

**APOLİPOPROTEİN E GEN POLİMORFİZMLERİNİN  
PROSTAT KANSERİ İLE İLİŞKİSİ**

**RELATIONSHIP BETWEEN APOLIPOPROTEIN E GENE  
POLYMORPHISMS WITH PROSTATE CANCER**

**GAMZE KAMIŞLI**

**PROF. DR. HATİCE MERGEN**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
olarak hazırlanmıştır.

2014

**GAMZE KAMIŞLI**'nin hazırladığı "Apolipoprotein E Gen Polimorfizmlerinin Prostat Kanseri İle İlişkisi" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sibel Sümer  
Başkan



Prof. Dr. Hatice Mergen  
Danışman



Prof. Dr. Afife İzbirak  
Üye



Prof. Dr. Nuran Diril  
Üye



Yrd.Doç. Dr. Mehmet Karaca  
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

26/12/2014

  
GAMZE KAMIŞLI

## ÖZET

# APOLİPOPROTEİN E GEN POLİMORFİZMLERİNİN PROSTAT KANSERİ İLE İLİŞKİSİ

**Gamze KAMIŞLI**

**Yüksek Lisans, Biyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hatice MERGEN**

**Aralık 2014, 53 sayfa**

Prostat, mesanenin hemen altında 18-20 gr ağırlığında salgılama yapan bir organdır. Erkek üretrasını saran ve mesane boynu ile devam eden prostat bezi, 2.5 cm uzunluğunda, sıkıştırılmış ve ters yüz edilmiş konik bir yapı şeklindedir. Prostat, erkekte benign ya da malign olarak en sık değişime uğrayan dokudur. Prostat bezinin iyi huylu büyümesi, benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak adlandırılır. Prostat kanseri ise, prostat bezindeki hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozularak, organ hacminin malign büyümesidir. Prostat kanseri, gelişmiş batı ülkelerinde erkeklerde en sık görülen kanser çeşitlerinden biridir. Prostat kanserinin yüksek insidansına rağmen oluşumundaki moleküler ve genetik olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde prostat kanserlerinin %5-10'unun ailesel olduğu saptanmıştır. Prostat kanserinin de tıpkı Alzheimer hastalığı gibi ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle Alzheimer hastalığı'nda nörodejenerasyona sebep olduğu düşünülen, tanımlanmış en önemli genetik risk faktörü Apolipoprotein-E (*APOE*) geni allellerinin prostat kanseri ile de ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca lipit transport ve metabolizmasında oynadığı önemli rolün yanı sıra neoplastik gelişim için potansiyel önemi olan; hücre çoğalması, immünoregülasyon ve anjiyogenez gibi farklı fonksiyonlara sahip olan *APOE*'nin yapılan birçok çalışmada tüm kanser türlerinde etkili olabileceği üzerinde durulmuştur.

Bu çalışmada, *APOE* polimorfizmlerinin prostat kanseri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, aralarında akrabalık bağı bulunmayan prostat kanseri tanısı almış 163

hasta birey ve benign prostat hiperplazisi (BPH) tanılı 101 bireyde APOE genotiplenmesi, PZR-RFLP yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda BPH'lı bireyler ile prostat kanserli bireyler arasında genotip ve allel frekansı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Apolipoprotein E, APOE, Prostat Kanseri, PZR-RFLP.

## **ABSTRACT**

# **RELATIONSHIP BETWEEN APOLIPOPROTEIN E GENE POLYMORPHISMS WITH PROSTATE CANCER**

**GAMZE KAMIŞLI**

**Master of Science, Department of Biology**

**Supervisor: Prof. Dr. Hatice MERGEN**

**December 2014, 53 pages**

Located right below the bladder, prostate is an organ which weighs approximately 18-20 gr and produces secretion. The prostate gland, which surrounds male urethras and ascends to the bladder neck, is a compressed and inverted conical structure measuring 2.5 cm. Prostate is the most common tissue in male body that is afflicted with benign or malign neoplasia. Benign growth of prostate gland is known as benign prostate hyperplasia (BPH). Prostate cancer is malign growth of organ volume caused by disrupted balance between cell proliferation and cell death in prostate gland. Prostate cancer is one of the most common cancer types in males in developed Western countries. In contrast to the high incidence rate of prostate cancer, molecular and genetic incidents in its development have yet to be enlightened. Today, it has been determined that 5-10% of prostate cancer is hereditary. Similar to Alzheimer's disease, prostate cancer has an increased incidence rate with advanced age as well. Therefore, the most important identified genetic factor Apolipoprotein-E (*APOE*) gene alleles, which are suggested to be the cause of neurodegeneration in Alzheimer's disease, are also suggested to be associated with prostate cancer. Furthermore, several studies have focused on the possibility that, in addition to its major role in lipid transport and metabolism, *APOE*, which has different functions such as cell reproduction, immunoregulation and angiogenesis that hold a potential importance for neoplastic development, can be effective on all cancer types.

Association of prostate cancer with *APOE* polymorphism was studied in this study. *APOE* genotyping on 163 patients diagnosed with prostate cancer with no consanguinity and 101 individuals diagnosed with benign prostate hyperplasia (BPH) was performed was researched in this study with PCR-RFLP method.

As a result of our study, no difference was found between individuals with BPH and patients with prostate cancer in respect to genotype and allele frequency.

**Keywords:** Apolipoprotein E, APOE, Prostate cancer, PCR-RFLP.

## TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, her konuda örnek aldığım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, hoşgörü ve sabrıyla her zaman yanımda olan danışman hocam Sn. Prof. Dr. Hatice MERGEN'e

Hayatımın her aşamasında yanımda olmasından çok büyük mutluluk duyduğum, yüksek lisans eğitimim boyunca bana her zaman destek olan hocam Dr. Emel SAĞLAR'a

Bilgi ve tecrübeleriyle karşılaştığım güçlükleri çözmemde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. İ. Çağatay KARAASLAN'a

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum, tezimin şekillenmesine gösterdikleri katkıdan dolayı çok sevgili hocalarım Arş. Gör. Sibel KÜÇÜKYILDIRIM ve Arş. Gör. Beril ERDEM'e,

Çalışmamın gerçekleşmesi için gereken hastaların sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Burhan ÖZDEMİR ve Dr. Işık PERÇİN'e

Aramıza katıldığı günden itibaren her konuda yanımda olan tez çalışmamın her aşamasında elinden gelen her türlü desteği sunan canım arkadaşım Arş. Gör. Tuğçe KARADUMAN'a

Laboratuvar çalışmalarını daha zevkli hale getiren çok sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Hayriye AKEL ve Elif Duzcu'ya

Ve hayatımın her aşamasında iyi ki yanımdalar dediğim canım annem ve babama

Varlığıyla bana hep güç veren abim Fuat KAMIŞLI'ya

Ve iyi ki ailemize katılmış dediğim Gurbet KAMIŞLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GAMZE KAMIŞLI

Ankara, Aralık 2014



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xii
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kanser .....	3
2.2. Prostat Kanseri.....	6
2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi .....	8
2.2.1.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA) .....	9
2.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri .....	9
2.2.2.1. Yaş .....	9
2.2.2.2. Irk .....	9
2.2.2.3. Diyet .....	10
2.2.2.4. Fiziksel Özellikler.....	11
2.2.2.5. Seksüel Aktivite .....	12
2.2.2.6. Hormonlar.....	12
2.2.2.7. Sigara ve Alkol Kullanımı.....	12
2.2.3. Prostat Kanseri Belirtileri .....	12
2.2.4. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) .....	13

2.2.5. Prostat Kanseri Tanısı .....	14
2.2.6. Prostat Kanserinin Önlenmesi .....	15
2.2.7. Prostat Kanseri Genetiği.....	15
2.3. Apolipoprotein-E Geni ve Proteini (APOE) .....	17
2.3.1. Apolipoprotein-E Proteini Fonksiyonu.....	19
2.3.2. Apolipoprotein-E Geninin Eksprese Edildiği Dokular .....	20
2.3.3. Apolipoprotein-E İle İlişkili Hastalıklar.....	20
2.3.3.1. Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbeta Lipoproteinemi) .....	21
2.3.3.2. Alzheimer Hastalığı .....	21
2.3.3.3. Çarpma ve Beyin Yaralanması Sonrası İyileşme ve Enflamasyon .....	21
2.3.3.4. Parkinson Hastalığı .....	22
2.3.3.5. Kardiyovasküler Hastalıklar .....	22
2.3.4. Apolipoprotein-E Polimorfizmlerinin Prostat Kanseri ile ilişkisi .....	22
3. MATERYAL VE METOT .....	24
3.1. Kan Örneklerinin Toplanması .....	24
3.2. Kandan Genomik DNA İzolasyonu .....	24
3.3. İzole Edilen Genomik DNA'ların Agaroz Jel Elektroforezi İle Kontrolü .....	26
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) .....	27
3.5. <i>APOE</i> Geninin Allelleri İçin Kullanılan PZR Primerleri .....	28
3.6. <i>APOE</i> Geninin Allellerinin Çoğaltılması İçin Kullanılan PZR Karışımı .....	28
3.7. <i>APOE</i> Geninin Allelleri İçin Uygulanan PZR Programı .....	29
3.8. <i>APOE</i> Geni Allelleri PZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi İle Kontrolü ....	29
3.9. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP).....	29
3.10. RFLP Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması.....	30
3.11. Poliakrilamid Jel Elektroforezi (PAGE) .....	31
3.12. Verilerin İstatiksel Analizi.....	32

4. BULGULAR .....	33
4.1. <i>APOE</i> Geni PZR Ürünlerinin Jelde Görüntülenmesi.....	33
4.2. <i>APOE</i> PZR Ürünlerinin <i>HhaI</i> Restriksiyon Enzimi İle Kesim Sonuçları .....	34
4.3. <i>APOE</i> Geni $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Frekansı .....	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR .....	40

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
APOE	Apolipoprotein-E
APS	Amonyum persülfat
bç	Baz çifti
BPH	Benign prostat hiperplazisi
°C	Celcius
ddNTP	Dideoksinükleotid trifosfat
DHT	Dihidrotestosteron
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksinükleotid trifosfat
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EtBr	Etidyum bromür
F	İleri primer (forward primer)
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
IDL	Ara yoğunluklu lipoproteinler
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü
KAH	Koroner arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoproteinler
M	Molar
M <sub>a</sub>	Moleküler ağırlık
ml	Mililitre
mM	Milimolar
NaCl	Sodyum klorür
nm	Nanometre
PSA	Prostat spesifik antijen
R	Geri primer (Revers primer)
rpm	Dakika başına devir sayısı ( round per minute)
sdH <sub>2</sub> O	Steril distile H <sub>2</sub> O
SDS	Sodyumdodesilsülfat

TBE	Tris-Borat-EDTA
TE	Tris-EDTA
TEMED	N, N, N', N'-tetrametiletildiamin
U	Ünite
UV	Ultraviyole
V	Volt
VLDL	Çok düşük özgül ağırlığa sahip lipoprotein
$\chi^2$	Ki kare testi sonucunda elde edilen ki kare değeri
$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{l}$	Mikrolitre
% T	Total akrilamid
% $C_{\text{bis}}$	Bisakrilamidin monomere oranı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

<b>Şekil 2.1.</b> Yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı .....	5
<b>Şekil 2.2.</b> Normal ve büyümüş prostat bezinin önden görünümünün şematize hali .....	8
<b>Şekil 2.3.</b> Prostat kanseri evreleri .....	14
<b>Şekil 2.4.</b> <i>APOE</i> geninin kromozom 19 üzerindeki lokasyonu .....	18
<b>Şekil 2.5.</b> <i>APOE</i> geninin allelleri .....	19
<b>Şekil 4.1.</b> <i>APOE</i> geni allellerinin PZR ürünlerinin jelde görüntülenmesi.....	33
<b>Şekil 4.2.</b> <i>APOE</i> geni PZR dizisi .....	34
<b>Şekil 4.3.</b> <i>HhaI</i> enzimi tanıma dizisi .....	34
<b>Şekil 4.4.</b> <i>HhaI</i> enzimi kesimi sonucunda elde edilen <i>APOE</i> genotiplerinin şematik görünümü.....	34
<b>Şekil 4.5.</b> Kesim sonucunda oluşan <i>APOE</i> genotiplerinin %10'luk PAGE'de görüntülenmesi.....	35

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Türkiye'deki ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı .....	3
<b>Tablo 2.2.</b> Türkiye'deki kanser insidansı .....	4
<b>Tablo 2.3.</b> Türkiye'de en sık görülen on kanser türü .....	4
<b>Tablo 2.4.</b> Türkiye'de erkeklerde en sık görülen on kanser türü .....	6
<b>Tablo 2.5.</b> Türkiye'de erkeklerde en sık görülen ürogenital sistem kanserlerinin dağılımı .....	7
<b>Tablo 2.6.</b> Yaşa göre PSA değerlerinin dağılımı .....	13
<b>Tablo 2.7.</b> Prostat kanserinde etkili olduğu düşünülen genlerden bazıları. ....	17
<b>Tablo 2.8.</b> Lipoproteinlerin APOE bileşenleri ve bu komplekslerin görevleri.....	20
<b>Tablo 3.1.</b> Kontrol ve hasta gruplarının özellikleri .....	24
<b>Tablo 3.2.</b> APOE geni çoğaltımını gerçekleştirmek üzere belirlenen reaksiyon bileşen miktarları .....	28
<b>Tablo 3.3.</b> RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları .....	30
<b>Tablo 4.1.</b> APOE allellerinin kontrol ve hasta gruplarındaki sayıları ve % oranları .....	36
<b>Tablo 4.2.</b> APOE genotiplerinin kontrol ve hasta gruplarındaki sayıları ve % oranları .....	36

# 1. GİRİŞ

Erkeklerde ileri yaşlarda görülen en önemli patolojik sorunlardan biri prostat bezinin benign ya da malign büyümesidir. Prostat bezinin benign büyümesi olarak tanımlanan BPH (Benign Prostat Hiperplazisi), 60 yaş üstündeki erkeklerin % 60'ında bulunan ve tedavisi mümkün olan bir patolojidir [1]. Prostat bezinden gelişen karsinomatöz lezyon ise çoğunlukla prostat adenokarsinomudur ve bu patolojinin hastalığın ilk evrelerinde hastalığın başlangıç yaşı ve semptomları bakımından BPH'dan ayırt edilmesi oldukça zordur [2].

