10 dak	

PZR işlemleri gerçekleştirildikten sonra % 2'lik agaroz jelde PZR ürünleri koşturuldu. 421 bp ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra MspA1I restriksiyon enzimi ile kesildi.

RsaI Restriksiyon Enzim Muamelesi:

10X PZR Buffer	2,5 µl
PZR Örneği	15 µl
Enzim MspA1I	1 µl

Toplam hacim 25µl'ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37°C'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ürünler % 3'lük agaroz jelde koşturularak grupların

polimorfizm sonuçları verildi (63). Normal genotip için; 421 bç, heterozigot genotip için; 421,291,130 bç, homozigot mutant genotip için; 291,130 bç ürün elde edildi.

3.3.4. PSA-158 (G/A) polimorfizmi

PSA-158 (G/A) polimorfizmi için PSA genine uygun primerlerle PZR işlemi gerçekleştirildi.

PSA – 158 F 5' - TTG TAT GAA GAA TCG GGG ATC GT – 3'

PSA – 158 R 5' - TCC CCC AGG AGC CCT ATA AAA – 3'

PZR İçeriği:

10X PZR Buffer 5 µl

MgCl (25mM) 3 µl

dNTP (2,5mM) 3 µl

PrimerR (10pm) 3 µl

PrimerF (10pm) 3 µl

DMSO 5 µl

DNA 5 µl

Taq DNA Polimeraz 0,5 µl

Toplam hacim 50 µl'ye distile su ile tamamlandı.

PZR Programı:

94°C	10 dak	
95°C	1 dak	} 35 döngü
59°C	1 dak	
72°C	40 sn	
72°C	10 dak	

PZR işlemi gerçekleştirildikten sonra % 2'lik agaroz jelde PZR ürünleri koşturuldu. 300 bç ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra NheI restriksiyon enzimi ile kesildi.

NheI Restriksiyon Enzim Muamelesi:

10X PZR Buffer 2,5 µl

PZR Örneği 15 µl

Enzim NheI 1 µl

Toplam hacim 25µl'ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37°C'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ürünler % 3'lük agaroz jelde koşturularak grupların polimorfizm sonuçları verildi (64). Normal genotip için; 150 bç, heterozigot genotip için; 150,300 bç, homozigot mutant genotip için; 300 bç ürün elde edildi.

Tablo 2. Çalışılan polimorfizimlerin restriksiyon enzimleri ve bant boyutları

Çalışılan Gen Polimorfizmi	Kullanılan Restriksiyon Enzimi	PZR Ürünü	Normal Genotip	Heterozigot Genotip	Homozigot Mutant Genotip
CYP19 1531 C/T	Bsp 1286I	190 bç	169 bç 21 bç	190 bç 169 bç 21 bç	190 bç
SRD5A2 V89L	RsaI	124 bç	89 bç 35 bç	124 bç 89 bç 35 bç	124 bç
CYP17-34- T/C	MspA1I	421 bç	421 bç	421 bç 291 bç 130 bç	291 bç 130 bç
PSA – 158 G/A	NheI	300 bç	150 bç	150 bç 300 bç	300 bç

3.4. PZR ve RFLP Ürünlerinin Elektroforezi

PZR ve enzim kesim ürünlerinin amplifikasyonlarının ya da kesimlerinin doğru gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrol edilebilmesi için agaroz jelde koşturuldu.

3.5 Agaroz jel hazırlanması

3.5.1 Kullanılan solüsyonların hazırlanması

1. TBE tamponu (10X)

0.89 M Tris

0.89 M Borik Asit

0.5 M EDTA tartılarak distile su ile bir litreye tamamlanır.

2. Etidyum bromür hazırlanması

0.2 gr etidyum bromür tartılarak distile su ile 20 ml'ye tamamlanır.

3. %2'lik agaroz jel hazırlanması

2 gr agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden içine 5 µl netidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

4. %3'lük agaroz jel hazırlanması

3 gr agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden içine 5 µl netidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

5. %4'lük agaroz jel hazırlanması

4 gr agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden içine 5 µl netidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

3.5.2 PZR ve RFLP ürünlerinin agaroz jele yüklenmesi

PZR ve RFLP ürünlerinin yüklenecek miktarlarının %10'u kadar içerisine 6X yükleme tanponu eklenir ve kuyucuklara mikropipetle yüklenir. Jeldeki ilk ve son kuyucuğa ürünün bant boyutunu belirlemek için boyut markırı yüklenir. 85V'ta 30 dakika koşturulur ve UV transilliminatörde görüntülenir.

4. BULGULAR

4.1 Genel özellikler

Çalışmaya alınan hastalar çeşitli parametreler ile değerlendirildi. Hastaların işlem öncesinde yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), Q maks değeri, işenen idrar miktarı, işeme sonrası artık idrar miktarı (İSA), total PSA, serbest PSA, s/t PSA oranı, TRUS ile ölçülmüş prostat ağırlığı, kan üre azotu (BUN) değeri, kreatinin değeri, EDFS'i ve UPSS'i kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalardan DNA elde edilmesi için 3 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Kontrol grubundaki bütün hastaların PSA değerleri 2.5 ng/ml'nin altındaydı. PSA değeri 2.5 ng/ml'nin üstünde olan bütün hastalara prostat biyopsisi yapıldı ve patolojik tanı BPH olarak gelenlerden BPH grubu oluşturuldu. Prostat kanseri grubundaki hastalar TURP veya prostat biopsisi sonrasında prostat adenokarsinom tanısı almışlardı. Hastaların gruplara göre genel özellikleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA ve prostat ağırlığı özellikleri

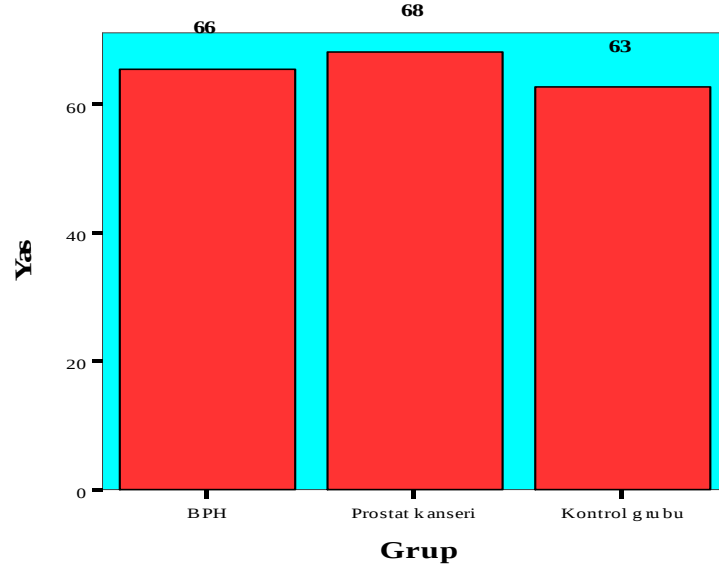
	BPH	Prostat Kanseri	Kontrol	
	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	P değeri
Yaş	65.5 (52-78)	68.22 (51-83)	62.77 (52-78)	0.027
VKİ	26.37 (18.7-31.8)	24.4 (18.5-33)	28.01 (21.2-39.1)	0.001
Total PSA	7.8 (0.4-40.7)	150.3 (5.1-1042)	1.4 (0.5-2.5)	<0.001
Serbest PSA	1.53 (0.1-9.21)	34.37 (0.5-477)	0.65 (0.2-1.33)	0.020
Prostat ağırlığı	67.04 (26-133)	57.05 (12-165)	32.10 (20-58)	<0.001
s/t PSA	0.26 (0.03-0.9)	0.18 (0.3-0.6)	0.45 (0.29-0.62)	<0.001

BPH hastalarının yaş ortalaması 62.5 (52-78), prostat kanseri hastalarının yaş ortalaması 68.22 (51-83), kontrol grubunun yaş ortalaması 62.77 (52-78) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0.027).

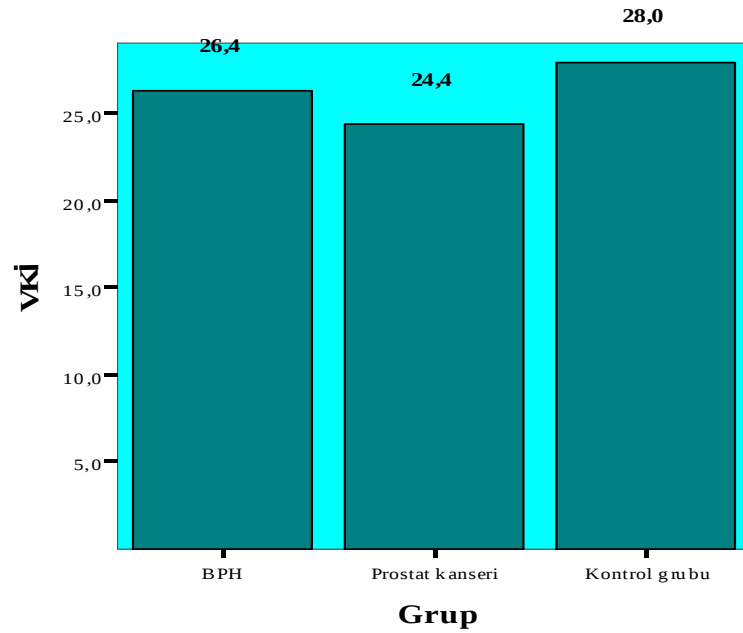
BPH hastalarının VKİ ortalaması 26.37 (18.7-31.8), prostat kanseri hastalarının VKİ ortalaması 24.4 (18.5-33), kontrol grubunun VKİ ortalaması 28.01 (21.2-39.1) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0.001).

Gruplar arasında sırasıyla serum tPSA, sPSA, s/tPSA oranı ve TRUS ile ölçülen prostat ağırlığı açısından gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001),

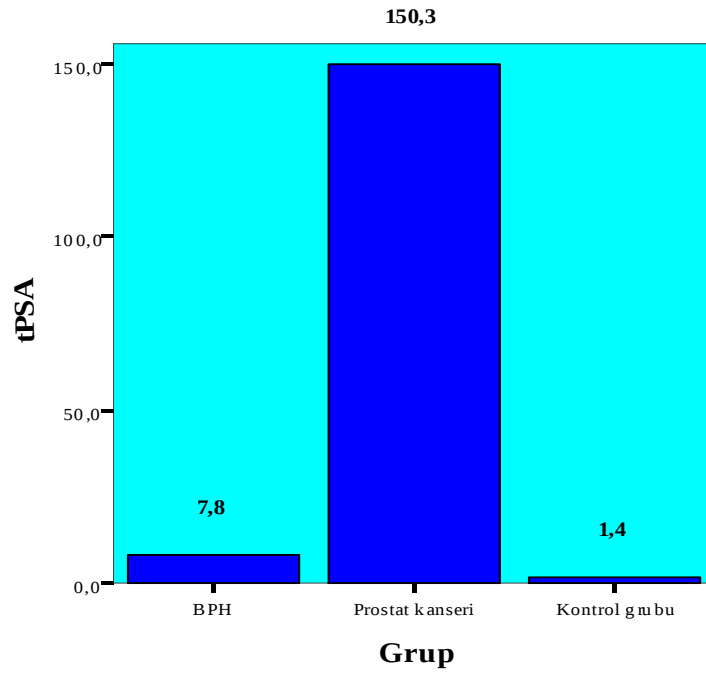
($p=0.02$), ($p<0.001$), ($p<0.001$). Hastaların gruplara göre yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA ve prostat hacmi ortalamaları Grafik 1,2,3,4,5 ve 6’ da verilmiştir.



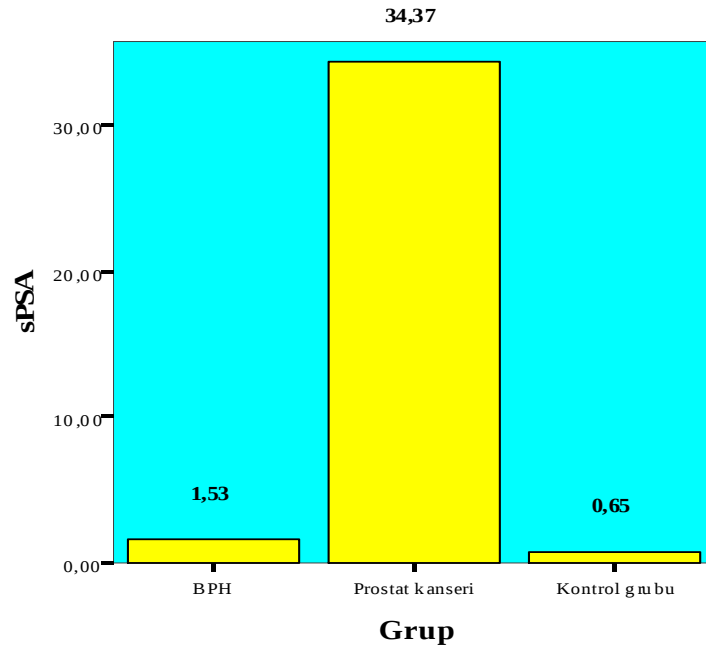
Grafik 1. Gruplar arası yaş ortalamaları



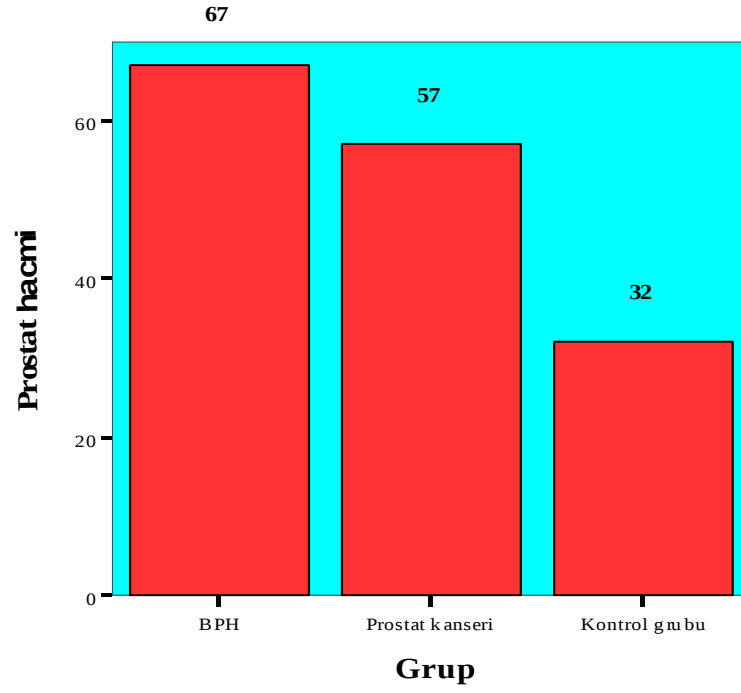
Grafik 2. Gruplar arası VKİ ortalaması



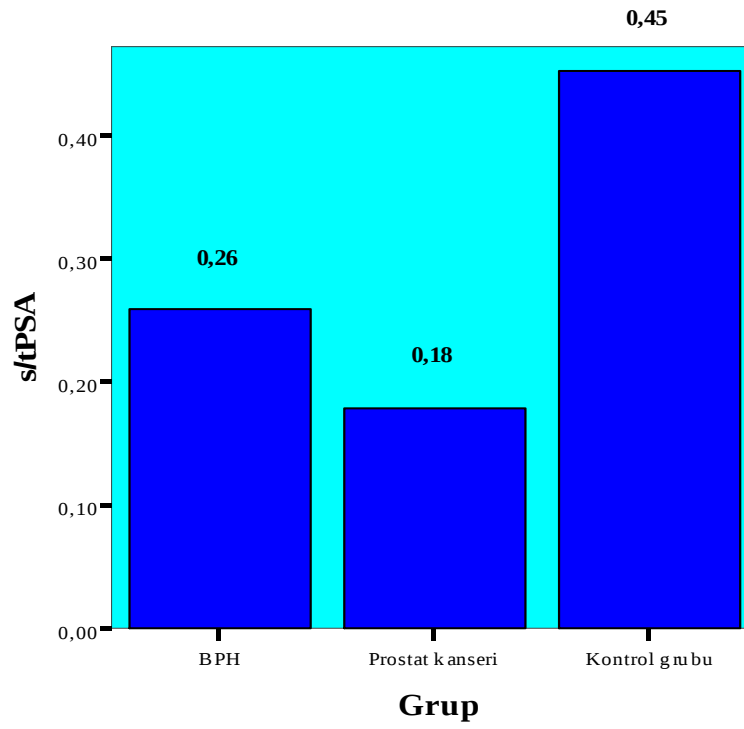
Grafik 3. Gruplar arası tPSA ortalamaları



Grafik 4. Gruplar arası sPSA ortalamaları



Grafik 5. Gruplar arası prostat ağırlığı ortalaması



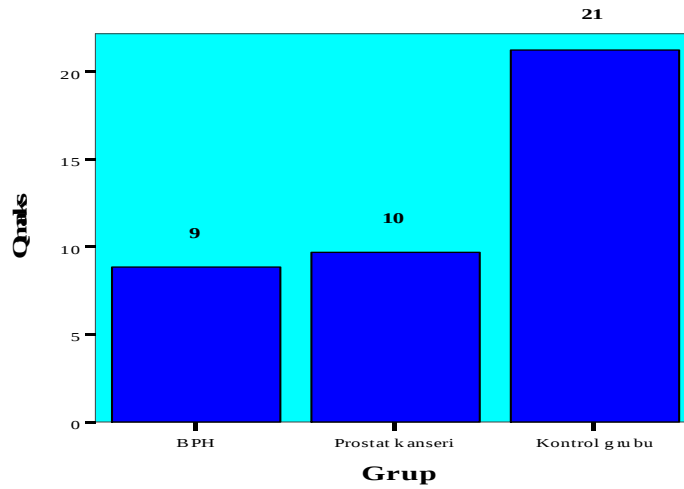
Grafik 6. Gruplar arası s/t PSA ortalaması

Gruplardaki hastaların işeme özellikleri Tablo 4’te verilmiştir.

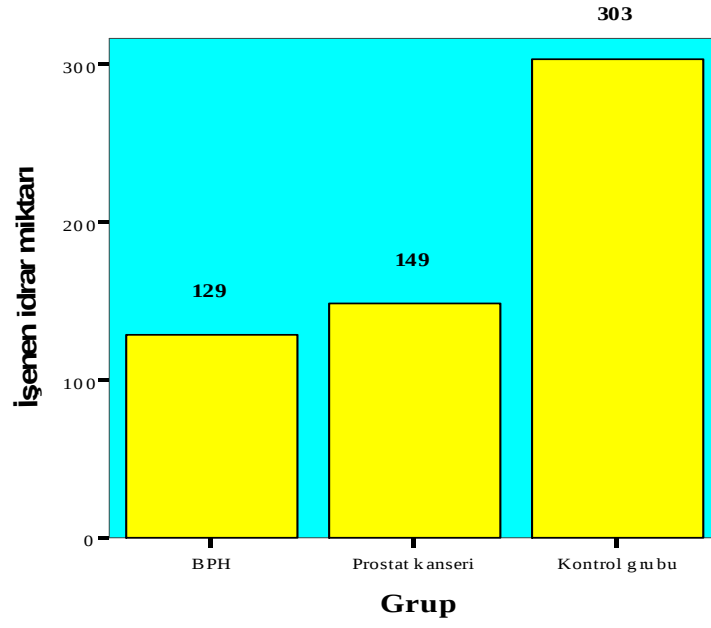
Tablo 4: Hastaların işeme özellikleri

	BPH	Prostat Kanseri	Kontrol	
	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	P değeri
Q maks.*	8.84 (3-18)	9.71 (2-28)	21.27 (15-29)	<0.001
İşenen idrar miktarı*	128.92 (30-250)	148.54 (30-297)	303.33 (140-568)	<0.001
İşeme sonrası artık idrar miktarı*	122.40 (0-700)	79.18 (0-325)	1.33 (0-20)	<0.001

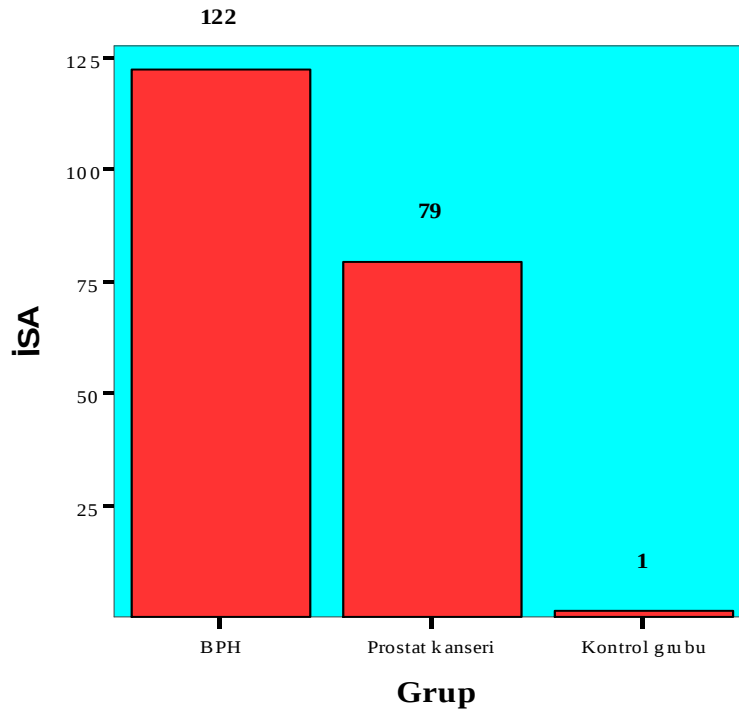
Üroflowmetri ile ölçülen Q maks değerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). İşenen idrar miktarında gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). İSA miktarı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). Hastaların işeme özellikleri Grafik 7,8 ve 9’da verilmiştir.