Prostat kanseri, erkeklerde çok sık rastlanan ve akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinden en çok sorumlu tutulan kanserdir. Aynı zamanda, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde orta yaşı geçmiş erkeklerde en sık tanı konan kanserdir [3,4]. Bir erkekte 0-39 yaşları arasında prostat kanseri gelişme olasılığı % 0.01 iken, 40-59 yaşları arasında % 2.58, 60-79 yaşları arasında %14.7'dir. Ayrıca yaşam boyu bir erkekte klinik önemi olan prostat kanseri gelişme olasılığı ise % 17.8 gibi yüksek bir orandır [3].

Yakın geçmişe kadar prostat kanseri ileri yaştaki erkekler için kaçınılmaz bir sorun olarak görülmüş ve üzerinde çok az araştırma yapılmıştır. Son 15 yılda prostat kanseri biyolojisi ve tedavisi üzerindeki çalışmalar artmıştır. Bunun nedeni ise daha iyi yaşama koşullarına sahip olmak isteyen yaşlı popülasyonun artmasıdır [5].

Prostat kanseri epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, prostat kanseri patogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik değişimlerin etkili olduğunu göstermektedir [5]. Prostat kanserinin % 5-10'unun kalıtsal özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir [6].

Birçok kanıt, atalarımızın çoğunluğunun herbivor olduğunu ve bununla birlikte yakın atalarımızın kolesterolce zengin diyetle geçişle ekstra kolesterol yükünü düzenleyen genlerin önem kazandığını vurgulamaktadır [7,8]. Bu genlerden biri vücuda hücreler tarafından kolesterol ve lipit alımına aracılık eden Apolipoprotein-E (APOE)'dir [8,9]. APOE gen ürünü aynı zamanda aralarında prostatın da bulunduğu periferik dokulardaki kolesterolü karaciğere taşıyarak ters kolesterol transportunu da sağlar [7,10]. Kolesterolün prostat kanserinde önemli bir risk faktörü olabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir [11,12 ]



Alzheimer hastalığı'nda tanımlanmış en önemli genetik risk faktörü olan *APOE* geninin prostat kanseriyle ilişkili olduğunu düşündüren diğer bir neden ise Alzheimer hastalığı ve prostat kanserinin benzer özellikleridir. Her iki hastalığın da 60 yaşından önce görülme sıklığı nadirdir, güçlü genetik bozulmalar sonucunda oluşur ve 60 yaş sonrası prostat kanseri hastalarında tıpkı Alzheimer hastalarında olduğu gibi genelde aile öyküsü bulunmamaktadır [13].

İnsanlarda *APOE* geni 19. kromozomun uzun koluna (19q13.2) lokalize olmuş 3597 baz çifti (bç) uzunluğunda, 4 ekzon ve 3 intron içeren bir gendir [14]. Dördüncü ekzon olgun proteinin 112. ve 158. pozisyonunda bulunan ve *APOE*'nin genotipini belirleyen kodonları içerir [15]. 112. ve 158. pozisyonlardaki sistein (Cys) ve arjinin (Arg) rezidülerindeki değişimler *APOE*'nin üç ana izoformunu oluşturur [16]. Bunlar tek bir genin üç allelik formunun ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) ürünleridir [17]. Bu allellerin farklı kombinasyonları altı farklı genotipin meydana gelmesine imkân verir. Bunlardan en sık görüleni  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotipidir. *APOE* protein varyantları *APOE2* (Cys112, Cys158), *APOE3* (Cys112, Arg158), *APOE4* (Arg112, Arg158) şeklinde ifade edilir [18]. *APOE* genindeki bu değişimler plazmadaki lipoprotein seviyesinde, diyet ve lipit düşürücü tedavilere cevapta farklılıkların oluşmasına neden olur [79].

*APOE*'nin tip 3 hiperlipoproteinoma, kalp hastalıkları, Alzheimer hastalığı, immün regülasyon ve bilişsel süreçle ilgili biyolojik süreçlerde rol aldığı kanıtlanmıştır [27].

Prostat kanseri ve *APOE* allelleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın, amacı prostat kanseri tanısı almış 163 hasta birey ve 101 BPH'lı bireyde prostat kanserine yatkınlık ile ilişkili olduğu düşünülen *APOE* genine ait  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  allellerinin belirlenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser, genlerde meydana gelen somatik ve kalıtsal değişiklikler sonucunda hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve anormal şekilde yayılımı ile karakterize bir hastalıktır [19,20]. Kanseri sık görülmesi, ölüm oranının yüksek olması, tedavisinin maliyetli ve yan etkili olması nedeniyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir [21]. Yapılan istatistiksel çalışmalar, kanserin toplumun yaklaşık üçte birinden fazlasında görüldüğünü göstermiştir [22]. Ayrıca, % 20'den fazla oranda ölümlerden sorumlu olduğunu ve gelişmiş ülkelerin toplam sağlık harcamalarının yaklaşık % 10'undan fazlasını kanser tedavileri harcamalarına yaptıklarını göstermiştir [22].

**Tablo 2.1.** Türkiye'de 2004-2008 yılları arasındaki ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı [23].

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>
<b>Kalp ve damar hastalıkları</b>	36,2	44,4
<b>Kanser</b>	24,4	16,0
<b>Solunum yolu hastalıkları</b>	10,1	7,4
<b>Metabolik hastalıklar</b>	4,8	8,3
<b>Zehirlenme ve travma</b>	4,9	2,8
<b>Diğer</b>	19,6	21,0

Kanser görülme sıklığındaki artışı açıklamak için; değişen yaşam tarzları ve tüketim alışkanlıkları, endüstriyel gıdaların tüketimi ve endüstrinin zararlı etkilerine maruz kalınması gibi bazı nedenler öne sürülse de bu konuda net bir gerekçe gösterilememektedir [24].

Toplumdaki sağlık bilincinin artması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması, yeni tanı araçlarının devreye girmesi ve sık görülen kanserler için uygulanan tarama yöntemleri ile teşhis edilen kanser sayısının artması da kanser insidansındaki artışın bir nedenidir [24].

2012 yılı verilerine göre dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur [24].

Kanser artış hızının bu şekilde devam etmesi durumunda, 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakası olacağı tahmin edilmektedir. Bu vakaların (% 56,8) ve kanser kaynaklı ölümlerin (% 64,9) yarısından fazlası da az gelişmiş ülkelerde gözlenmektedir [25].

**Tablo 2.2.** Türkiye'deki 2012 kanser insidansı (26).

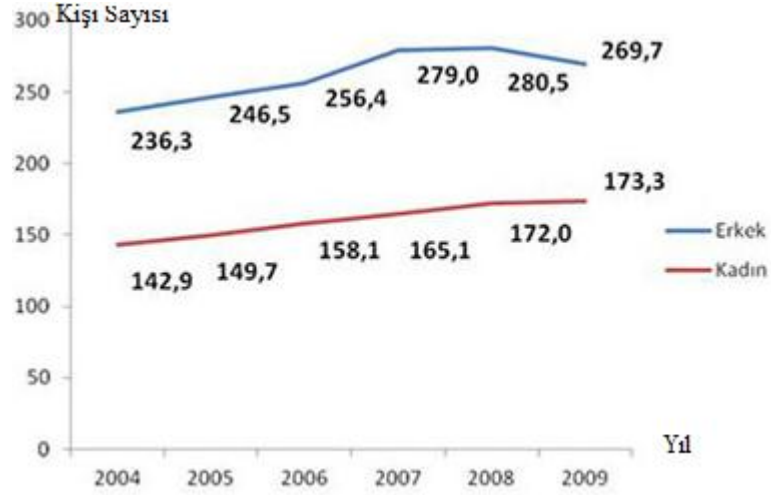
Yıl	Yaş	Erkek	Kadın
2012	<65	51373	44401
	>=65	34448	17742
2015	<65	52727	48076
	>=65	7890	13589

Cinsiyet ayrımı olmaksızın 2003 yılı verilerine göre yapılan sıralamada Türkiye'de en sık rastlanan on kanser türü Tablo 2.3'de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Türkiye'de 2007 yılında en sık görülen on kanser türü [24].

	Olgu sayısı	%	İnsidans
Akciğer	7754	15,70	11,04
Meme	5828	11,80	8,30
Prostat	2122	4,30	5,97
Deri	3703	7,50	5,27
Mide	3448	6,98	4,91
Mesane	2400	4,86	3,42
Kolon	2247	4,55	3,20
Kemik iliği	1833	3,71	2,61
Beyin	1643	3,33	2,34
Rektum	1555	3,15	2,21
Diğer	16854	34,13	24,00
Toplam	49387	100,00	70,32

Yapılan araştırmalarda erkeklerde kanser görülme sıklığının kadınlara oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir. 2004-2009 yılları arasındaki yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.** Yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı [25].

Erkeklerde gözlenen yüksek kanser insidansı zaman içinde düzenli bir Şekilde artmakta ve aradaki farkı korumaktadır. Erkeklerde en sık gözlenen on kanser türü ise Tablo 2.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Türkiye’de 2007 yılında erkeklerde en sık görülen on kanser türü [24].

Kanser tipi	Olgu sayısı	%	İnsidans
Akciğer	6828	24,22	19,20
Mide	2275	8,07	6,40
Prostat	2122	7,53	5,97
Mesane	2109	7,48	5,93
Deri	2006	7,12	5,64
Larinks	1324	4,70	3,72
Kolon	1240	4,40	3,49
Kemik iliği	1090	3,87	3,06
Beyin	923	3,27	2,60
Rektum	906	3,21	2,55
Diğer	7366	26,13	20,71
Toplam	28189	100,00	79,26

## 2.2. Prostat Kanseri

Prostat, erkeklerde idrar torbasının altında, idrar yolunu çevreleyen, meni sıvısının bir kısmını oluşturan küçük bir salgı bezidir [28]. Normal bir prostat 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır [29]. Orta yaşlardan sonra prostat bezi büyümeye başlar. Ancak bu büyümenin sebebi her zaman kanser değildir [28].

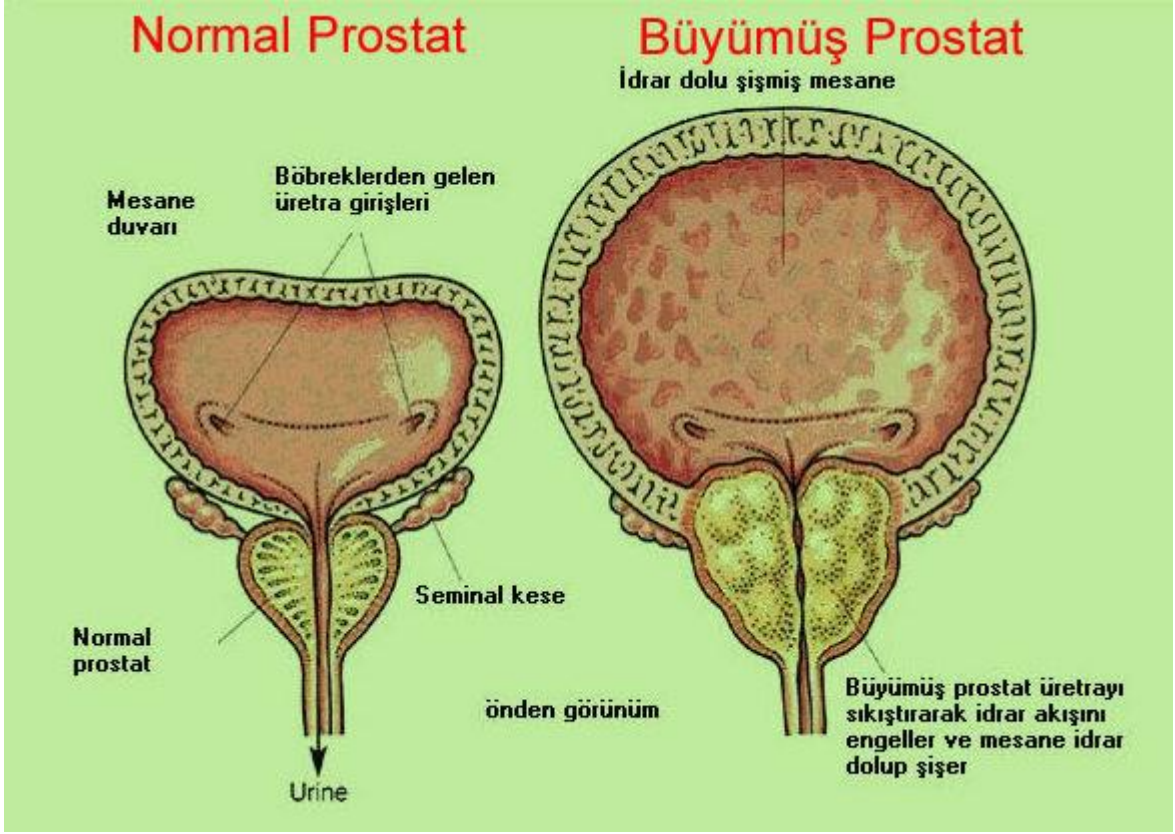
Ürolojik kanserler erkeklerde teşhis edilen bütün kanserlerin üçte birini oluşturmaktadır ve prostat kanseri de bu kanserler arasında en yaygın olanıdır.