Grafik 7. Gruplar arası Q maks. ortalaması



Grafik 8. Gruplar arası işenen idrar miktarı ortalaması



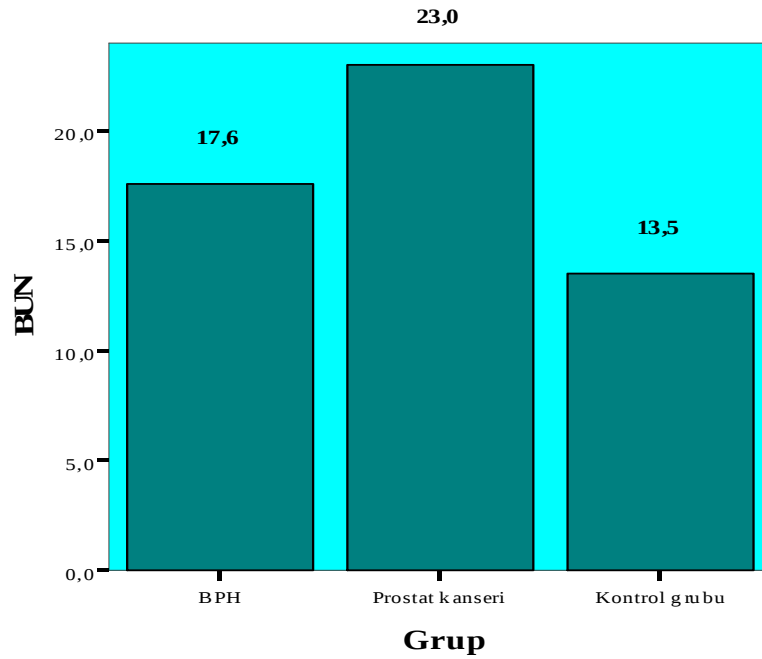
Grafik 9. Gruplar arası İSA ortalaması

Hastaların böbrek fonksiyon testleri Tablo 5’de verilmiştir.

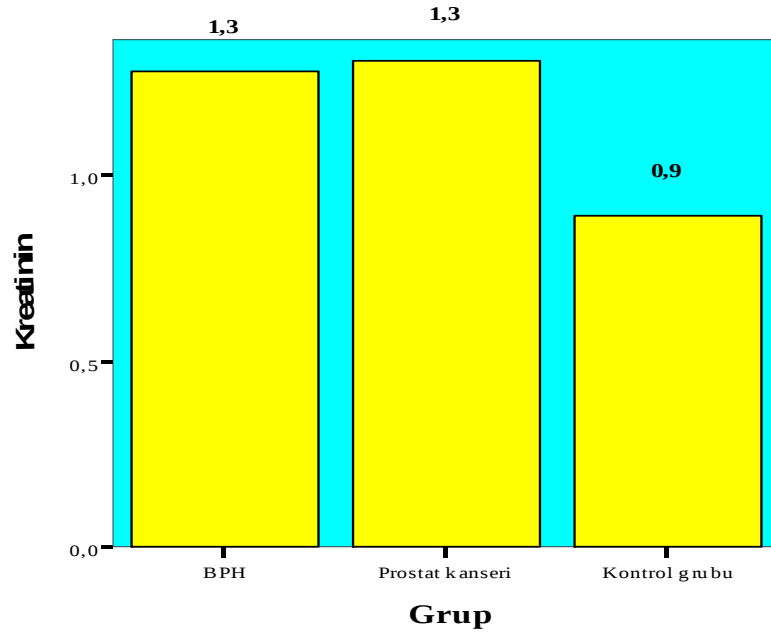
Tablo 5. Hastaların böbrek fonksiyon değerleri

	BPH	Prostat Kanseri	Kontrol	
	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	P değeri
BUN	17.6 (11-28)	23.03 (8-85)	13.5 (8-22)	0.001
Kreatinin	1.28 (0.8-5.4)	1.3 (0.7-5.1)	0.89 (0.7-1.2)	0.034

Çalışmaya alınan hastaların serum BUN ($p=0.001$) ve kreatinin ($p=0.034$) değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir. Hastaların gruplara göre serum BUN ve kreatinin ortalamaları Grafik 10 ve 11’de verilmiştir.



Grafik 10. Gruplar arası BUN ortalaması



Grafik 11. Gruplar arası kreatinin ortalaması

Hastaların UPSS ve EDFS' ları Tablo 6'da verilmiştir.

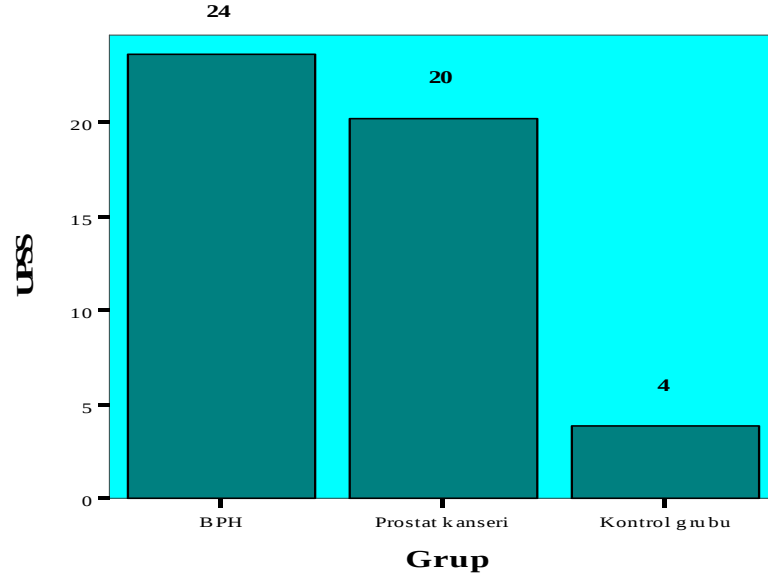
Tablo 6: Hastaların UPSS ve EDFS değerleri

	BPH	Prostat Kanseri	Kontrol	
	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	Ortalama (min. – maks.)	P değeri
UPSS	23.64 (14-29)	20.16 (10-28)	3.9 (0-10)	<0.001
EDFS	36.21 (6-68)	25.88 (5-68)	43.6 (7-72)	0.004

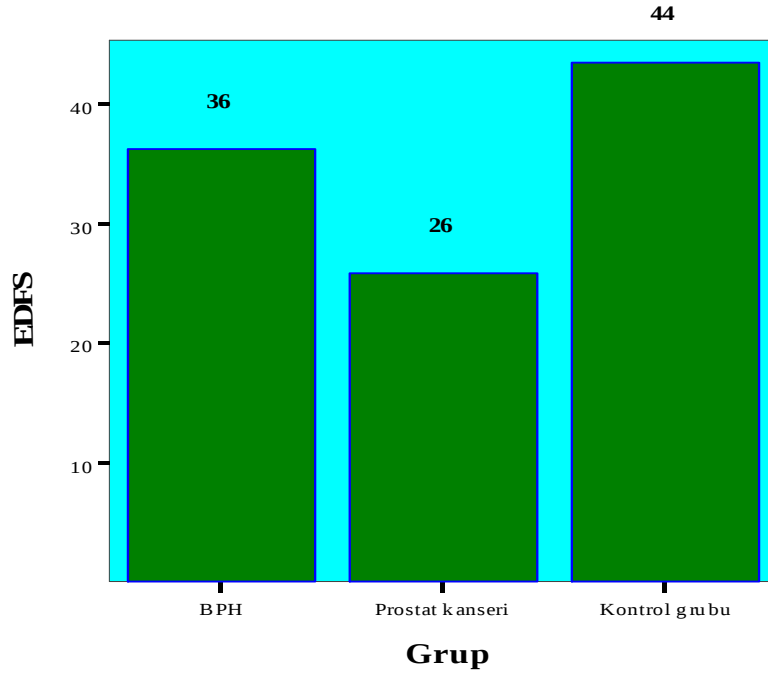
Çalışmaya alınan BPH olgularının UPSS skorları ortalaması 23.64 (14-29) iken, prostat kanseri olgularının ortalaması 20.16 (10-28) ve kontrol grubu ortalaması 3.9 (0-10) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0.001$).

Yine her üç grup arasında EDFS açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.004$).

Hastaların gruplara göre UPSS ve EDFS ortalamaları grafik 12 ve 13’de verilmiştir.



Grafik 12. Grupların UPSS ortalamaları

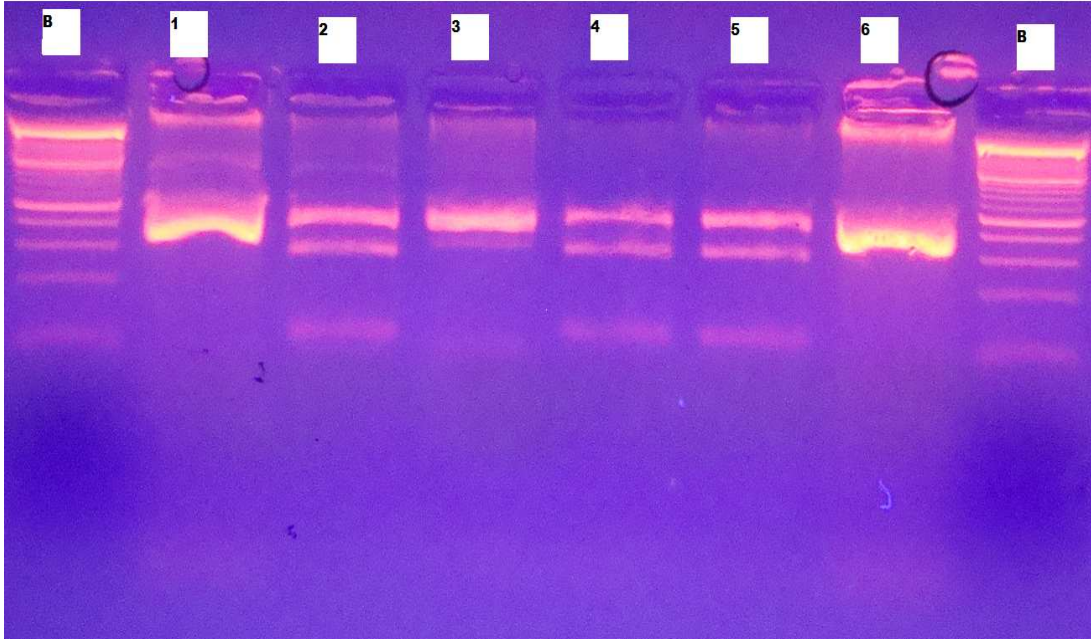


Grafik 13. Grupların EDFS ortalamaları

4.2 CYP17 Geni -34 T/C, SRD 5A2 geni V89L, CYP19 1531 C>T, PSA-158 (G/A) gen polimorfizmi bulguları

4.2.1 CYP17 Geni -34 T/C Polimorfizm PZR-RFLP Amplifikasyonu

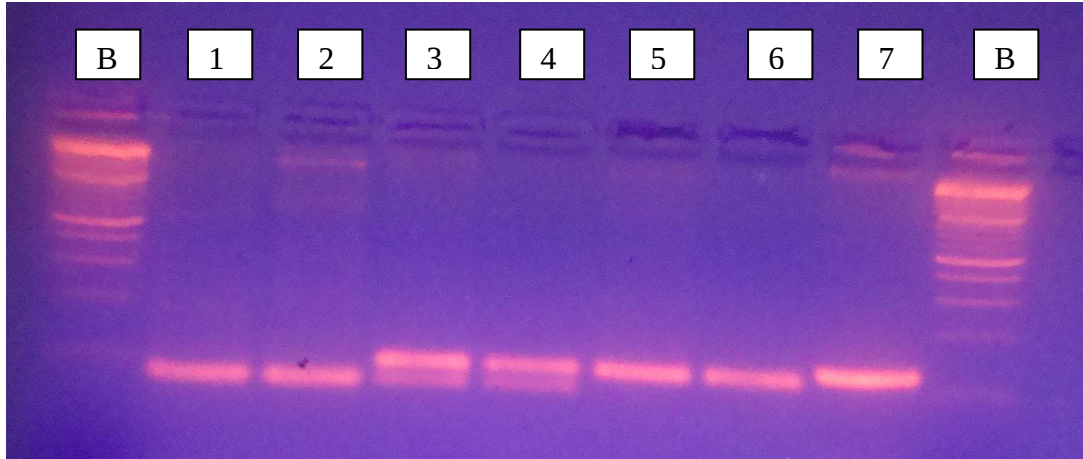
BPH, prostat kanseri ve kontrol grubunu oluşturan olguların genomik DNA'ları izole edildi. Daha sonra CYP17 Geni -34 T/C Polimorfizmi için PZR-RFLP metodu kullanılarak sonuçlar elde edildi. CYP17 -34 T/C genine ait 421 bç.'lik PZR ürününün % 2'lik agaroz jel görüntüleri Şekil 6' da verilmiştir.



Şekil 7. CYP17 T/C polimorfizmi: B sırası DNA boyut markırı, 1 sıra A2 genotipi (421bç) , 2,4,5 sıra A1A2 (421,291,130bç) genotipi, 3 sıra A1 genotipi (291,130bç), 6 sıra PZR ürünü

4.2.2 SRD 5A2 geni V89L Polimorfizminin PZR-RFLP Amplifikasyonu

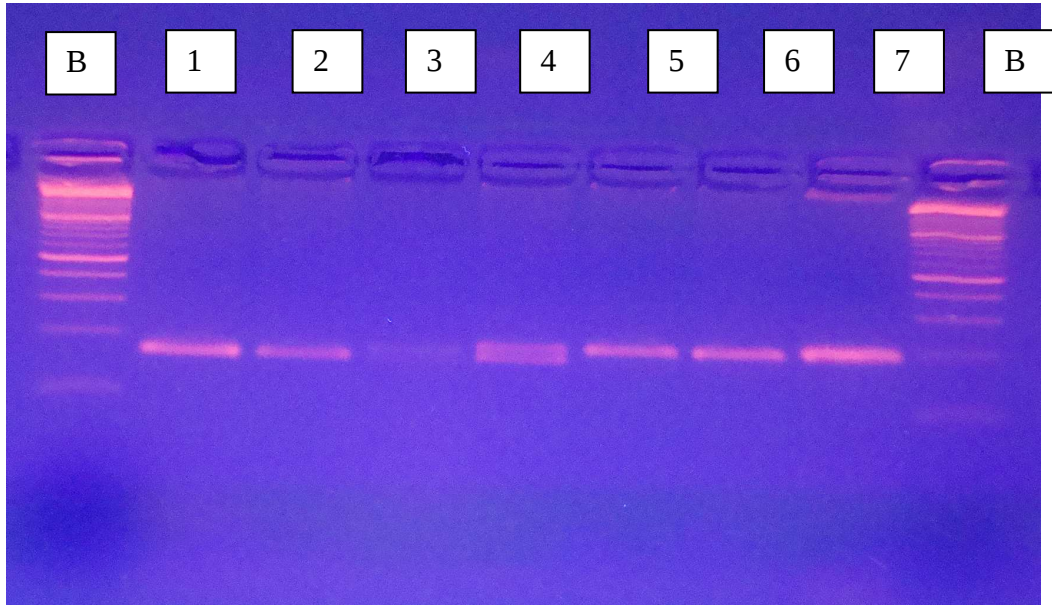
BPH, prostat kanseri ve kontrol grubunu oluşturan olguların genomik DNA'ları izole edildi. Daha sonra SRD 5A2 V89L gen polimorfizmi için PZR-RFLP metodu kullanılarak sonuçlar elde edildi. SRD 5A2 V89L genine ait 124 bç.'lik PZR ürününün % 1'lik agaroz jel görüntüleri Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 8. SRD5A2 geni V89L Polimorfizmi: B sırası boyut markını (100bç), 1-2 sıra homozigot normal genotip (89bç, 35bç), 3-4 sıra heterozigot genotip (124bç, 89 bç, 35 bç), 5-6 sıra homozigot mutant genotip (124 bç), 7 sıra PZR ürünü

4.2.3 CYP19 1531 C>T Gen Polimorfizminin PZR-RFLP Amplifikasyonu

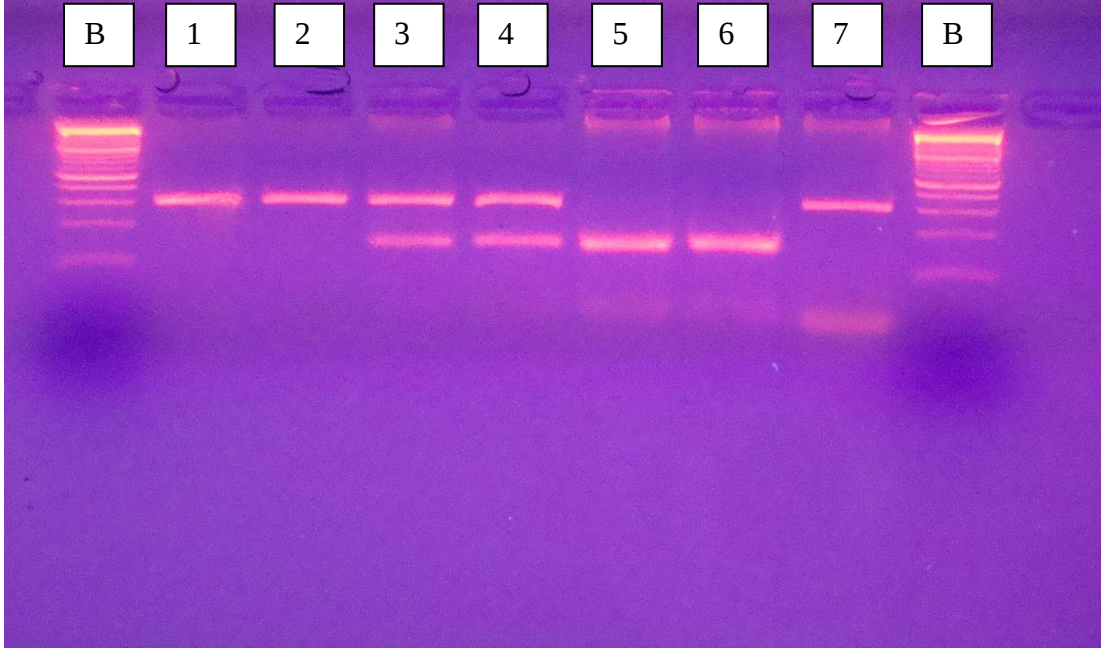
BPH, prostat kanseri ve kontrol grubunu oluşturan olguların genomik DNA'ları izole edildi. Daha sonra CYP19 1531 C>T gen polimorfizmi için PZR-RFLP metodu kullanılarak sonuçlar elde edildi. CYP19 1531 C>T genine ait 108 bç.'lik PZR ürününün % 4'lük agaroz jel görüntüleri Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 9. CYP19 1531 C>T Polimorfizmi: B sırası boyut markını (100bç), 1-2. sıra homozigot normal genotip (169 bç, 21 bç), 3-4. sıra heterozigot genotip (190bç, 169 bç, 21 bç), 5-6. sıra homozigot Mutant genotip (190 bç), 7. sıra PZR Ürünü

4.2.4 PSA-158 (G/A) Polimorfizminin PZR-RFLP Amplifikasyonu

BPH, prostat kanseri ve kontrol grubunu oluşturan olguların genomik DNA'ları izole edildi. Daha sonra PSA-158 (G/A) gen polimorfizmi için PZR-RFLP metodu kullanılarak sonuçlar elde edildi. PSA-158 (G/A) genine ait 300 bç.'lik PZR ürününün % 2'lik agaroz jel görüntüleri Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 10. PSA 158 geni G/A polimorfizmi: B sırası DNA boyut markırı, 1-2. sıra AA genotipi (300bç), 3-4. sıra AG genotipi (150,300 bç), 5-6. sıra GG genotipi (150 bç), 7. sıra PZR ürünü

Androjen sentezinde rol alan bu dört gen bölgesindeki polimorfizme bakıldı. Çalışmaya alınan gruplar arasında sadece PSA-158 (G/A) geninde prostat kanseri açısından homozigot varyantta anlamlı fark izlendi.

Çalışmaya alınan CYP19 1531 C>T, SRD5A2 geni V89L, CYP17 geni -34 T/C, PSA-158 (G/A) gen bölgelerinin gruplara göre dağılımı ve ki-kare istatistikleri Tablo 7,8,9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 7. CYP17 Geni -34 T/C polimorfizmi

			Grup			Total
			BPH	Prostat CA	Kontrol	
CYP17 Geni - 34 T/C	Normal	n	9	16	16	41
		%	32,1%	50,0%	53,3%	45,6%
	Heterozigot	n	14	10	12	36
		%	50,0%	31,3%	40,0%	40,0%
	Homozigot	n	5	6	2	13
		%	17,9%	18,8%	6,7%	14,4%
Total	n	28	32	30	90	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

(Ki-Kare Testi p=0.303)

Tablo 8. SRD 5A2 geni V89L polimorfizmi

			Grup			Total
			BPH	Prostat CA	Kontrol	
SRD 5A2 geni V89L	Normal	n	16	19	13	48
		%	57,1%	59,4%	43,3%	53,3%
	Heterozigot	n	11	9	15	35
		%	39,3%	28,1%	50,0%	38,9%
	Homozigot	n	1	4	2	7
		%	3,6%	12,5%	6,7%	7,8%
	Total	n	28	32	30	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

(Ki-Kare Testi p=0.359)

Tablo 9. CYP19 1531 C>T polimorfizmi

			Grup			Total
			BPH	Prostat CA	Kontrol	
CYP19 1531 C>T	Normal	n	6	8	13	27
		%	21,4%	25,0%	43,3%	30,0%
	Heterozigot	n	17	17	10	44
		%	60,7%	53,1%	33,3%	48,9%
	Homozigot	n	5	7	7	19
		%	17,9%	21,9%	23,3%	21,1%
Total		n	28	32	30	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

(Ki-Kare Testi p=0.253)