Prostat kanseri diğer kanser türleri gibi vücuttaki normal hücre büyümesinin bozularak prostat bezinin kötü huylu büyümesi olarak tanımlanabilir [29].

**Tablo 2.5.** Türkiye’de 2007 yılında en sık görülen ürogenital sistem kanserlerinin dağılımı [24].

Kanser tipi	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans
Prostat	2122	5,97	-	-	-	-
Testis	475	1,34	-	-	-	-
Böbrek	531	1,49	337	0,97	868	1,24
Böbrek pelvis	11	0,03	7	0,02	18	0,03
Üreter	14	0,04	4	0,01	18	0,03
Mesane	2109	5,93	291	0,84	2400	3,42

Prostat kanseri en sık tanı konulan kanserler arasında ikinci, ölüme en sık yol açan kanserler arasında da dördüncü sırada bulunan bir malignite nedeni olduğu için dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur [30]. Bu önemli sağlık sorunu üzerine yapılan çalışmalar, daha iyi şartlarda yaşamak isteyen yaşlı popülasyonun artmasıyla birlikte artış göstermektedir [5].



**Şekil 2.2.** Normal ve büyümüş prostat bezinin önden görünümünün şematize hali [30].

### 2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar prostat kanseri insidansı ve mortalitesinin coğrafi bölgeler ve populasyonlar arasında değiştiğini göstermektedir [31]. Irk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları gibi nedenlerden dolayı prostat kanseri insidansı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerleşim bölgelerine göre değişmektedir [32]. En düşük insidans başta Çin ve Japonya olmak üzere Asya ülkelerindeyken, İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika'da, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyelere çıkmaktadır. Prostat kanseri nedeniyle mortalite oranlarında ise en yüksek oran İsveç'te iken en düşük oran Asya ülkelerindedir [33]. Ülkemizde prostat kanseri insidansı ile ilgili kesin epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır. Fakat 1995-1996 yılları arasında İzmir'de yapılan bir çalışmada prostat kanserinin İzmir ilindeki insidansı % 0.00091 olarak belirlenmiştir [34]. Kanseri kayıt merkezinin 2003 verilerine göre de İzmir'de prostat kanseri görülme sıklığı % 0.00018, Ankara'da %

0.00012, Antalya'da % 0.00019, Edirne'de % 0.00004, Erzurum'da % 0.00002, Eskişehir'de % 0.00010, Samsun'da % 0.00016 ve Trabzon'da % 0.00016'dır [24].

1990'larda prostat spesifik antijen (PSA) testinin uygulanmaya başlamasıyla hastalığın teşhisi kolaylaşmış böylece prostat kanseri insidansında hızlı bir artış söz konusu olmuştur. İnsidansın artmasında toplumsal bilinç kazanımı, değişen tedavi uygulamaları, rutin kontroller gibi başka açıklayıcı faktörler olsa da PSA'nın erken teşhis ve dolayısıyla erken tedavide önemli bir etkisi bulunmaktadır [35].

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

PSA, Kallikrein gen ailesinin bir üyesi olup erkeklerde prostatik epitel ve periüretal bezlerden salgılanan bir serin proteazdır [36]. Prostat hücreleri tarafından salgılan 33.000 Dalton ağırlığında bir glikoprotein olan PSA, semenin sıvılaşmasına yardımcı olmaktadır [37]. PSA yüksekliği prostat hastalığının göstergesi olabilir; fakat prostat kanseri olan herkesin serum PSA değerleri yüksek olmadığı gibi PSA yüksekliği de kansere özgül değildir [38]. Prostat kanserinde PSA üretimi farklılaşmanın derecesine bağlıdır. BPH'da PSA yükselmesinin transizyonel zonun boyutu ile orantılı olduğu hesaplanmıştır [36].

#### **2.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Prostat kanseri etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığa neden olduğu düşünülen bazı risk faktörleri belirlenmiştir [39].

##### **2.2.2.1. Yaş**

Prostat kanseri riski artan yaşla birlikte artmaktadır. 39 yaşın altındaki bir bireyde prostat kanseri riski % 0.01 iken, 60-70 yaş arasında bu oran 1/8'e çıkmaktadır [40]. 80 yaşını geçmiş erkeklerin % 70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

##### **2.2.2.2. Irk**

Belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara göre hastalığın görülme insidansı daha yüksektir [40]. En yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle siyah popülasyon grupları arasında, Kanada, İsviçre ve Avusturya'da görülmektedir. En



düşük oranların İtalya ve İspanya'daki çeşitli populasyonlar ve Kore, Çin ve Hindistan'da bulunduğu görülmektedir [35].

### **2.2.2.3. Diyet**

Özellikle aynı ırksal kökene sahip ama farklı coğrafi bölgelerde yetişen erkeklerde farklı insidansların olması, diyetteki farklılığın önemini ortaya koymaktadır. Göçebeler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar da prostat kanseri gelişiminde diyetin önemini vurgulamaktadır [41]. Bu nedenle makro besinlerin alımı ile prostat kanseri arasındaki ilişki birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Ancak özellikle yakın dönemde yapılan çalışmaların bulguları tutarlılık arz etmemektedir [42].

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek miktarda alınan yağ miktarının in vivo, in vitro ve hayvan deneylerinde prostat kanser hücre proliferasyonunu uyardığı gözlemlenmiştir [43]. Diyet ile yüksek oranda yağ alımının prostat kanseri insidansını artırdığını savunan bazı çalışmalarda bu riskin alternatif bazı mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirildiği savunulmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalarda daha az yağ tüketen hastalarda, testosteron düzeyinin daha az olduğu gözlemlenirken diğer çalışmalarda yağın serbest radikal kaynağı olabileceği ya da yağ asidi metabolitlerinin karsinojenik olabileceği gözlemlenmiştir [44].

Yapılan çalışmaların bir kısmında, prostat kanseri ile yağ tüketimi arasında bir ilişki bulunsa da bu ilişki üzerinde henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. Etnik olarak farklı populasyonlarda bulunan bireyler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, yağ ve et tüketiminin prostat kanseri riskini önemli ölçüde etkilediğine dair bir kanıt bulunamamıştır [42].

Genel olarak kanser riskini azalttığı ifade edilen omega-3 yağ asitlerinin besin takviyesi olarak kullanımının, prostat kanseri riskinin azalmasıyla herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır [45]. Bir oleik asit kaynağı olan zeytinyağının ise prostat kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum Güney İtalya'nın pek çok bölgesinde gözlemlenen düşük kanser insidansı ile tutarlılık arz etmektedir [46].

Yapılan bazı çalışmalarda ise obezitenin prostat kanseri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [47]. Obezitenin prostat kanseri insidansı üzerindeki etkisi hala

tartışmalıdır; fakat etkinin adipoz dokuda üretilen leptin, tümör nekrozis faktör-alfa, adiponektin gibi sitokinler aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir [48].

Kalsiyum ve prostat kanseri ilişkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda yüksek kalsiyum tüketiminin prostat kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek kalsiyumun, D vitamini üretimini azaltabileceği ve hücre proliferasyonunu uyarabileceği düşünülmektedir [49]. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH-AARP) kalsiyum ve süt ürünleri üzerine yaptığı çalışmada kalsiyum ve süt ürünlerinin prostat kanseri riskini artırdığına dair herhangi bir kanıt bulamamıştır [46].

Kuvvetli bir antioksidan olduğu bilinen ve domateste bol miktarda bulunan likopen alımıyla bazı kanser türleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), domates tüketimiyle prostat, over, mide ve pankreas kanserleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir [50].

Yine bir antioksidan olan glutatyon peroksidazın eser mineral bileşeni olan selenyumun da prostat kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Selenyumun prostat kanseri gelişimini karsinogenezin erken safhalarında etkileyerek azalttığı düşünülmektedir [50].

Vitamin-E (alfa tokoferol) hücre zarını serbest radikallerin etkilerinden koruyan bir antioksidandır. Kanser gelişimini önleme etkisini direkt olarak apoptozis indüksiyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir [51,52].

#### **2.2.2.4. Fiziksel Özellikler**

Bazı çalışmalarda uzun boylu erkeklerin prostat kanserine daha yatkın olduğu belirtilse de bu konuda net bir görüş birliği sağlanamamıştır. Uzun boylu erkeklerin prostat kanseri yatkınlığının araştırılma nedeni insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) düzeyi ile boy arasında bir korelasyon olduğunun bilinmesidir [44]. Yakın dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise IGF-I'in normal ve transforme prostat epiteli üzerinde hem mutajenik hem de apoptotik etkiye sahip olduğu iddia edilse de prostat kanseri ile aralarında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Fakat IGF-bağlayıcı protein-3'le (IGFBP-3) prostat kanseri arasında anlamlı bir sonuç ortaya konulmuştur. Bu çalışmada yüksek IGFBP-3 seviyesinin prostat kanseri ile ilişkili

olduğu bulunurken, IGF-I'in yüksek seviyesi için benzer sonuçlar elde edilememiştir [53].

#### **2.2.2.5. Seksüel Aktivite**

Seksüel aktivitenin bireyleri enfeksiyöz ajanlara maruz bıraktığı için prostat kanserine neden olduğu düşünülse de enfeksiyöz ajanların kanser etiyolojisindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı alışmalar erken cinsel ilişki ve cinsel partner sayısının fazlalığı da prostat kanseri riskini artıran etmenler arasında olduğunu göstermektedir [44].

#### **2.2.2.6. Hormonlar**

Dolaşımdaki androjenlerin prostat kanseri etiyolojisine dahil olduklarından uzun süredir şüphelenilse de bu konuda net bir görüş sağlanamamıştır. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada yüksek testosteron ve adrenal androjenler agresif prostat kanseri ile ilişkilendirilirken agresif, olmayan prostat kanseri ile bir bağlantısı olduğu gösterilememiştir [54].

#### **2.2.2.7. Sigara ve Alkol Kullanımı**

Tüm kanser türleri ile % 80 ilişkisi olduğu bilinen sigaranın prostat kanseri ile ilişkisine dair net bir görüş birliği bulunmamaktadır [44].

Alkol kullanımıyla testosteron düzeyinde bir artış olduğu bilinmektedir. Testosteron seviyesindeki azalmanın prostat kanseri riskini azaltabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır [55]. Bununla birlikte prostat kanseri ve alkol tüketimi arasında ilişkinin ortaya konamadığı çalışmalar da mevcuttur [56].

#### **2.2.3. Prostat Kanseri Belirtileri**

Prostat kanseri genellikle kanser üretraya baskı yapacak kadar büyümeden belirti vermez. Sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, idrar kalınlığında azalma, gece idrara çıkma ya da idrarda kan görülmesi gibi belirtiler verebileceği gibi bazen de tümör uzak dokulara yayılana kadar hiç belirti vermeyebilir. Bu durumda hasta ağrı, halsizlik ve kilo kaybı gibi şikyetlerde bulunabilir [57].

Mesane çıkımı obstrüksiyonu belirtileri prostat kanserine bağlı olabileceği gibi, daha sıklıkla beraberindeki BPH'a bağlı olarak da gözlemlenebilir [58].

#### 2.2.4. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

Erkeklerde benign ya da malign en fazla transformasyona uğrayan doku olan prostat bezinin iyi huylu büyümesi olarak tanımlayabileceğimiz BPH, erkek bireylerde en sık görülen hastalıklardan biridir [59]. İdrar kanalı (üretra) çevresinde bulunan prostat hücrelerinin kontrolsüz çoğalıp idrar torbası (mesane) çıkımını tıkamasıyla idrar akımına engel olması durumudur [60]. Histolojik bulgulara göre 40-50 yaş arasındaki erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık olarak % 25, 50 yaş üzerindeki erkeklerde % 50 ve 70 yaş üzerindeki erkeklerde ise % 80'dir [61].

Prostat kanserine de neden olduğu düşünülen faktörler arasında; androjenler, östrojenler, stromal epitelyal etkileşimler ve büyüme faktörleri yanında etkinliği kesinleşmiş olan yaş ve fonksiyonel testis sayılabilir [62]. BPH'daki büyümenin asıl nedeninin ise epitelyal çoğalmayı uyaran androjenik etkinin ilerleyen yaşlarda yeniden ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir [63].

BPH tedavi edilmediği takdirde böbrek yetmezliği, piyelonefrit ve bazen sepsise neden olan üriner sistem enfeksiyonları, mesane taşları gibi yan etkilere neden olabilir [63]. Bu nedenle BPH'ın erken teşhis ve tedavisi oldukça önemlidir.

Serumdaki PSA düzeyini artıran BPH dışı etmenler olsa da serumdaki PSA düzeyi hastanın prostat kanseri ayrımı açısından oldukça önemlidir. BPH'lı hastaların % 28'inde serumdaki PSA > 4 ng/ml civarındayken; prostat kanserli hastaların % 20-30'unda PSA normal düzeylerde olabilir. Organa sınırlı prostat kanserinde PSA düzeyi 4 ng/ml üzerinde olduğunda % 64 oranında teşhis edilebilmektedir [64]. Yüksek serum PSA'sının BPH'a mı bağlı yoksa prostat kanserine mi bağlı olduğu ayrımını yapmak ise halen problem oluşturmaktadır.

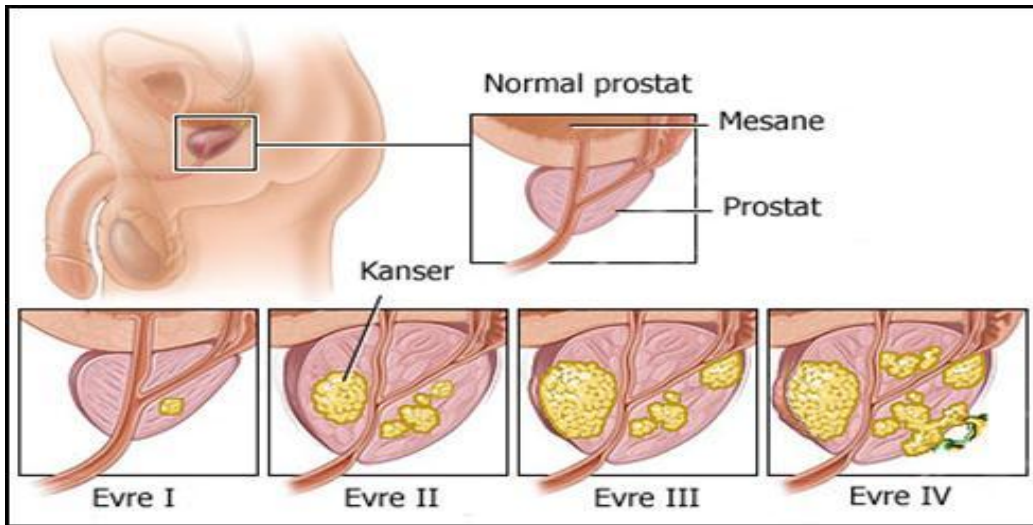
**Tablo 2.6.** Yaşa göre PSA değerlerinin dağılımı [64].

Yaş(yıl)	PSA Değeri (ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
>70	0-6.5

### 2.2.5. Prostat Kanseri Tanısı

Erken teşhis edildiğinde tedavi şansı yüksek olan prostat kanseri periferal zondan köken aldığı için sıklıkla erken dönemde bulgu vermez. Bu nedenle tarama çalışmalarının hastalığıdaki önemi büyüktür. Prostat kanser riskini değerlendirmede ilk aşama parmakla rektal muayenedir. Bu muayenede prostatın büyüklüğü, kıvamı ve kitle içerip içermediği kontrol edilir. Prostat hastalıkları tanısında diğer bir önemli aşama ise kandaki PSA düzeyinin belirlenmesidir. Yapılan idrar tahlilleri ile de idrarda kan veya iltihap hücrelerinin olup olmadığı kontrol edilmektedir. Transrektal ultrasonografi aleti makata yerleştirilerek de prostatın iç yapısı incelenip prostatın büyüklüğü ve iç yapısı hakkında daha detaylı bilgi edinilebilir. Eğer bu yapılan test sonuçları hastanın prostat kanseri olabileceğini işaret ediyorsa mutlaka doku örnekleme (biyopsi) yapılmalıdır. Alınan örnek patoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek genellikle en sık kullanılan derecelendirme sistemi olan Gleason Skorlama sistemine göre 2 ile 10 arasında bir değer alır. Bu derecelendirme kanser hücrelerinin normal prostat hücrelerine benzerliğinin derecesidir [60].

Prostat kanserinde uygulanacak tedavi hastalığın vücuda ne kadar yayılım gösterdiği ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle eğer dokuda kanser saptanmışsa doğru tedavi için hastalığın hangi evrede olduğunun bilinmesi gerekmektedir.



Şekil 2.3. Prostat kanseri evreleri [65].

Evre I: Bu aşamada kanser parmakla rektal muayenede hissedilmez. Genelde prostat büyümesi gerekçesiyle yapılan cerrahi müdahale sırasında ortaya çıkar. Kansere sadece prostattadır.

Evre II: Bu aşamada kanser biraz daha ilerlemiştir fakat prostat dışına yayılım henüz gerçekleşmemiştir.

Evre III: Bu aşamada kanserin prostat dışına yayılımı gözlenmektedir, fakat yayılım lenf nodlarına kadar ilerlememiştir.

Evre IV: Kansere artık lenf nodlarına, diğer organ ve dokulara yayılım göstermektedir [66].

Tedavi planlaması yapılırken hastalığın evresi, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak en uygun tedavi seçilir.

#### **2.2.6. Prostat Kanserinin Önlenmesi**

Prostat kanserinin önlenmesi halkın büyük bir kısmı açısından, hastalıkla ilişkili maliyetler, morbidite ve mortalite açısından oldukça önemli olacaktır. Kişinin prostat kanseri riskini azaltmak üzere çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlardan biri D vitamini takviyesi ve beslenme alışkanlığının değiştirilmesidir. Daha çok umut vaat eden diğer bir yaklaşım ise; 5-alfa-redüktaz inhibitörleri ile prostat hacminin % 20-30 oranında azalmasıdır. Bu durum, testosteronun prostat büyümesine neden olduğu düşünülen aktif şekline, yani dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesinin engellenmesiyle sağlanır [67].

#### **2.2.7. Prostat Kanseri Genetiği**

Prostat kanserine kalıtsal yatkınlığın % 5-10 arasında olduğu ve erken yaş prostat kanserlerinin % 40'ının 55 yaş öncesi tanı konulan kalıtsal bir bozukluğa sahip olan bireylerden oluştuğu bildirilmiştir [68]. Bir erkekte prostat kanseri gelişme riski kanserin ortaya çıkış yaşına ve birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanan kişilerin sayısına göre artmaktadır. Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanseri olan bir kişide prostat kanseri gelişme riski, aile öyküsü olmayan bir kişiye göre 2 kat artarken, akraba sayısı 2 ya da 3'e çıktığında bu risk 5 ya da 11 kat artmaktadır [69].

Kompleks bir problem olan prostat kanseri ile ilişkili olduğu bildirilen dokuz gen bulunmaktadır. Bu genler dışında da birçok kromozomda mutasyonlar olduğu

bilinmektedir [70]. Bu genler *RNASEL/HPC1*, *ELAC/HPC2*, *SR-AMSR1*, *CHEK2*, *BRCA2*, *PON1*, *OGG1*, *MIC1* ve *TLR4*'dür. Tanımlanan bu genler arasında en karakterize olan 1. kromozomun uzun kolunda bulunan *HPC1* genidir. Prostat kanserinin X'e bağılı kalıtım gösterdiği iddia edilen bazı çalışmalarda ise; *HPCX* geninde hassas bir bölge tanımlanmıştır. *HPCX* geninin ailesel kanserlerin yaklaşık % 16'sından sorumlu olduğu düşünölmektedir [71].

Bunlar dışında beyin kanseri ile ilişkili olduğu bilinen *CAPB* geninin prostat kanseri ile ilişkili olduğuna dair çalışmalarda bulunmuştur [44].

Prostat kanseri insidansı yüksek 47 Fransız ve Alman ailenin incelenmesiyle bu ailelerin % 50'sinin *PCAP* gen bölgesinde bir mutasyon olduğu bulunmuştur [44].

Androjen metabolizmasından sorumlu pek çok gen polimorfizmi de prostat kanseri ile ilişkilidir [72]. 5-alfa redüktaz enzimi membran üzerinde bulunur ve testosteronu dihidrotestosterona geri dönüşümsüz metabolize eder. Oluşan DHT, androjen reseptörlerine bağlanarak reseptör hormon kompleksini oluşturur. Böylece prostat dokusunun kendini yenilemesi ile ilgili süreç başlar [73]. DHT seviyesinin anormal artışına neden olabilecek faktörler prostat kanserine neden olabilir. Yani androjen metabolizmasında etkili genler, prostat kanseri için aday genlerdir.

Kalıtsal prostat kanserine neden olan birden fazla genin varlığı, sporadik olgu sayısının fazlalığı, hastalığın fenotip ve ilerleyişinin aile içinde bile büyük farklılıklar göstermesi prostat kanseri ile ilişkili hassas genlerin tanımlanmasını güçleştirmektedir [69].

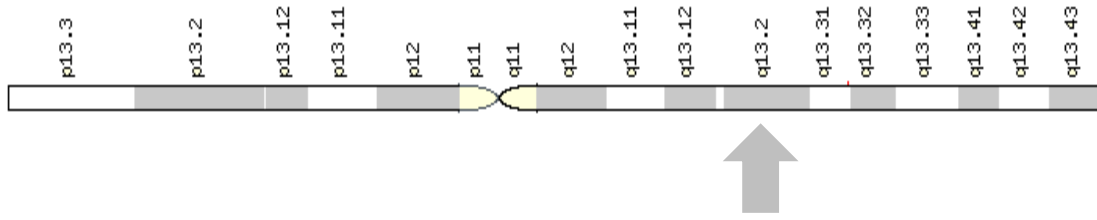
**Tablo 2.7.** Prostat kanserinde etkili olduğu düşünölen genlerden bazıları [74].

Kromozom lokasyonu	İlgili Genler	Açıklama
5q	APC, $\alpha$ -catenin	Genellikle nükseden tümörlerde
9p	MTS1	Sadece hücre hattı mutasyonları
10p	Mxil1	Erken lezyonlarda bulunur (PIN)
10q21	ANX7	Tümör supresor aktivitesi
11p(p11,2)	KAI1	Metastaz supresor aktivitesi
16q(q23-qter)	E-cadherin	Zayıf prognoz ve azalmış E-cadherin ekspresyonu
17p	P53	İleri dönem ve zayıf prognoz ile ilişkili
19q	C-CAM	BPH ve PIN'de bulunur
8q(q24)	Myc	Nükseden ve ileri dönem primer tümörlerle ilişkili
18q	Bcl-2	Nükseden tümörlerde bulunur
X(p11-q13)	AR	Nükseden tümörlerde bulunur
Birkaç lokusta	Ras Gen ailesi	Batı ölkelerinde görülmez

### 2.3. Apolipoprotein-E Geni ve Proteini (APOE)

İnsan *APOE geni* 19. kromozomun uzun kolunda (19q13.2) bulunmaktadır [14]. Yaklaşık olarak 3.7 kb uzunluğundadır, 4 ekzon 3 intron içerir. Dördüncü ekzondaki 112. ve 158. kodonlar *APOE*'nin genotipini belirler [15].