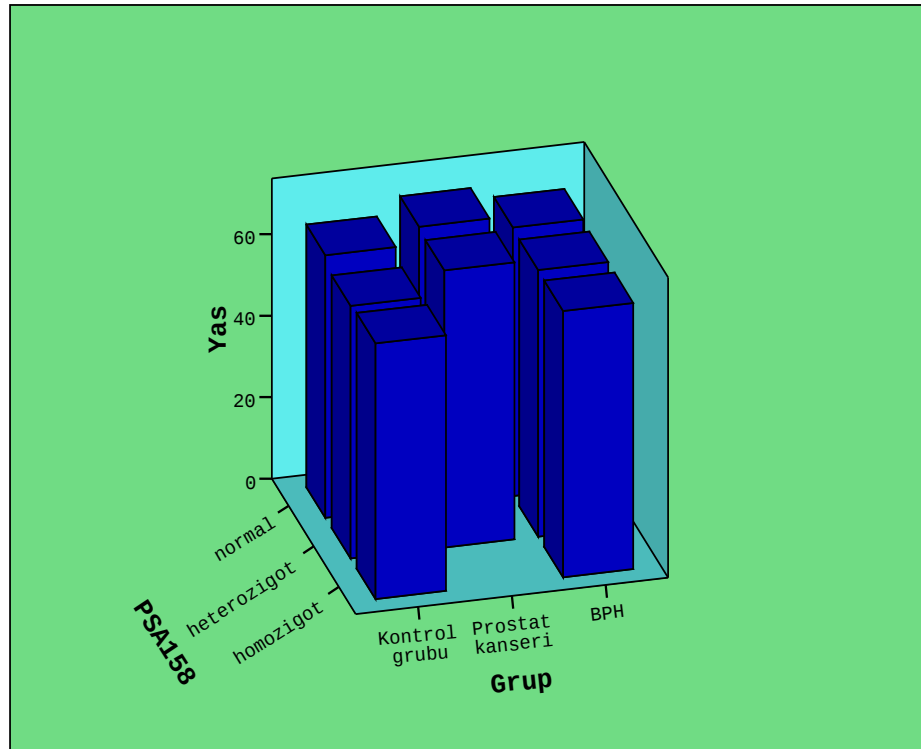
Tablo 10. PSA-158 (G/A) polimorfizmi

			Grup			Total
			BPH	Prostat CA	Kontrol	
PSA-158 (G/A)	Normal	N	8	11	7	26
		%	28,6%	34,4%	23,3%	28,9%
	Heterozigot	N	13	21	13	47
		%	46,4%	65,6%	43,3%	52,2%
	Homozigot	N	7	0	10	17
		%	25,0%	,0%	33,3%	18,9%
	Total	N	28	32	30	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

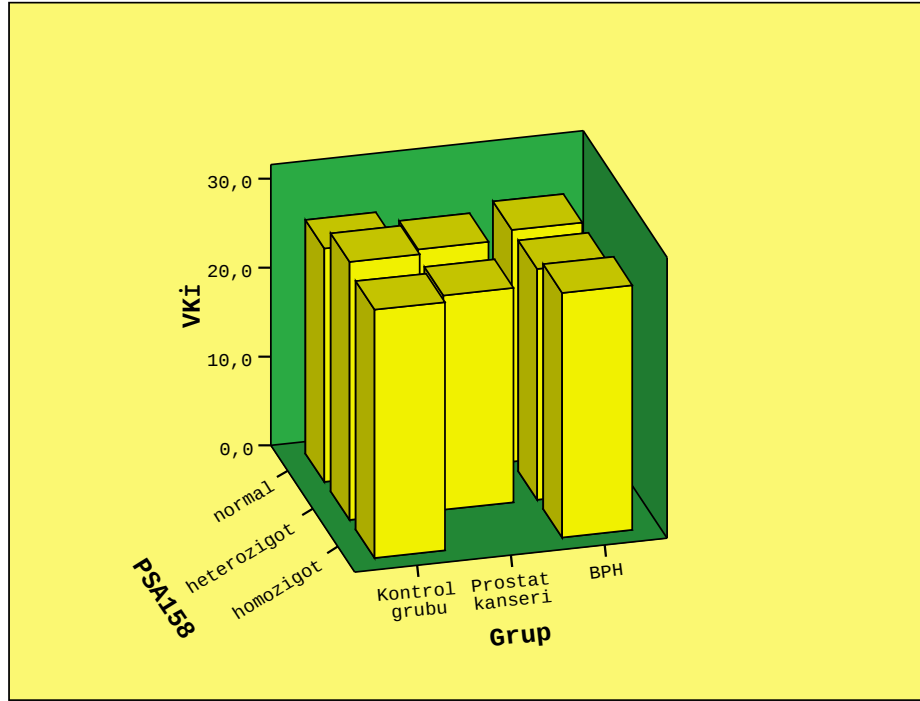
(Ki-Kare Testi p=0.015)

4.3 PSA-158 (G/A) Polimorfizminin değişkenlerle ilişkisi

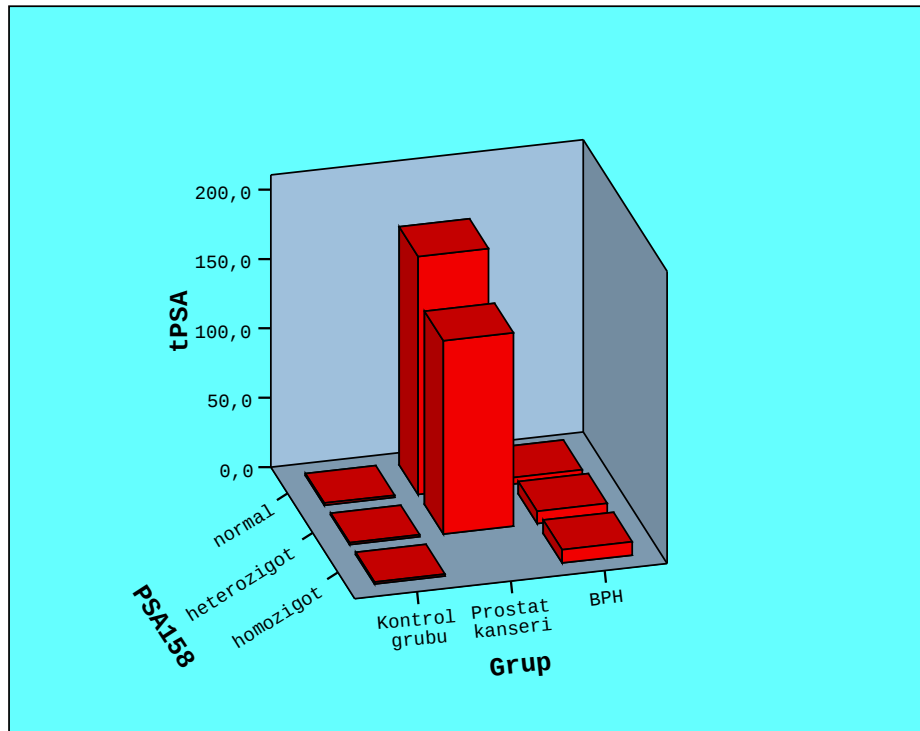
Hastaların PSA-158 (G/A) polimorfizminin yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat ağırlığı ve Q maks ile ilişkileri Grafik 14,15,16,17,18, 19 ve 20’de verilmiştir.



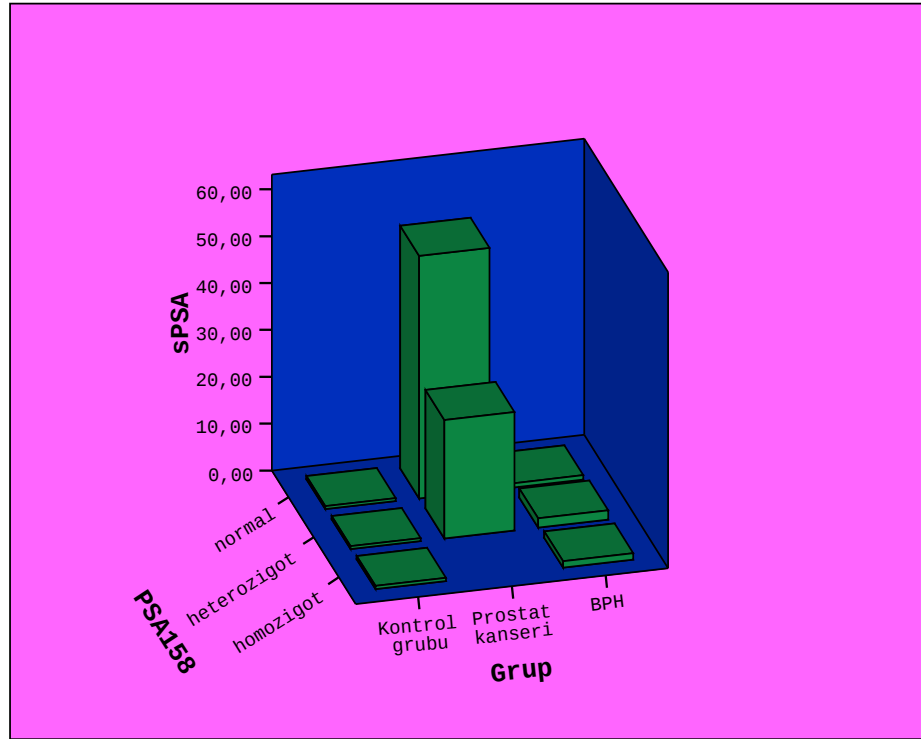
Grafik 14. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre yaş ortalaması



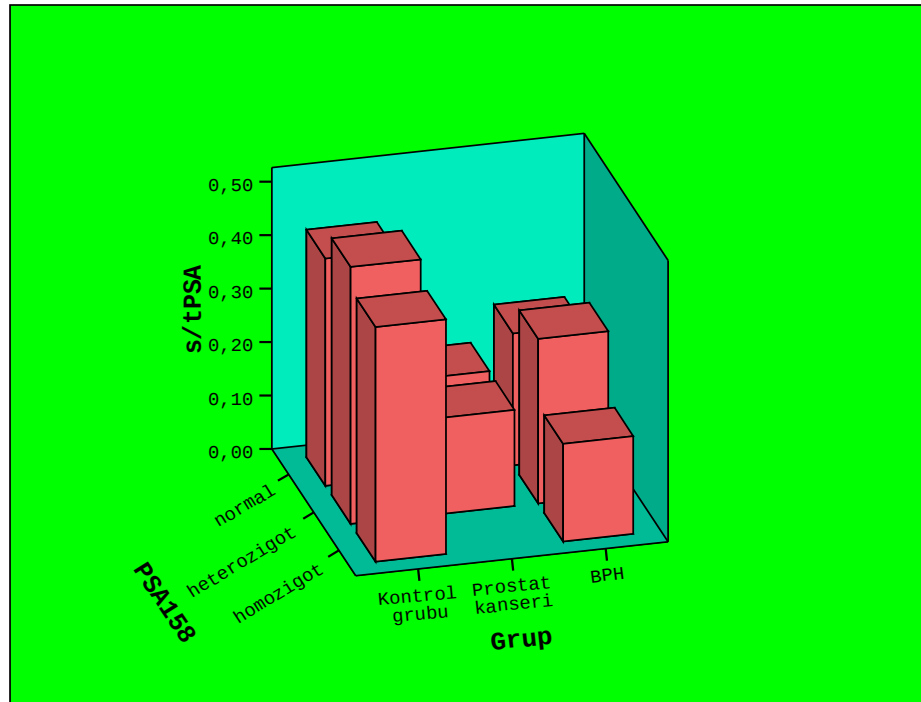
Grafik 15. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre VKİ ortalaması