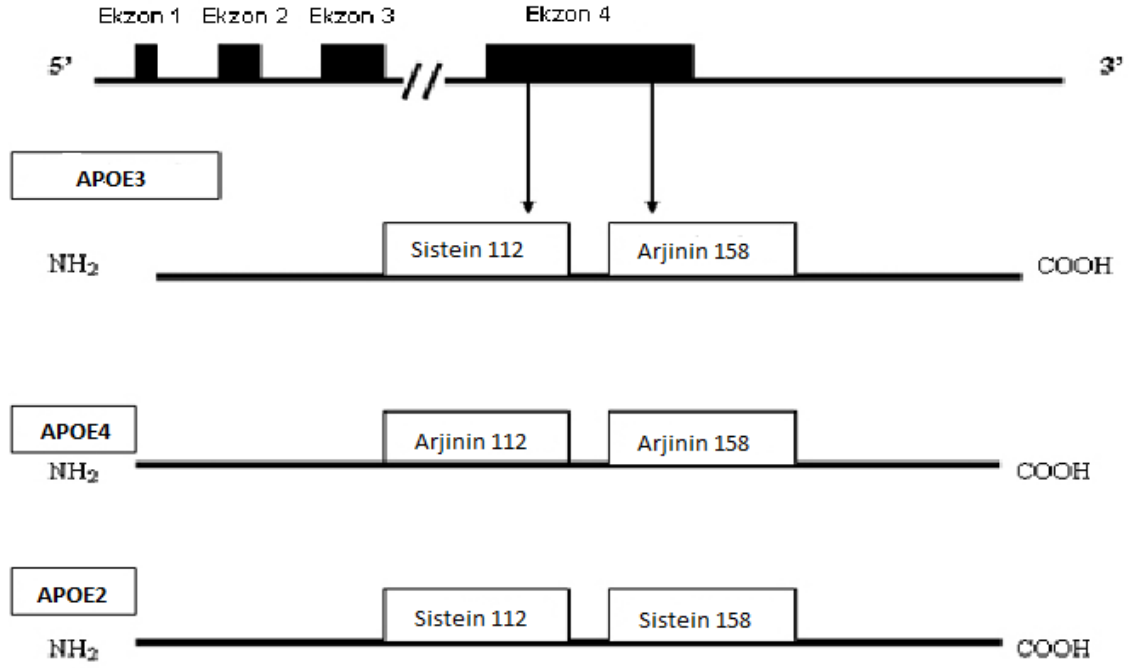


**Şekil 2.4.** *APOE* geninin kromozom 19 üzerindeki lokasyonu [75].

*APOE* transkripsiyonu ve RNA kırılması sonucunda oluşan mRNA'nın translasyona uğramasıyla 299 amino asitlik *APOE* oluşur [15].

Polimorfik bir lipit transport proteini olan *APOE*'nin üç yaygın izoformu bulunmaktadır. Bu üç kodominant allel ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , ve  $\epsilon 4$ ),  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ve  $\epsilon 4/\epsilon 4$  gibi altı farklı genotipin oluşmasına neden olur [76]. Populasyonlarda genel olarak en yaygın allel % 77.9 frekansa sahip olan  $\epsilon 3$ 'dür.  $\epsilon 3$ 'ü % 13.7 görülme frekansı ile  $\epsilon 4$  ve % 8.4 ile  $\epsilon 2$  takip etmektedir [77]. Türkiye'de ise bu oranlar yaklaşık olarak  $\epsilon 3$  için % 80.3,  $\epsilon 2$  için % 11.6 ve  $\epsilon 4$  için % 8.1 olarak belirlenmiştir [78]. Genotip sıklıkları ise  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  ve  $\epsilon 2/\epsilon 2$  şeklinde azalarak sıralanmaktadır [17]. *APOE*'nin bu izoformları dışında 60 farklı varyantı karakterize edilmiştir [79].

*APOE* genindeki izoformlar, 112. ve 158. pozisyonlardaki sistein ve arjinin rezidülerindeki değişimler sonucu oluşur [16]. *APOE3*; 112. pozisyonda sistein 158. pozisyonda ise arjinin içerirken *APOE2* hem 112. hem de 158. pozisyonda sistein içerir. *APOE4* ise 112. ve 158. pozisyonda arjinin amin asidini içermektedir [8]. Bu amino asit değişiklikleri *APOE* izoformlarının yapısını, lipit ve reseptöre bağlanma yeteneklerini etkiler [80].



**Şekil 2.5.** APOE geninin allelleri [81].

APOE proteini N-terminal ve C-terminal domeyni olmak üzere iki yapısal domeynden oluşur. Bu domeynler bağımsız katlanmalar gösterir ve farklı fonksiyonlardan sorumludur [82].

### 2.3.1. Apolipoprotein-E Proteini Fonksiyonu

Lipit ve protein bileşiminden oluşan lipoproteinler suda çözünemeyen lipit moleküllerini kan dolaşımı ile çeşitli organ ve dokulara taşırlar. Lipoproteinlerin protein kısmına apolipoprotein ya da apoprotein denir [18]. APOE, APOC ve APOB en önemli apolipoproteinlerdir [9].

APOE lipit metabolizmasında görev alan apolipoproteinlerden biridir. Kolesterolün hücre içi ve hücre dışındaki hareketini kolaylaştırır [83]. Karaciğerde sentezlenen ve trigliseridleri karaciğerden periferik dokulara taşıyan VLDL'nin, hücreler arası kolesterol dağılımında önemli rol oynayan HDL'nin ve diyet lipitlerini barsaklardan, karaciğer ve diğer dokulara taşıyan şilomikronların ana bileşenleridir [18].

**Tablo 2.8.** Lipoproteinlerin APOE bileşenleri ve bu komplekslerin görevleri [84].

<b>Lipoprotein</b>	<b>Fonksiyon</b>	<b>APOE İçeriği</b>
<b>HDL</b>	Kolesterol esterlerinin ekstrahepatik dokulardan karaciğere taşınması	Var
<b>LDL</b>	Kolesterol esterlerinin kandan ekstrahepatik hücrelere taşınması	Yok
<b>IDL</b>	Kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin taşınması	Var
<b>VLDL</b>	Endojen kaynaklı trigliseridlerin karaciğerden kana taşınması	Var
<b>Şilomikronlar</b>	Lenfatikler aracılığı ile diyet lipidin barsaklardan kana taşınması	Var

APOE lipit transportu dışında rejenerasyon ve immünolojik süreçlerde de rol oynamaktadır [85].

APOE merkezi sinir sisteminin de ana apolipoproteinlerindedir. Sinir hasarlarında ve rejenerasyonunda APOE ekspresyonunda artış gözlemlenmektedir [86].

### **2.3.2. Apolipoprotein-E Geninin Eksprese Edildiği Dokular**

*APOE* özellikle sindirim, endokrin, sinir, üreme sistemlerinde kısmen de görme ile ilişkili sistemler ve immün sistemde ifade edilir [87]. Kan plazmasında bulunan APOE'nin büyük bir kısmı karaciğerde hepatositlerde üretilir. Karaciğerden sonra en çok APOE beyinde astrosit hücreleri tarafından sentezlenir. Arterlerdeki düz kas hücrelerinde ve derideki keratinositlerde de APOE sentezi yapılmaktadır [9]. Bunun dışında dalak hücreleri, akciğerler, adrenaller, overler ve böbrekler de sentez edildiği yerler arasındadır [86].

### **2.3.3. Apolipoprotein-E İle İlişkili Hastalıklar**

Birçok hastalığın etiyolojisine ışık tutulmasında *APOE* oldukça etkilidir. *APOE* geninin farklı hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Kişinin genetik olarak köken aldığı populusyona bağlı olarak, *APOE* geni

allellerinin Alzheimer, ateroskleroz, tip III hiperlipoproteinemi, kognitif fonksiyon, nörit büyümesi gibi hastalıklarda etkili olduğu bulunmuştur.

### **2.3.3.1. Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbeta Lipoproteinemi)**

*APOE*deki değişiklikler sonucu otozomal resesif lipit bozukluğu olan Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbeta Lipoproteinemi) meydana gelmektedir [84]. Hiperlipoproteinemi hastalarının çoğunda  $\epsilon 2$  allelinin homozigot olarak bulunduğu belirtilmiştir [84]. Bu hastalık erkeklerde üçüncü dekattan sonra, kadınlarda ise menapoz sonrasında görülmektedir [88].

### **2.3.3.2. Alzheimer Hastalığı**

Demansın (bunama) en sık görülen şekli olan yavaş ve progresif seyirli, dejeneratif bir hastalık olan AH'ı dünyada 24 milyondan fazla insanı etkilemektedir [89]. 65-85 yaşları arasında prevalansı artmaktadır. AH hafıza kaybı, bilişsel disfonksiyon ve başka nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösteren, kalıtsal veya sporadik olabilen ve genellikle duruma göre erken başlangıçlı (65 yaş öncesi) veya geç başlangıçlı (65 yaş sonrası) olarak sınıflandırılan bir hastalıktır. AH'da etkilenmiş kişilerin beyinlerinde nöronal hücre kaybı, senil plaklarda amiloid beta birikimi ve nörofibriler yumak oluşumu gözlenir [90].

*APOE*  $\epsilon 4$  alleli geç başlangıçlı AH'nın ve sporadik formlarında önemli bir genetik risk faktörüdür [90]. Geç başlangıçlı AH'da *APOE*  $\epsilon 4$  allel sayısındaki artış ile birlikte AH riski % 20'den % 90'lara çıkmakta ve hastalığın ortalama başlangıç yaşı 84'den 68'e inmektedir. Böylece *APOE*  $\epsilon 4$  gen dozu geç başlangıçlı AH'da major risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta ve aslında *APOE*  $\epsilon 4$  alleli açısından homozigotluk 80 yaşında AH'na yakalanmak için yeterli olarak görülmektedir. AH'na ek olarak demans riski de  $\epsilon 4$  allel varlığında artış göstermektedir [91].

### **2.3.3.3. Çarpma ve Beyin Yaralanması Sonrası İyileşme ve Enflamasyon**

Beyin hasarlarının iyileşmesinin kompleks multifaktöryel ve poligenik etkilerle oluştuğu ve bir dizi gen etkileşimine bağlı olarak sonuçlandığı düşünülmektedir. Nörotravma ve nörodejeneratif hastalıklarda bazı yatkınlık genleri tespit edilmiş olup, bunlar arasında *APOE* de bulunmaktadır [92,93]. *APOE* yaralanmadan sonra nöronal büyümede kolesterolün yeniden dağılımı ve mobilizasyonunda görevlidir [9]. Aynı zamanda *APOE* nöron rejenerasyonu, immünoregülasyon ve birçok lipolitik enzimin aktivasyonunda görev almaktadır [94,95]. *APOE* proteinin glial

aktivasyonu ve santral sinir sisteminin enflamatuar cevabını azalttığı tespit edilmiştir. *APOE*  $\epsilon$ 4 izoformunun enflamatuar sitokinleri azaltmada daha az etkili olduğu bulunmuştur [96].

#### **2.3.3.4. Parkinson Hastalığı**

*APOE*  $\epsilon$ 4 allelinin AH ile ilişkisi *APOE* polimorfizmlerinin Parkinson hastalığında da rol oynayabileceğini düşündürmüştür. AH'da  $\epsilon$ 4 allelinin insidansı artırdığı ve  $\epsilon$ 2 allelinin de koruyucu rol üstlendiği bilinmektedir, Parkinson hastalığında  $\epsilon$ 2 allelinin sporadik Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [97]. Bu konuda yapılan çalışmalarda henüz fikir birliği sağlanamamıştır.

#### **2.3.3.5. Kardiyovasküler Hastalıklar**

*APOE*'nin lipit seviyeleri üzerine ilişkisi çoğunlukla koroner arter hastalığı (KAH) riski üzerinde etkilidir. *APOE*  $\epsilon$ 4 varyantına sahip bireylerde KAH riski daha yüksektir [98].

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve özellikle aterosklerotik bozukluklar dünya çapında ölüme yol açan temel sebeplerdendir. Dünya çapında ölümlerinin % 29'unun KVH'lardan kaynaklandığı ve bu sayının gelişmiş ülkelerdeki yaşlı popülasyonun artışı ile birlikte daha da artacağı tahmin edilmektedir. Günümüzde ateroskleroz gelişiminde en etkili faktörün *APOE* olduğu ortaya konulmuştur [99,100]. Yani kardiyovasküler yaşlanmada *APOE* oldukça önemlidir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi KVH patogeneğinde önemli olan risk faktörlerindedir. Hipertrigliseridemi hastalarında  $\epsilon$ 2 allelinin daha anlamlı olduğu ve  $\epsilon$ 4 allelinin de hiperkolesterolemi hastalarında daha sık bulunduğu gözlemlenmiştir. *APOE* polimorfizmlerinin serum lipit seviyelerine ve koroner hastalık akibetine etkileri onlarca çalışma tarafından kabul edilmiştir. Bennet ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmaları, kapsadığı 121 çalışma ile *APOE* genotipinin KVH riski ile ilgili olduğunu kesin olarak kanıtlamıştır [98, 99,17].

#### **2.3.4. Apolipoprotein-E Polimorfizmlerinin Prostat Kanseri ile ilişkisi**

*APOE* gen polimorfizmlerinin yaşlanmada ve yaşa bağlı hastalıkların oluşmasında önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir [95,101]. Tıpkı AH gibi prostat kanseri de 60 yaşından önce görülme insidansı düşük bir hastalıktır [13]. Bu nedenle AH'daki

etkinliği kesinleşmiş olan *APOE* geninin prostat kanseri patolojisinde de etkili olabileceği düşünölmektedir.

*APOE* geninin prostat kanserinde etkili olabileceğini düşöndüren diğer bir etken ise *APOE* allellerinin kansere karşı koruyucu olan antioksidan aktivitesidir.  $\epsilon 2$  alleli en koruyucu allelken,  $\epsilon 4$  alleli en az koruyucu etkiye sahip olan alleldir [102].

*APOE* polimorfizmlerinin, prostat kanseri üzerindeki etkisinin büyük bir kısmını da lipit metabolizması üzerinden gerçekleştirdiği düşünölmektedir. Yapılan birçok çalışmada kanserden kaynaklanan ölümler için yüksek plazma kolesterol konsantrasyonu risk faktörü olarak belirtilmiştir. Kanser ve düşük kan kolesterolü arasındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat vücudun çeşitli hücrelerine lipit ve kolesterol transportunda görev alan *APOE* geninin bu mekanizmada etkili olabileceği düşünölmektedir [103]. Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin *APOE* genotipleri ile lineer ilişkisi en azdan fazlaya doğru  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$  şeklindedir [99].  $\epsilon 2$  allel taşıyıcıları diyet lipitlerinin kandan uzaklaştırılmasında  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  taşıyıcılarına kıyasla daha etkindir [98].

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Araştırmaya dâhil edilen hasta grubu kanları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı Kliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvuran prostat kanseri tanısı konulmuş, aralarında akrabalık bağı bulunmayan 163 hasta bireyden, kontrol grubu kanları ise aynı polikliniğe başvuran; ancak prostat kanseri tanısı konulmamış 101 BPH hastasından gönüllülük esasına bağlı kalınarak etik kurallar çerçevesinde toplanmıştır.

**Tablo 3.1.** Kontrol ve hasta gruplarının özellikleri

	<b>Kontrol Grubu (n=101)</b>	<b>Hasta Grubu (n= 163)</b>
<b>Yaş (Ortalama)</b>	61.68	65.09
<b>Ailede Prostat Kanseri Öyküsü</b>	0	5

Hasta ve kontrol gruplarına ait kan örnekleri DNA izolasyonu gerçekleştirilmek üzere etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde +4 °C'de saklanmıştır.

#### 3.2. Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Genomik DNA'nın elde edilmesi hücre zarının eritilmesi, proteinlerin parçalanması, proteinlerin ortamdan uzaklaştırılması ve DNA'nın çöktürülerek saflaştırılması gibi başlıca adımlardan oluşmaktadır [104].

Bu çalışmada DNA izolasyonu için fenol ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Fenol ekstraksiyonu DNA ve RNA örneklerinin izolasyonunda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir [105]. Bu yöntemin amacı, izolasyonla beraber gelebilecek protein kontaminasyonundan kurtulmaktır. Yöntemin temeli iki farklı karışmaz sıvı içinde, moleküllerin çözünürlük farkı temeline dayanarak ayrıştırılmasıdır [106].

Kandan genomik DNA izolasyonu için, Yen ve arkadaşları [107] tarafından geliştirilen fenol-kloroform yönteminin modifiye edilmiş şekli kullanılmıştır. Yöntem aşağıdaki basamakları içermektedir.

1. 1.5 ml'lik steril ependorf tüpüne EDTA'lı tüplerde bulunan yaklaşık 5 ml kan örneğinden 250 µl alınmıştır.
2. Tüpler içerisindeki 250 µl kan örnekleri 1XTE (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH=7.4) tamponu ilave edilerek 1.5 ml'ye tamamlanmıştır. TE tamponu ile mekanik yıkama sağlanmıştır. Bu işlem ile ortamdaki +2 değerlikli iyonlar tutularak, DNA'yı yıkabilecek enzimlerin çalışması engellenmiştir.
3. Örnekler iyice karıştırılarak 13.000 rpm'de 2 dakika santrifüje edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırarak akyuvar tabakasını içeren pelet tüp içerisinde bırakılmıştır. Bu işlem 2 veya 3 kez tekrarlanmıştır.
4. Son yıkama basamağından sonra peletin üzerine 90 µl 1M sodyum klorür (NaCl), 80 µl % 10'luk sodyum dodesilsülfat (SDS) ve 10 µl 10 mg/ml proteinaz K ilave edilmiş son hacim 1XTE ile 500 µl'ye tamamlanmıştır. NaCl ortamda bulunan tek değerlikli iyonları uzaklaştırmış ve yarattığı ozmotik şok ile hücrelerin parçalanması sağlanmıştır. SDS ise hücre membran lipitlerini yıkarak hücre zarının parçalanması sağlanmıştır.
5. Örnekler 37 °C'de gece boyu inkübasyona bırakılmıştır.
6. İnkübasyon sonrası tüplere 250 µl fenol ve 250 µl kloroform eklenmiştir. Böylece proteinlerin çökerek DNA'dan uzaklaşması sağlanmıştır.
7. Tüpler iyice karıştırılarak 2500 rpm'de 4 dakika santrifüje edilmiştir. Bu işlem ile inkübasyon sonucu oluşan hücre artıklarının çökerek DNA'dan uzaklaşması sağlanmıştır.
8. Santrifüj sonrası süpernatantlar temiz tüplere aktarılmış ve saf alkol ile 1,5 ml'ye tamamlanmıştır. Tüpler hafifçe alt-üst edilerek DNA'nın görünür hale gelmesi sağlanmıştır. Presipitasyonun fazlalaşması için tüpler -20°C'de 10 dakika bekletilmiştir.
9. Örnekler 13.000 rpm'de 2 dakika santrifüje edilerek, saf alkol uzaklaştırılmış; pelet üzerine % 70'lik etanol ilave edilerek 1,5 ml'ye tamamlanmıştır.
10. Örnekler 13.000 rpm'de 2 dakika santrifüje edilmiştir. % 70'lik alkol ile yıkama tamamlandıktan sonra alkolün tamamen uçması için tüpler oda sıcaklığında bir



süre bekletilmiştir. % 70'lik alkol  $\text{Na}^+$  gibi tek değerlikli iyonların ve tuzların çözünerek ortamdaki uzaklaşmasını sağlamıştır.

11. Elde edilen pelet, çözünme oranına bağlı olarak 50-150  $\mu\text{l}$  steril distile su içerisinde çözülmüştür.

12. İzole edilen genomik DNA'lar  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  'de saklanmıştır.

### **3.3. İzole Edilen Genomik DNA'ların Agaroz Jel Elektrofrezisi İle Kontrolü**

Elektrofrezisi temelde proteinlerin, amino asitlerin, nükleotid ve nükleik asitlerin uygun pH'daki bir tampon ve elektrik akımı etkisiyle, elektrik yüklerine, moleküler büyüklüklerine ve şekillerine göre ayrıştırılmasıdır [108].

Çalışmamızda kandan elde edilen DNA örnekleri agaroz jel elektrofrezisi yöntemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Agaroz deniz yosunlarından elde edilen dallanmamış zincirli bir polimerdir. 200-50.000 baz çifti boyutları arasındaki DNA parçacıklarının ayrımını sağlamakta kullanılmaktadır.

Agaroz jeldeki örnekler yatay pozisyonda, sabit güç ve yöndeki elektriksel alanda yürütülmektedir. Örnekler, jel içinde oluşturulan kuyucuklar içerisine uygulanır. Daha sonra jel, içine elektrotlar yerleştirilmiş ayırıcı tampon tankına yerleştirilir. Elektrotlar arasında akım oluşturan bir voltaj uygulanır. DNA negatif yüklü fosfat omurgasından ötürü pozitif yüklü anoda doğru hareket eder [109].

Hasta ve kontrol gruplarının kanlarından izole edilen genomik DNA örnekleri % 1'lik agaroz jelde kontrol edilmiştir. Agaroz 0.5X TBE tamponu (Tris-Borat-EDTA) içerisinde kaynatılarak çözülmüştür. Gerçekleştirilen soğutma işleminin ardından DNA'da bazlarının arasına interkalasyon yapabilen floresan özellikteki 18  $\mu\text{l}$  etidyum bromür (EtBr) eklenerek, elde edilen karışım, taramaları yerleştirilerek hazırlanan yatay elektrofrezisi tablasına dökülmüştür. Jel polimerizasyonunun gerçekleşmesinin ardından taramaları çıkartılan jel tablası içinde 0.5X TBE yürütme tamponu bulunan elektrofrezisi tankına yerleştirilmiştir. 2  $\mu\text{l}$  DNA örneği, 2  $\mu\text{l}$  6X yükleme çözeltisi ile karıştırılarak, hazırlanan jelle yüklenmiş ve 80 volt (V) sabit voltaj verilerek 30 dakika süreyle yürütülmüştür. Daha sonra 300 nm dalga boyundaki transminatörde DNA'lar incelenmiştir.

### **5X TBE tamponu (pH= 8.3,1L) Hazırlanması**

54 g Tris-Baz

27.5 g Borik asit

20 ml 0.5 M EDTA

### **6X Yükleme Tamponu İçeriği**

% 40 (w/v) sükröz çözeltisi

% 0.25 brom fenol mavisi

% 60 10X TBE tamponu

### **3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)**

Polimeraz zincir reaksiyonu, herhangi bir organizmaya ait dizisi bilinen ya da bilinmeyen spesifik bir DNA bölgesini enzimatik olarak in vitro ortamda çoğaltmak için uygulanan tepkimelere verilen isimdir [110,111]. 1985 yılında K.Mullis ve arkadaşları tarafından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'nin keşfedilmesiyle moleküler biyoloji ve moleküler tıp alanlarında büyük bir ilerleme olmuştur. PZR ile insan genomik DNA'sı gibi kompleks DNA kalıplarından özgül DNA parçalarının sentezinin birkaç saat içinde gerçekleştirilebilir hale gelmesi, bu teknolojinin yaygınlaşmasında başlıca neden olmuştur.

PZR'nin başlıca kullanım alanları; mikrobiyolojik çalışmalar, adli tıp ve genetik bozuklukların belirlenmesi olarak tanımlanabilir [112].

PZR tekniği DNA zincirinin açılması (denatürasyon), primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması (annealing) ve primer uzaması (extension) olmak üzere temelde üç aşamadan oluşmaktadır [113]. PZR sonucunda elde edilen ürün, çoğaltılması hedeflenen DNA parçası ile iki primerin toplam uzunluğu kadardır. Üç basamaktan oluşan işlem, bir PZR döngüsünü temsil eder. Bu işlem, genel olarak 25 ile 40 defa tekrar edilerek başlangıçtaki DNA dizisinden milyonlarca yeni DNA parçacığı çoğaltılır [114].

Magnezyum konsantrasyonu, enzim konsantrasyonu, deoksinükleozid trifosfat (dNTP) konsantrasyonu, tampon ve primerler PZR'nin çalışma şartlarını etkileyen faktörlerdir [115].

### 3.5. APOE Geninin Allelleri İçin Kullanılan PZR Primerleri

APOE geninin allelleri hedef bölgelere özgül primerler kullanılarak çoğaltılmıştır. Seçilen primerler 112. ve 158. pozisyondaki amino asit dizilerini içine alacak şekilde dizayn edilmiştir.

5'- GAA CAA CTG ACC CCG GTG GCG -3' (ileri) (F)

5'- GGA TGG CGC TGA GGC CGC GCT C -3' (geri) (R)

Reaksiyon sonucunda 295 bç uzunluğunda PZR ürünü elde edilmiştir.

### 3.6. APOE Geni Allellerinin Çoğaltılması İçin Kullanılan PZR Karışımı

APOE geni allelleri için uygulanan PZR karışımı, son hacim 25 µl olacak şekilde hazırlanmıştır.

**Tablo 3.2.** APOE geni çoğaltımını gerçekleştirmek üzere belirlenen reaksiyon bileşen miktarları

Reaksiyon Bileşenleri	Reaksiyon Hacmi
Kalıp DNA	2 µl
10X PZR Tamponu	2.5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	1.5 µl
2,5 mM dNTP karışımı	1.0 µl
İleri primer (F) (10 pmol / µl)	1.0 µl
Geri primer (R) (10 pmol / µl)	1.0 µl
DMSO	2.5 µl
Taq DNA polimeraz (5U/ µl)	0.2 µl
Steril distile H <sub>2</sub> O	13.5 µl
<b>Toplam Hacim</b>	<b>25 µl</b>

### 3.7. APOE Geni Alleleri İçin Uygulanan PZR Programı

PZR aşağıda belirtilen koşulda yapılmıştır.

94 °C 4'	1 döngü
94°C 45 "	32 döngü
62 °C 45"	
72 °C 45"	
72 °C 5'	1 döngü

### 3.8. APOE Geni Alleleri PZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi İle Kontrolü

Reaksiyonlar sonucunda elde edilen PZR ürünleri % 1'lik agaroz jelde kontrol edilmiştir. 8 µl PZR ürünü 2 µl yükleme boyası ile karıştırılarak hazırlanan örnekler, EtBr içeren jele yüklenmiş, 85 volt sabit voltaj verilerek 30 dakika yürütülmüştür. Jel, 300 nm dalga boyundaki UV translüminatörde incelenmiştir.

### 3.9. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Çift iplikli DNA molekülünü belirli nükleotid sıralarından kesen bakteriyel kökenli restriksiyon enzimlerinin keşfedilmesi ile moleküler biyoloji alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. RFLP tekniği DNA düzeyinde polimorfizmi görmek amacıyla günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bakteriler, bakteriyofajlara karşı savunma mekanizması olarak çeşitli restriksiyon enzimleri oluşturmaktadırlar. Bu enzimler DNA molekülünü özgün tanıma dizilerinden kesebilen enzimlerdir [116].