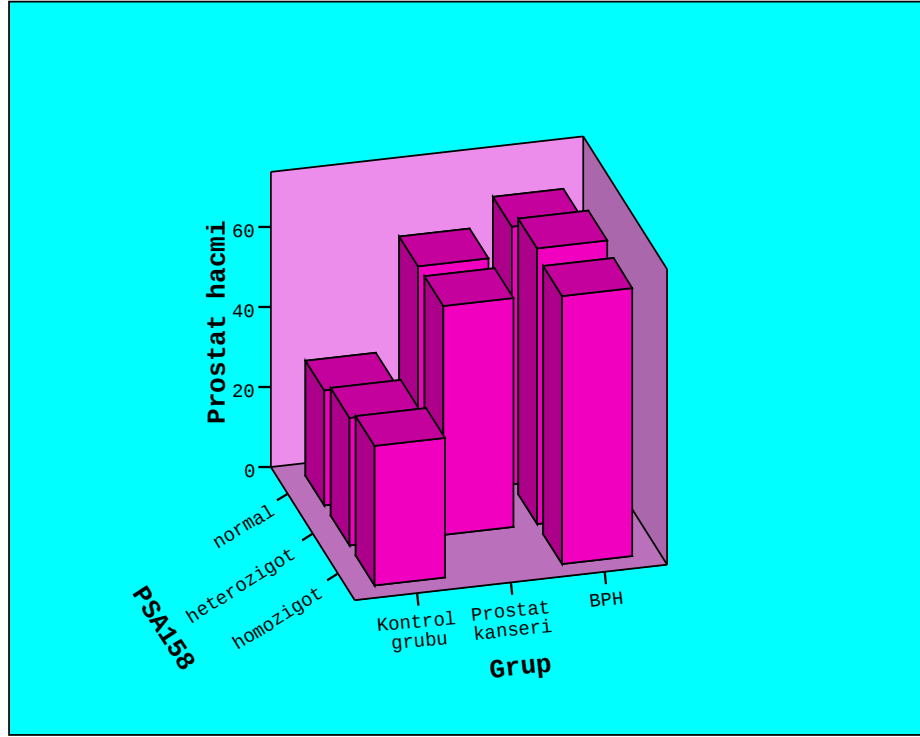
Grafik 16. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre tPSA ortalaması



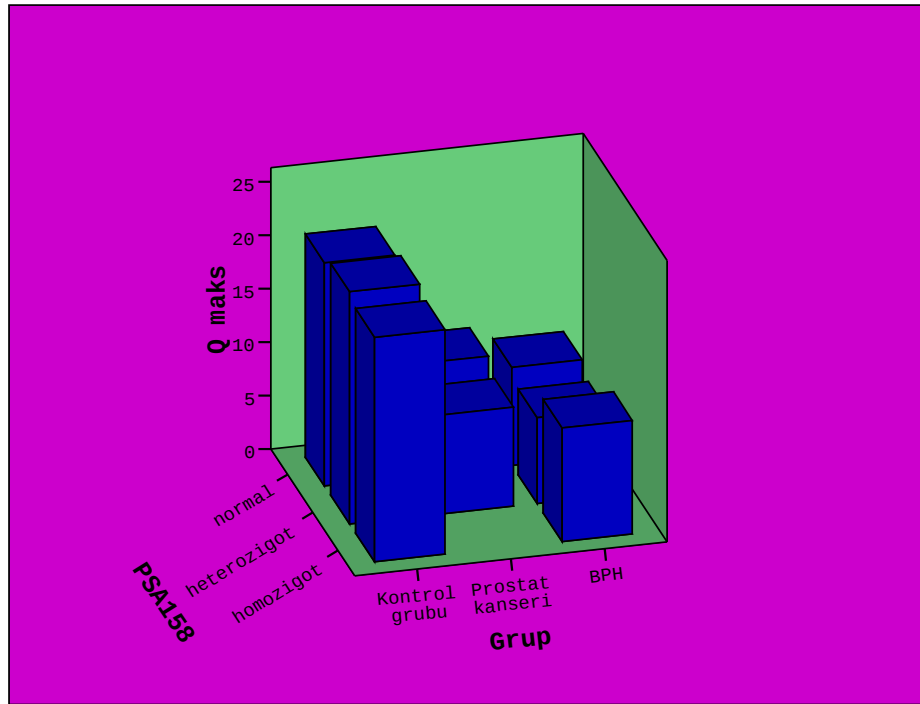
Grafik 17. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre sPSA ortalaması



Grafik 18. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre s/tPSA ortalaması



Grafik 19. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre prostat ağırlığı ortalaması



Grafik 20. PSA-158 (G/A) Polimorfizminin gruplara göre Q maks ortalaması

Çalışmaya alınan gruplar arasında PSA-158 (G/A) polimorfizminin anlamlı olarak farklı izlenmesinden sonra yapılan analizde yaş, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat ağırlığı, Q maks değerlendirildi. Tüm analizde prostat ağırlığı ≤ 30 gr ve >30 gr olarak ve Q maks ≤ 14 ml/sn ve >14 ml/sn olarak alındı, nominal değerlere dönüştürülerek işlem yapıldı Tablo 11 ve Tablo 12’de gösterilmiştir. Bunların içinden sadece Q maks homozigot değişken için istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0.05$). Q maks >14 ml/sn olan olgularda prostat kanseri PSA-158 (G/A) polimorfizminin homozigot çıkma olasılığı 5.8 kat fazla bulundu.

Tablo 11. Q maks >14 ml/sn ve ≤ 14 ml/sn’ nin gruplara göre dağılımı

			Grup			Total
			BPH	Prostat kanseri	Kontrol grubu	
Qmax	>14 ml/sn	n %	3 8,6%	2 5,7%	30 85,7%	35
	<14 ml/sn	n %	22 45,8%	26 54,2%	0 ,0%	48
Total		n %	25 30,1%	28 33,7%	30 36,1%	83

Tablo 12. Prostat hacminin ≤ 30 gr ve >30 gr’ın gruplara göre dağılımı

			Grup			Total
			BPH	Prostat kanseri	Kontrol grubu	
Prostat hacmi	< 30 gr	n %	1 4,5%	5 22,7%	16 72,7%	22
	> 30 gr	n %	27 39,7%	27 39,7%	14 20,6%	68
Total		n %	28 31,1%	32 35,6%	30 33,3%	90

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri ve BPH'nın görülme sıklıkları yaşla artmakla beraber henüz etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Östrojenler ile birlikte androjenler ve diğer steroid metabolizması bozukluklarının BPH patogenezi için temel risk faktörleri olduğu uzun süredir bilinmektedir (66,67). Apoptotik sürecin etkisizliği ve stroma-epitel arasındaki etkileşim bozukluğunun prostatın anormal büyümesine katkı yaptığı savunulmaktadır (65).

Genetik dizi çalışmaları birçok hastalıkta çeşitli genleri barındıran birçok bölge ortaya koymuştur ama bu yöntemler tek başına aday gen sayısının sınırlandırmasında başarılı olamamıştır. Bu durum BPH'da araştırmacıların dikkatlerini, tanımlanmış tek bir gen setinin yerine iki veya daha fazla genetik yöntemi beraber kullanmaya yöneltmiştir (65). Son 20 yılda BPH ve diğer karmaşık hastalıkların araştırılmasında sınırlı kalmakla birlikte çeşitli genetik yöntemler kullanılmıştır.

Prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir. Androjenlerin prostat büyümesi ve prostat kanseri gelişimindeki anahtar rol oynaması androjen biyosentezinden sorumlu genlerin değişkenlikleri ile ilişkili olabilir (65). Güncel kanıtlar prostat kanserinin etnik köken, çevre, genetik, hormonlar ve diyet ile ilişkili faktörler dahil olmak üzere birçok faktörün sonucu olduğuna işaret etse de, etiyojisi belirsizdir (68). Prostat kanseri görülme sıklığının artması ile birlikte, erken tespit yöntemlerine odaklanabilmek için hastalık riskinin göstergesi olarak işlev görebilecek moleküler markerlerinin tanımlanması acil bir gereksinim olarak ortaya çıkmıştır. Hücrel büyüme ve farklılaşmayı etkileyenler dahil olmak üzere çok sayıda aday prostat kanseri geni bildirilmiştir (68).

Bu çalışmanın temel hedefi, BPH ve prostat kanseri gelişimi açısından önem taşıyan moleküler markırların tanımlanmasıdır. Çalışmamızda bölgemizdeki CYP19 1531 C>T, SRD5A2 geni V89L, CYP17 geni -34 T/C, PSA-158 (G/A) gen bölgelerinin BPH ve prostat kanserine olan etkisi araştırılmıştır.

BPH ve prostat kanserinde kontrol grubuna göre yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat hacmi, Q maks, İSA, UPSS ve EDFs açısından anlamlı fark izlenmiştir. Bu sonuçlar, muhtemelen kontrol grubuna alınan hastaların işeme zorluğu şikayetlerinin olmaması ve/veya yaş ortalamasının daha büyük olmasına bağlıdır.

Kurosaki ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan bir toplum bazlı olgu-kontrol çalışmasında CYP17 genotipindeki değişimler ile ilişkili olarak prostat kanseri ve BPH riski incelenmiştir. Çalışmaya 174 prostat kanseri, 182 BPH olgusu ve 274 kontrol deneği dahil edilmiştir. Prostat kanseri riski ile CYP17 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamışlar ve BPH’da da benzer şekilde anlamlı ilişki izlenmemiştir (69). Roberts R.O. ve ark. (70) BPH riski için, Tigli ve ark. (71) toplumunda prostat kanseri riski için CYP17 gen polimorfizm çalışmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.

Güneş S. ve ark. Türk popülasyonunda yaptıkları diğer bir çalışmada 148 prostat kanser hastası, 136 BPH hastası ile 102 sağlıklı kontrol grubu arasında CYP17 gen polimorfizmini çalışmışlardır (p=0.004). BPH için CYP17 polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ancak prostat kanseri için anlamlı fark izlenmemiştir (79).

Çalışmamız Güneş ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumsuz diğer çalışmalarla uyumlu olarak CYP17 gen polimorfizmi (c.-34T/C) için istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.303).

SRD5A2, 2. kromozomda (2p23) yer alır ve 5 alfa redüktaz tip 2 enzimini kodlar. Başlıca prostatik androjen olan DHT’a testosteronun geridönüşümsüz çevrilmesini sağlar. Steroid 5 α -redüktaz tip II’nin (SRD5A2) BPH ve prostat kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (73).

Diğer bir çalışmada SRD5A2’deki V99L polimorfizminin LL genotipinin BPH’daki prostat hacmi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (73). Bunun tersine, Kaliforniya’daki 4 etnik gruptan 606 erkek ile yapılan çalışmada, toplam çalışma toplumunda A49T, V99L ve (TA) polimorfizmi ile BPH arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (74). İspanik kökenli toplumda da L alleli sayısı ile BPH riskinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir.

Wang C. ve ark. yaptığı meta analizde 65 yaş altı Avrupalı'larda SRD5A2 V89L geni ile prostat kanseri riski istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (75). Aynı çalışmada tüm ırklar dahil edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonucun Asyalı'lar ve Afrikalı'larla, Avrupalı'lar arasında etnik genetik değişikliklere bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Shibata ve ark. (76) yaptığı çalışmada ve Li ve ark. (77) Japon toplumunda yaptığı çalışmada BPH ile SRD5A2 V89L geni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda bölgemizde SRD5A2 V89L geninde BPH, prostat kanseri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.359$). Bu sonuç bölgemizin etnik kökeninin Asya' dan göç ederek Anadolu' ya gelmesinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir.