Restriksiyon enzimlerinin kesim sonucunda oluşturduğu parçalara restriksiyon parçaları denmektedir. Bunların büyüklüğü kullanılan restriksiyon enzimlerine bağlı olarak değişim göstermektedir. DNA molekülü farklı kesim bölgelerine sahip olabilmektedir. DNA parçalarında görülen bu polimorfizmin nedeni nokta mutasyonu olabileceği gibi, inversiyon, delesyon, translokasyondan kaynaklanan büyük mutasyonlar da olabilmektedir. RFLP; hızlı, ucuz ve uygulanması nispeten kolay olan bir yöntemdir. Ancak birçok fragmentin oluşması ve bunların jelde yakın bir şekilde dizilmesiyle bu bant profillerini ayırmak güçleşmektedir. Bu nedenle

tutarlı sonuçların oluşması için birden fazla restriksiyon enziminin kullanımı gerekebilmektedir [117,118]. Bu çalışmada *APOE* geninin bireylerdeki allellerini RFLP yöntemi ile saptayabilmek için *HhaI* (5'...GCG↓C...3') restriksiyon enzimi kullanılmıştır.

### 3.10. RFLP Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması

*APOE* geni allellerini belirlemek üzere PZR ile çoğaltılan bölgenin RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 3.3.** RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları

Reaksiyon Bileşenleri	Reaksiyon Hacmi
PZR ürünü	15 µl
10X Tango Reaksiyon Tamponu, (1X Tango Reaksiyon Tampon İçeriği, 33 mM Tris-asetat ( pH 7.9), 10 mM Magnezyum asetat, 66 mM Potasyum asetat 0.1 mg/ml BSA)	2 µl
<i>HhaI</i> (10 U / µl)	0.5 µl
Steril distile H <sub>2</sub> O	2.5 µl
<b>Toplam hacim</b>	<b>20 µl</b>

Reaksiyon karışımı belirtilen miktarlar kullanılarak hazırlanmış 37 °C'de gece boyu inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda reaksiyon 6X durdurma tamponu (% 40 (w/v) sükröz çözeltisi, % 0.25 brom fenol mavisi, % 60 10X TBE

tampon) ile durdurulmuş, kesim sonucunda elde edilen örnekler % 10'luk PAGE'e yüklenmiş ve jel etidyum bromür boyası ile boyanmıştır. Boyanan jeller "image analyzer" ile görüntülenerek bant profilleri çıkartılmıştır.

### **3.11. Poliakrilamid Jel Elektrofrez (PAGE)**

En yaygın kullanım alanı olan elektroforez tipidir. Poliakrilamid jel sentetik bir madde olan akrilamid ve N-N' metilen bisakrilamidin kovalent olarak bağlanmasıyla oluşan polimerik bir yapıdır. Amonyumpersülfat (APS) serbest radikal oluşturarak polimerizasyonu başlatır. N, N, N', N'-tetrametiletilediamin (TEMED) ise katalizör olarak işlev görür. Polimerleşme reaksiyonunda akrilamid molekülleri yanyana bağlanarak düz zincirler oluştururlar. Bisakrilamid molekülleri ise iki akrilamid zinciri arasında çapraz bağlanmalar oluşturur. Akrilamid miktarı ve akrilamid/bisakrilamid oranı jelin ayrıştırma kapasitesini belirler [119].

Restriksiyon enzim kesim sonuçlarını belirlemek için % 10'luk PAGE kullanılmıştır. 10X TBE ve % 10 'luk jelin hazırlanması için kullanılan karışım aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır.

#### **10X TBE Tamponu (pH 8.3,1L) Hazırlanması**

60.55 g Tris-Baz ( $M_a$ : 121,14)

31 g Borik asit ( $M_a$ : 61,83)

3.725 g EDTA ( $M_a$ : 372,24)

#### **% 10'luk Poliakrilamid Jelin Hazırlanması İçin Kullanılan Karışım (50 mL)**

Akrilamid ( $M_a$ : 71.08) 4.8 gr

Bisakrilamid ( $M_a$ : 154.17) 0.25 gr

10X TBE 5 ml

APS 0.03 gr

TEMED 22.5  $\mu$ l

} Stok solüsyon olarak  
hazırlanmıştır.

Elektroforez sisteminin camları jel yüzeyinin pürüzsüz olabilmesi için yıkandıktan sonra % 70 'lik etanol ile silinerek iyice temizlenmiştir. Cam tabakaların iki yanına jelin arzu edilen kalınlığı ölçüsünde birer "spacer" yerleştirilmiştir.

Akrilamid (4.8 gr) ve bisakrilamid (0.25 gr) tartıldıktan sonra 5 ml 10X TBE içerisinde çözülmüş ardından son hacim su ile 50 ml'ye tamamlanmıştır. Karışım süzölmüş ve oksijen polimerizasyonu engelleyici olarak davrandığı için havası alınmıştır. APS, dH<sub>2</sub>O ile 300 µl ye tamamlanmış, TEMED ile birlikte 50 ml'lik akrilamid: bisakrilamid stoğuna eklendikten sonra karışım hızlı bir şekilde iki cam (jel kaseti) arasına dökölmüştür. Jelin polimerleşmesi tamamlandıktan sonra örnekler jele yüklenmiş ve 230 V'ta 4 saat 1X TBE (10X TBE stoğundan 1:10 seyreltilerek hazırlanmıştır) tamponu kullanılarak yürütölmüştür. Yürüme tamamlandıktan sonra jel iki cam arasından çıkarılarak DNA'da bazların arasına interkalasyon yapabilen floresan özellikteki etidyum bromür (EtBr) çözeltisi ile boyanmış, boyası alındıktan sonra jel görüntöleme sisteminde, oluşun bant profilleri görüntölenmiştir.

### **3.12. Verilerin İstatiksel Analizi**

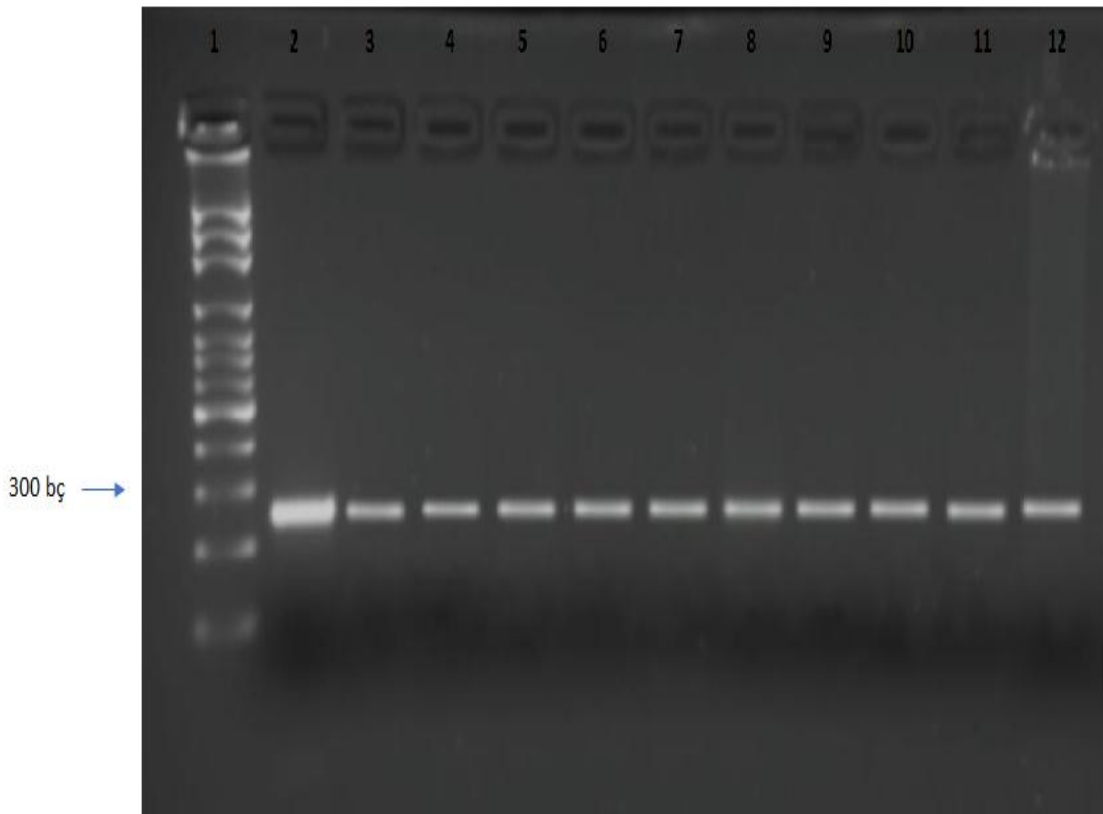
Verilerin istatistiksel açıdan değeriendirilmesi, SPSS V21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kontrol ve hasta gruplarında *APOE* ε2, ε3 ve ε4 polimorfizmlerinin genotip ve allel frekanslarının yaş ortalaması ile ilişkisi ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında incelenen prostat kanseri tanısı almış hasta bireyler ile prostat kanseri öyküsü bulunmayan BPH'lı bireylerde *APOE*  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  polimorfizmleri genotiplemesi yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak genotip ve allel frekansları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### 4.1. *APOE* Geni PZR Ürünlerinin Jelde Görüntülenmesi

*APOE* geninin allelleri 295 bç'lik bir DNA bölgesi seçilerek PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. Kontrol amaçlı olarak 100 bç'lik marker kullanılmıştır. PCR ürünleri % 1.5'lik agaroz jelde görüntülenmiştir.



**Şekil 4.1.** *APOE* geni allellerinin PZR ürünlerinin jelde görüntülenmesi



1- Marker

2- 2 ile 12 numaralı kuyucuklarda 295 bç PZR örneği bulunmaktadır

GAACAACTGACCCCGGTGGCGGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCG  
AGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCG  
AGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCACCT  
GCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTG  
TACCAGGCCGGGGCCCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCATCC

**Şekil 4.2.** APOE geni PZR dizisi

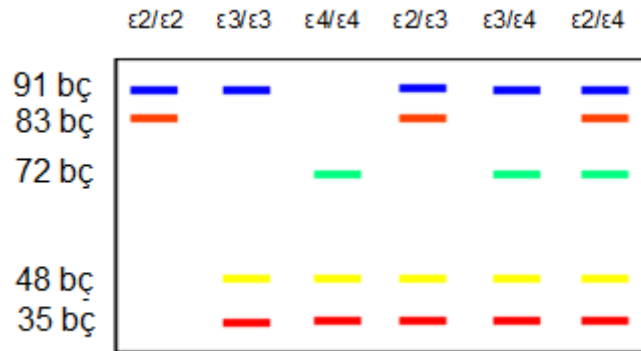
#### 4.2. APOE PZR Ürünlerinin HhaI Restriksiyon Enzimi İle Kesim Sonuçları

APOE geninin 4. ekzonunda bulunan 295 bç'lik bölge çoğaltıldıktan sonra PZR ürünleri HhaI restriksiyon enzimi ile kesilmiştir.

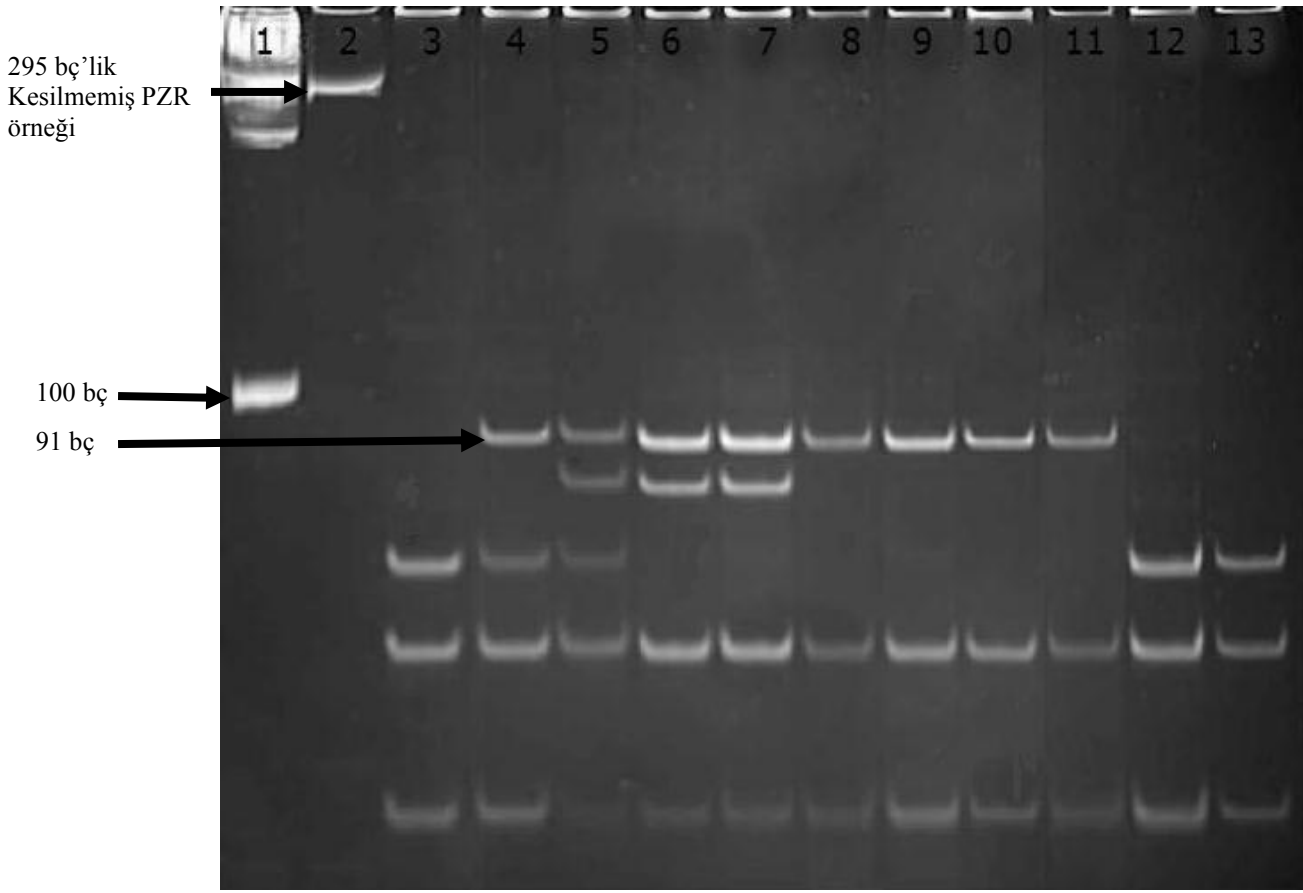


**Şekil 4.3.** HhaI enzimi tanıma dizisi

APOE geninin HhaI enzimi ile kesimi sonucunda şekil 4.4' de belirtilen uzunluklarda parçalar elde edilir.