CYP19 geni 15. kromozomda (15q21) yer alır ve aromataz enzimini kodlar ve aromataz geni olarak da bilinir (78).

Roberst R.O. ve ark. yaptığı çalışmada CYP19 1531 C>T gen polimorfizminde BPH için istatistiksel fark saptanmamıştır ve CYP19 1531 C>T gen polimorfizmin prostat hacmi 30 gr'ın üzerinde olan olgularda homozigot değişkenlik istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.006$) (70).

Suziki ve ark. yaptığı çalışmada birinci derecede akrabaları prostat kanserli 101 hastayı değerlendirmişlerdir. Östrojen reseptör alfa, CYP19, ve COMT gen analizlerini çalışmışlardır. Yüksek risk kabul ettikleri genotiplerin (T/T' nin ÖR alfa, CYP19'da C/T ve T/T, ve COMT'da G/A) prostat kanser riskini artırdığını göstermişlerdir (78).

Çalışmamızda bölgemizde CYP19 1531 C>T gen bölgesinde BPH, prostat kanseri ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ($p=0.253$). Bu durum prostat kanserli hastaların akrabalıklarının olmamasına bağlı olarak istatistiksel analiz anlamsız çıkmış olacağını akla getirir. Çalışmamızda ayrıca Roberts ve ark. çalışmasından farklı olarak prostat hacmi 30 gr'ın üstündeki olgularda da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.748$).

Roberst RO. ve ark. yaptığı çalışmada PSA genindeki iki ya da daha fazla yüksek risk genotipi (HSD3B1; c.1100A/C ve c. 1012C/T, CYP19; c. 1531C/T ve TTTA' nın 175' den fazla tekrarı, PSA geni; 158G/A, 252G/A ve 205 ins a) varlığı BPH için gelişim riskini artırabileceğini ifade etmişlerdir (70).

Dos Santos RM. ve ark. yaptığı çalışmada GG genotipli normal değişkenli hastalardaki prostat kanseri riski AG heterozigot genotipli veya AA homozigot genotipli hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.00138$). AA genotipindeki PSA değerleri (6.44 ± 1.64 ng/ml) G alleleline (10.44 ± 10.06 ng/ml) göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır ancak istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.0482$) (72).

Güneş S. ve ark. yaptığı Türk toplumundaki çalışmada PSA 158 gen GA ve GG genotiplerinin sıklığını prostat kanserli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p = 0.017$ ve $p = 0.019$). GG genotipi içinde BPH ile istatistiksel anlamlı bir ilişkili bulunmuştur ($p=0.033$) (79).

Salinas CA. ve ark. (80) çalışmasında ve Jesser C. ve ark. (81) çalışmasında da prostat kanseri için PSA 158 G/A gen polimorfizminde istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bununla beraber yapılan 12 çalışmanın metaanalizinde de prostat kanseri riski için PSA 158 G/A gen polimorfizminin etkisinin olmadığı ifade edilmiştir.

Çalışmamızda ise BPH, prostat kanseri ve kontrol grubu arasında PSA 158 G/A gen polimorfizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$). Yapılan ki-kare testlerinde sonuçlar prostat kanserinde istatistiksel anlamlı iken BPH için istatistiksel olarak anlamlı değildir. PSA 158 G/A geninde prostat kanseri için homozigot değişken izlenmemiştir. AA alleli bulunmadığından grup içerisinde alt analiz yapılamamıştır. Gruplar birleştirildikten sonra yapılan regresyon analizlerinde homozigot değişkenin yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat hacmi ≤ 30 gr ve >30 gr, Q maks ≤ 14 ml/sn ve >14 ml/sn ile ilişkisine bakılmıştır. Yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat hacmi ≤ 30 gr ve >30 gr parametreleri ile istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Sadece Q maks ≤ 14 ml/sn ve >14 ml/sn alt grup regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.015$). Bu sonuç ile Q maks >14 ml/sn olan olgularda prostat kanseri homozigot çıkma olasılığı 5.8 kat fazla bulunmuştur.

PSA 158 G/A gen polimorfizmindeki homozigot değişken bölgemizde Güneş ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi çalışmamızda da prostat kanserini önleyici rol üstlenebileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda BPH ile olan ilişkisi tespit edilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda bölgemiz için BPH ve prostat kanseri açısından cinsiyet hormonu metabolizmasında görev alan bazı tek gen polimorfizmlerini araştırdık. Bölgemizde CYP19 1531 C>T, SRD5A2 geni V89L, CYP17 geni -34 T/C, PSA-158 (G/A) gen bölgeleri incelendi. BPH ve prostat kanserinde kontrol grubuna göre yaş, VKİ, tPSA, sPSA, s/tPSA, prostat hacmi, Q maks, İSA, UPSS ve EDFs açısından anlamlı fark izlenmiştir. Bu sonuçlar muhtemelen kontrol grubuna alınan hastaların işeme zorluğu şikayetlerinin olmaması ve/veya yaş ortalamasının daha büyük olmasına bağlıdır. Çalışmamızda 4 gen bölgesinden sadece PSA 158 G/A gen polimorfizminde prostat kanseri için homozigot değişkende anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu gen bölgesindeki polimorfizmin bölgemizde homozigot değişkenin prostat kanserine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Q maks >14ml/sn olan olgularda prostat kanseri homozigot çıkma olasılığı 5.8 kat fazla bulunmuştur.

Çoklu karşılaştırmalar ve genetik belirleyicilerdeki dengesizliğe bağlı olarak birden çok genetik belirleyicinin test edildiği büyük ölçekli çalışmaların BPH ve prostat kanseri ile istatistiksel anlamlı ilişkiler kurması muhtemeldir. Genetik alanında son 10 yılda sağlanan ilerleme analiz edilecek yolları tanımlamak için genleri kullanma çabamızın tersine bir mantıkla bizi genlere ulaştıran yolları incelememizi mümkün kılmıştır. Çok sayıda genetik polimorfizmin arasındaki ilişkinin inceleneceği gelecek çalışmalar diyet ve diğer çevresel faktörler gibi BPH ve prostat kanseri için bilinen risk faktörlerinin yanı sıra olası biyolojik etkileri de ortaya çıkartabileceği düşünülmektedir.

BPH taramasında kullanılabilecek belirleyici yoktur, prostat kanseri için de PSA dışında tarama testi yoktur ve klinik, semptomatik ve anatomik tanı ve tedaviden ibarettir. Tek başlarına veya beraber genotipler, gelecekteki riskin azaltılması için koruyucu

girişimlerden fayda sağlayabilecek BPH'lı ve prostat kanserli hastaların tanımlanmasında yararlı olabilir. Bu tür bir tanımlama BPH ve prostat kanseri taraması ve koruyucu girişimler için BPH'lı ve prostat kanserli hastaların yeniden sınıflanabilmesini sağlayabilir. Olası nedensel yollar değerlendirilirken çok sayıda genetik polimorfizm araştırılmıştır. BPH ve prostat kanseri risk faktörünün (dışardan androjen, üreme faktörleri, diyet, alkol alımı, sigara içimi ve diğer çevresel faktörler) olası ilişkilerinin anlaşılması için görülme sıklığının incelendiği, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip ve ırksal köken olarak farklı topluluklarda yapılan toplum bazlı çalışmalara gereksinim vardır. Bugüne dek, BPH'nın ve prostat kanserinin moleküler epidemiyoloji çalışmalarında çeşitli gen-çevre etkileşimleri incelenmiştir veya birden çok genetik polimorfizmin ilişkisi veya etkileşimi araştırılmıştır. Ancak, BPH'nın ve prostat kanserinin başlaması ve ilerlemesi muhtemelen bir dizi karmaşık genetik olay ile birlikte çevresel etkilerden kaynaklanır ancak BPH'nın ve prostat kanserini ayırt eden olası nedenlerin tanımlanması için daha fazla çalışma gereklidir.

Genetik çalışmalar sadece belirsiz yolların açıklanmasında değil aynı zamanda risk faktörlerinin incelenmesi ile hastalıktan korunmada da önemli bir role sahiptirler. BPH'da ve prostat kanserinde gen polimorfizm çalışmaları biyolojik yollar ile daha mekanik bir ilişki sağlayarak BPH ve prostat kanser riskinin değerlendirilmesinde akla yatkın kanıtlar sağlamaktadırlar. BPH'nın ve prostat kanserinin farmakogenomik yönleri araştırılmaya devam etmektedir ve farklı etnik toplumlardaki bu çalışmalar var olan bilgilerimize katkılar sağlayabilir.

Çalıştığımız gen bölgeleri ve literatürde bulunan gen bölgelerinin, BPH ve prostat kanseri ilişkisinin net olarak ortaya konulabilmesi için örneklem sayılarının arttırılarak toplum temelli tarama çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM, et al. Hormone-induced morphogenesis and growth: role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Hormone Res* 1983;39: 559-98.
2. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, et al. Using the ICS QoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-‘BPH’ study. *International Continence Society–Benign Prostatic hyperplasia. Br J Urol* 1997;80: 712-721.
3. Chapple CR. BPH disease management. *Eur Urol* 1999;36 (Suppl 3):1-6.
4. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989;141:243-247.
5. Wasson JH, Bubolz TA, Lu-yao GL, et al. Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries:1984. to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. *J Urol* 2000;164:1212-1215.
6. Lustig B, Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:199–221.
7. Silig Y, Pınarbası H, Günes S, et al. Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and prostate cancer risk in Turkish population, *Cancer Investigation* 2006;24:41-45.
8. Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
9. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl.8):S4–66.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
11. Healey JE. *Synopsis of Clinical Anatomy*. Philadelphia WB Saunders, 1969

12. Brendler H. Prostatic hypertrophy and perineal surgery In: Urologic surgery, JF Glenn ed. Hagerstown: Harper and Row, 1975.
13. Barry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
14. Oishi K, Boyle P, Berry JM, et al. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al. Fourth International Consultation on BPH, Paris, 1997 Plymouth: Health Publications 1998;25-29.
15. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical BPH. Urol Clin North Am 1995;22:285-290.
16. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150:85-89.
17. Caine M, Schurmer L. The “capsule” in benign prostatic hypertrophy. US Department of Health and Human Services 1987;No.87-2881:221.
18. Kanski A. Evaluating the addition of total androgen suppression to radiation versus radiation alone for locally advanced prostate cancer. Radiation Oncology Review 2004; 71–72.
19. Langstaff, G. Cases of fungus haematodes, with observations. Medico-Chirurgical Transactions.
20. Rennie PS, Nelson CC. Epigenetic mechanisms for progression of prostate cancer. Cancer Metastasis Rev 1998–99;17:401–9.
21. Kufe, D.W, Pollock, R.E, Weichselbaum, R.R, et al. Cancer Medicine 6th edition: Genitourinary tract, neoplasms of the prostate. 2003.
22. Scardino, P.T. Dr. Peter Scardino's Prostate Book: The Complete Guide to Overcoming Prostate Cancer, Prostatitis and BPH. Vatan Yayınları. 2005.
23. Simmons, O.S., Horowitz, J.M. Biochemical and Functional Analysis of Homeoprotein Nkx3.1. A dissertation submitted to the Graduate Faculty of North Carolina State University. 2006.

24. Malek R, Nahen K. Photoselective vaporization of the prostate: KTP laser therapy of obstructive benign prostatic hyperplasia. AUA Update Series 2004;23:153-159.
25. Mimeault M, Batra SK. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies, Carcinogenesis 2006;27:1–22.
26. Hudson D.L. Epithelial stem cells in human prostate growth and disease. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7:188–194.
27. Kumagai J, Fujimura T, Takahashi S, et al. Cytochrome P450 2B6 is a growth-inhibitory and prognostic factor for prostate cancer. Prostate 2007;67:1029–37.
28. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988;319:525–32.
29. David S, Gerardene M, Vivienne M.F. Structure, function and evolution of glutathione transferases : implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. Biochem J 2001;360,1-16.
30. Prendergast G.C, Ziff E.B. Methylation sensitive sequence specific DNA binding by the c-Myc basic region. Science 1991;251:186-189.
31. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999;91:317-31.
32. Angelo M D, William G N, William B I, Jonathan I E. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. The Lancet 2003;361:955-964.
33. Gardiner- Garden M, and Frommer M. CpG. Islands in vertebrate genomes. J Mol Biol 1987;196:261-282.
34. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999;286:487-91.
35. Gürkan K. Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul. 1999.
36. Wijites WP, de la Rosette JJ, Zerbib M, et al. Computerized artefact detection and correction of uroflow curves: towards a more consistent quantitative assesment of maximum flow. Eur Urol 1998;33:53-63.

37. Nussbaum R.L, Mcinnes R.R, Willard H.F, Cornelius F.B.III. Thompson ve Thompson Tibbi Genetik. 6. Baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Saunders. 2005.
38. Xiang et al, Xiang Y, Wang Z, Murakami J, et al: Effects of RNaseL mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates. *Cancer Res* 2003; 63:6795-6801.
39. Sarah J.P, David V.C, Pamela L.P, et al. CYP3A4 and CYP3A5 genotypes, haplotypes, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003;Vol.12:928–932.
40. Linn S, Arber W. Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*, X. In vitro restriction of phage fd replicative form. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968;59:1300-6.
41. Meselson M, Yuan R. DNA restriction enzyme from *E.coli*. *Nature*. 1968;217:1110-4.
42. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics 2*, 2nd edition, BIOS Scientific Publishers, Ltd. Oxford. UK. 1999.
43. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202.
44. Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonist in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1-13.
45. Vaughan D, Imperato- Mc Ginley J, Mc Connell J, et al. Long-Term experience with finasteride in men with BPH. *Urology* 2002;60:1040-1044.
46. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002;19:413-425.
47. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrbern CG, Harkaway RC. Discontinuation of apha blokade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symtoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:203-209.

48. Berkin J, Guimares M, Jacobi G, et al. Alpha blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003;44:461-466.
49. Chapple CR, Issa M, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999;35:119-128.
50. D'Ancana FC, Francisca EA, Witjes WP, et al. High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of BPH. Result of a prospective randomized study with 1- year follow up. *J Urol* 1997;158:120-125.
51. Leach GE, Sirls L, Roskamp D, et al. Outpatient visual laser assisted prostatectomy under local anesthesia. *Urology* 1994;43:149-153.
52. Shanberg AM, Tansey LA, Beghdasserion R. Use of the Neodymium YAG Laser in prostatectomy. *J Urol* 1985;133:331-38.
53. Reich O, Bachmann A, Schneede P, et al. Experimental comparison of high power potassium-titanyl phosphate laser vaporization and transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2004;171:2502-2504.
54. Birch BR, Gelister TS, Parker CJ, et al. Transurethral resection of prostate under sedation and local anesthesia (sedoanalgesia). Experience in 100 patients. *Urology* 1991;38(2):113-118.
55. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complication. A cooperative study of thirteen participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989;141:243-247.
56. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1987;138:195-198.
57. Horninger W, Unterlechner H, Stasser H, et al. Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity. *Prostate* 1996;28:195-200.
58. Meyhoff HH, Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomised study. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20:27-33.

59. Uchida T, Ohori M, Soh S, et al. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology* 1998;53:98-105.
60. Kaplan SA, Te AE. Transurethral electro vaporization of the prostate (TVP): a novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;45:566-573.
61. Hur S.E, Lee S, Lee J.Y, et al. Polymorphisms and haplotypes of the gene encoding the estrogen metabolizing CYP19 gene in Korean women: no association with advanced stage endometriosis. *J Hum Genet* 2007;92:703-711.
62. Kakinuma H, Tsuchiya N, Habuchi T, et al. Serum sex steroid hormone levels and polymorphisms of CYP17 and SRD5A2: implication for prostate cancer risk. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2004;7:333-337.
63. Xue W, Irvine RA, Yu MC, et al. Susceptibility to prostate cancer: interaction between genotypes at the androgen receptor and prostate-specific antigen loci. *Cancer Res.* 2000 Feb 15;60(4):839-41.
64. Chakraborty A, Murthy NS, Chintamani C, et al. CYP17 gene polymorphism and its association with high-risk north Indian breast cancer patients. *J Hum Genet.* 2007;52(2):159-65.
65. Konvar R, Chattopadhyay N, Bid H.K. Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2008;102:536-44.
66. Geller J, Albert J, Lopez D, et al. Comparison of androgen in benign prostatic hypertrophy (BPH) and normal prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:686–8.
67. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Urology* 2007;69:708–3.
68. Tayeb MT, Clark C, Haites NE, et al. CYP3A4 and VDR gene polymorphisms and the risk of prostate cancer in men with benign prostate hyperplasia. *Br J Cancer* 2003;88:928-32.

69. Kurosaki T, Suzuki M, Enomoto Y, et al. Polymorphism of cytochrome P450 2B6 and prostate cancer risk: A significant association in a Japanese population. *Int J Urol*. 2009;16:364-8.
70. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA, et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism may increase risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2006;66:392-404
71. Tigli H, Yazici H, Dalay N. Cyp17 genetic polymorphism in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003;113:307–14.
72. Dos Santos RM, De Jesus CM, Trindade Filho JC, et al. PSA and androgen-related gene (AR, CYP17, and CYP19) polymorphisms and the risk of adenocarcinoma at prostate biopsy. *DNA Cell Biol* 2008;27:497-503.
73. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA et al. Polymorphisms in the 5 α reductase type 2 gene and urologic measures of BPH. *Prostate* 2005;62:380-7.
74. Salam MT, Ursin G, Skinner EC, Dessissa T, Reichardt JK. Associations between polymorphisms in the steroid 5- α reductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:246–53.
75. Wang C, Tao W, Chen Q, et al. SRD5A2 V89L polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate* 2010;70:170-8
76. Shibata A, Stamey TA, McNeal JE, et al. Genetic polymorphisms in the androgen receptor and type II 5-reductase genes in prostate enlargement. *J Urol* 2001;166:1560–4.
77. Li Z, Habuchi T, Mitsumori K, et al. Association of V89L SRD5A2 polymorphism with prostate cancer development in a Japanese population. *J Urol* 2003;169:2378–81
78. Suzuki K, Nakazato H, Matsui H et al. Genetic polymorphisms of estrogen reseptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population. *Cancer* 2003;98:1411-6.

79. Gunes S, Bagci H, Sarikaya S, et al. Prostate-specific antigen and 17-hydroxylase polymorphic genotypes in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *DNA Cell Biol* 2007;26:873-8.
80. Salinas CA, Austin MA, Ostrander EO, et al. Polymorphisms in the androgen receptor and the prostate-specific antigen genes and prostate cancer risk. *Prostate* 2005;65:58-65.
81. Jessor C, Mucci L, Farmer D, et al. Effects of G/A polymorphism, rs266882, in the androgen response element 1 of the PSA gene on prostate cancer risk, survival and circulating PSA levels. *Br J Cancer* 2008;99:1743-7.

8. EKLER

Ek 1

Uluslararası Eretil Disfonksiyon Skorlaması (EDFS) değerlendirme formu

1	Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
2	Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
3	Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde hazneye ne sıklıkla mümkün oldu?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
4	Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
5	Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?	Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım Aşırı zorlandım Çok zorlandım Zorlandım Biraz zorlandım Hiç zorlanmadım	0 1 2 3 4 5

6	Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki girişiminde bulundunuz?	Hiç girişimde bulunmadım 1-2 3-4 5-6 7-10 10'dan fazla	0 1 2 3 4 5
7	Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
8	Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız?	Cinsel ilişki olmadı Hiç zevk almadım Pek zevk almadım Az derece zevk aldım Çok zevk aldım Son derece zevk aldım	0 1 2 3 4 5
9	Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç ya da hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
10	Son 4 hafta içerisinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?	Cinsel faaliyet olmadı Hiç yada hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	0 1 2 3 4 5
11	Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?	Hiç yada hemen hemen hiç Nadiren Bazen Çoğunlukla Hemen hemen hepsinde	1 2 3 4 5
12	Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?	Çok az veya hiç yok Az Orta Fazla Çok fazla	1 2 3 4 5

13	Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?	Hiç tatminkar değildi Pek tatminkar değildi Ne tatminkardı, ne de değildi Orta derecede tatminkardı Çok tatminkardı	1 2 3 4 5
14	Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?	Hiç tatminkar değildi Pek tatminkar değildi Ne tatminkardı, ne de değildi Orta derecede tatminkardı Çok tatminkardı	1 2 3 4 5
15	Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?	Çok az Az Orta derecede Tama yakın Tam	1 2 3 4 5
TOPLAM			

Ek 2

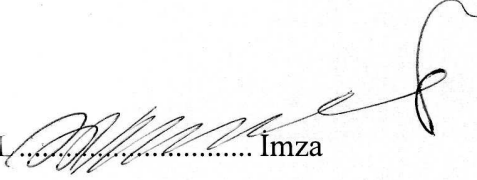
Uluslararası prostat Semptom Skorlaması (UPSS) ve hayat kalitesi değerlendirme formu

Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman	5 defada bir (seyrek)	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarısından fazla (sıklıkla)	Hemen her zaman (genellikle)	Puan
1.İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2.İşedikten sonra 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
4.İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrar akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 veya fazla kez	
7.Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz ?							
						TOPLAM	

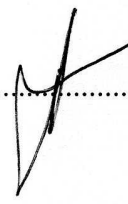
TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

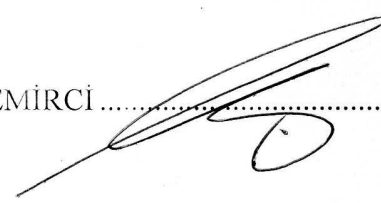
Dr. Erol ERŞEKERCİ' ye ait "Cinsiyet Hormonu Metabolizmasında Yer Alan Genlerin Polimorfizmi Benign Prostatik Hiperplazi Ya Da Prostat Kanseri Riskini Öngörebilir Mi? (Klinik Çalışma)" adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27 / 05 / 2010

Başkan: Prof. Dr. Mustafa KARACAGİL..........İmza

Üye: Prof. Dr. Atila TATLIŞEN..........İmza

Üye: Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU..........İmza

Üye: Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ..........İmza

Üye: Doç. Dr. Güln GÜLER..........İmza