**Şekil 4.4.** HhaI enzimi kesimi sonucunda elde edilen APOE genotiplerinin şematik görünümü



**Şekil 4.5.** Kesim sonucunda oluşan APOE genotiplerinin % 10'luk PAGE'de görüntülenmesi

1. 100 bç DNA Ladder
2. Kesilmemiş 295 bç'lik kontrol örneği
3. APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$
4. APOE  $\epsilon 3/\epsilon 4$
5. APOE  $\epsilon 2/\epsilon 4$
6. APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3$
7. APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3$
8. APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$
9. APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$
10. APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$
11. APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$
12. APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$
13. APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$

### 4.3. APOE Geni $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Frekansları

APOE geninin 112. ve 158. pozisyondaki aminoasit dizilerindeki farklılığa göre  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ve  $\epsilon 4/\epsilon 4$  olmak üzere altı farklı profil bulunmaktadır. Çalışma kapsamında APOE geninde yer aldığı belirtilen polimorfizmler, prostat kanseri tanısı almış hastalar ve prostat kanseri öyküsü bulunmayan BPH'lı bireylerde kontrol edilmiştir.

**Tablo 4.1.** APOE allellerin kontrol ve hasta gruplarındaki sayıları ve % oranları

Allel	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
$\epsilon 2$	16 (8.5) (n=188)	20 (6.33) (n=316)	0.228
$\epsilon 3$	164 (87.24)(n=188)	281(88.92)(n=316)	0.332
$\epsilon 4$	8 (4.26) (n=188)	15 (4.75) (n=316)	0.493

APOE genine ait;  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  allel frekansları  $\chi^2$  testi kullanılarak istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında prostat kanseri ve BPH'lı hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

**Tablo 4.2.** APOE genotiplerinin kontrol ve hasta gruplarındaki sayıları ve % oranları

Genotip	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
$\epsilon 2/\epsilon 3$	16 (%17.2)	19 (%12.3)	0.178
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0 (%0.0)	1 (%0.63)	0.627
$\epsilon 3/\epsilon 3$	70 (%74.47)	124 (%78.48)	0.280
$\epsilon 3/\epsilon 4$	8 (%8.51)	14 (%30.0)	0.560
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-

Genotip frekansları ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ve  $\epsilon 4/\epsilon 4$ )  $\chi^2$  testi kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiş hem prostat kanseri hem de BPH hasta grubunda genotiplerin yaşa göre değişmediği saptanmıştır. Toplumda en sık rastlanan genotipin  $\epsilon 3/\epsilon 3$  olduğu,  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ve  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotiplerine de rastlanmadığı gözlenmiştir.

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser vakaları son yüzyıl içerisinde ölüm nedenleri arasında yükselen bir sıralama ile sağlık alanında yer alan tüm birimler için aşılması gereken bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan istatistiksel araştırmalara göre 2050 yılında onyedimilyon kişi için kanser teşhis edileceği ve kansere bağlı ölümlerde mortalite oranlarının teşhis ve tedavide görülen yeniliklere rağmen anlamlı düzeyde artacağı öngörülmektedir. Bu nedenle kanserin tanımlanması, tedavisi ve izlenmesi aşamalarında malign hücrelerin genomik ve moleküler düzeyde tanımlanmaları önem taşımaktadır [20,21,22].

Prostat kanseri, prostat bezindeki hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozularak, organ hacminin malign büyümesi olarak tanımlanabilir. Erkeklerde en fazla teşhis edilen ve ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada yer alan prostat kanseri etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [120]. Ülkemizde de en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada yer alan [Tablo 2.3] bu önemli sağlık sorunu üzerine yapılan çalışmalar, daha iyi şartlarda yaşamak isteyen yaşlı popülasyonun artmasıyla birlikte artış göstermiştir [5]. *APOE*'nin kanser hücrelerinin çoğalma ve canlı kalmasında etkili olan sinyal düzenleme yollarında kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir [127]. Kolesterolün hücre içi ve hücre dışındaki hareketini kolaylaştıran *APOE*'nin prostat kanserinde de bir risk faktörü olabileceği öngörülmektedir [11,12].

Bu tez çalışması kapsamında 101 BPH'lı birey ve 163 prostat kanseri bireyin *APOE* genotiplenmesi yapılmıştır ve sonucunda *APOE* genindeki  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  polimorfizmlerinin genotip frekansları kontrol grubunda  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (% 17.2),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (% 74.47) ve  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (% 8.51), hasta grubunda  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (% 12.3),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (% 0.63),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (% 78.48) ve  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (% 30.0) olarak bulunmuştur. *APOE* genindeki  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  polimorfizmleri genotip frekansları açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir [Tablo 4.2].

Verilerimiz allel frekansı açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda  $\epsilon 2$  (% 8.5),  $\epsilon 3$  (% 87.24) ve  $\epsilon 4$  (% 4.26) olarak, hasta grubunda ise  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  allellerinin frekansı sırasıyla (% 6.33), (% 88.92) ve (% 4.75) olarak bulunmuştur [Tablo 4.1].

Wessel ve arkadaşları tarafından [121] 70 yaşın altında 230 Norveçli prostat kanseri hasta birey ile yapılan çalışmada, hasta grubunda  $\epsilon 4$  allel frekansı 0.187 ve kontrol grubu  $\epsilon 4$  allel frekansı da 0.198 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi allel frekansları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Benzer şekilde, 2000 yılında Niemi ve arkadaşları tarafından 54-61 yaş aralığında 130 prostat kanseri bireyle yapılan çalışmada da *APOE* geninin allel frekansları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [103]. BPH'lı bireylerde  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  allelleri sırasıyla 0.32, 0.838 ve 0.129 iken prostat kanserli bireylerde 0.031, 0.808 ve 0.165 ve kontrol grubunda ise 0.037, 0.76 ve 0.203 olarak bulunmuştur [100].

Norveç'de Venanzoni ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada da *APOE* geni  $\epsilon 4$  allel frekansının prostat kanseri üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir [126].

Prostat kanserinin çok sayıda karmaşık genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu faktörlerden biri de hücre içindeki kolesterol miktarıdır. Hücre içinde artan kolesterol miktarının prostat kanserine neden olduğu düşünülmektedir [123]. Hücre içindeki lipit transportundan da *APOE* sorumludur [83]. Slooter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre prostat kanserli hücreler içinde *APOE* izoformları farklı özellik göstermektedir [7]. Membranında yüksek kolesterol bulunduran prostat kanserli hücrelerde  $\epsilon 2/\epsilon 4$  profili daha sık gözlemlenirken, prostat kanseri olmayan, membranında düşük kolesterol içeren hücrelerde en az bir tane  $\epsilon 3$  alleli gözlenmiştir [7].  $\epsilon 3/\epsilon 3$  profiline sahip bireylerin kolesterolü  $\epsilon 2/\epsilon 2$  ya da  $\epsilon 4/\epsilon 4$  profiline sahip olanlara oranla 7-13 kat daha fazla stimüle ettiği gözlenmiştir [124]. *APOE* izoformlarının kolesterol akışını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir [7]. Hatta bazı çalışmalarda *APOE* izoformları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır [125].

Bizim elde ettiğimiz sonuçların aksine literatürde *APOE* geni  $\epsilon 4$  allelinin prostat kanseri riskini artırdığını,  $\epsilon 2$  allelinin ise prostat kanseri riskini azaltarak koruyucu etki gösterdiğini savunan kaynaklar da mevcuttur [122].

Lehrer ve arkadaşları, ortalama yaşları 67 olan 35 prostat kanseri bireyle yaptığı çalışmada  $\epsilon 4$  allel frekansını 0.24, kontrol grubunda ise 0.135 olarak bulmuştur. Hasta grubunda yükselen  $\epsilon 4$  allel frekansının AH'na benzer özelliklerde olduğu ve bu nedenle AH ile ilişkisi kesinleşmiş olan *APOE* geninin prostat kanserinde de etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hasta grubunda bulunan  $\epsilon 4/\epsilon 4$  genotipli iki bireyin prostat kanserine yakalanma yaşlarının 52 ve 58 olması  $\epsilon 4$  allelinin AH'da olduğu gibi hastalığın başlangıç yaşını düşürdüğü görüşünün savunulmasına neden olmuştur [122].

Prostat kanserine neden olduğu düşünülen genlerle ilgili yapılan çalışmalar, genin farklı polimorfizleri, diğer genlerle aralarındaki etkileşimler ve mutasyon sonucu hormonlarda meydana gelen konsantrasyon değişimlerinin incelenmesi şeklindedir.

Prostat kanseri gibi kompleks multifaktöriyel hastalıklarda hastalığın oluşumunda çevre ile etkileşim ve bir çok farklı gen birlikte etki gösterdiği için literatürdeki bazı çalışmaların sonuçları ile bizim elde ettiğimiz sonuçlar arasında farklılıklar bulunması olası görülmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda farklı etnik gruplar arasında da prostat kanseri insidansının farklı olduğu gözlenmiştir. Bu farklılığın nedenlerini ise temel olarak farklı yaşam tarzları ve kalıtsal faktörler oluşturmaktadır.

Tüm bu şartlar göz önünde bulundurulacak olursa, hasta sayısının artırılarak daha geniş kapsamlı bir tarama yapılması ile *APOE* geninin prostat kanseri ile olan ilişkisi daha anlamlı hale gelecektir.

## KAYNAKLAR

- [1] Kirby, R.S., McConnell, J.D., Benign Prostatic Hyperplasia, Health press, Oxford, **1999**.
- [2] Chan, D.W., Sell, S., Tumor markers, *Tietz textbook of Clinical chemistry*, Burtis, **1999**.
- [3] Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R.C., Ghafoor, A., et al., Cancer statistics, *CA Cancer Journal for Clinicians*, 55:10-30, **2005**.
- [4] Polat, K., Tüzel, E., Aktepe, F., Akdoğan, B., Güler, C., Uzun, İ., Türkiye’de otopsi serisinde latent prostat kanseri ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi sıklığının araştırılması, *Turkish Journal of Urology*, 35(2):96-100, **2009**.
- [5] Güneş, S., Bağcı, H., Sarıkaya, Ş., Prostat kanseri genetiği, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 20(3): 152-158, **2003**.
- [6] Coffey, D.S., Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens, *Urology*, 57 (suppl 4A): 31-38, **2001**.
- [7] Slooter A.J.C., Tang M.X., van Duijn C., Stern Y., Ott A., Bell K., Breteler M.M.B., Broeckhoven C.V., Tatemichi T.K., Tycko B., Hofman A., Mayeux R., Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and the risk of dementia with stroke, *JAMA*, 277:818-821, **1997**.
- [8] Finch, C.E., Stanford, C.B., Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans, *The Quarterly Review of Biology*, 79:3-50, **2004**.
- [9] Mahley, R.W., Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science*, 240:622-630, **1988**.

- [10] Papaioannou, I., Simmons, J.P., Owen, J.S., Targeted in situ gene correction of dysfunctional APOE alleles to produce atheroprotective plasma ApoE3 protein, *Cardiology Research and Practice*, 2012:148796, **2012**.
- [11] Grant, W.B., A multicountry ecological study of risk modifying factors for prostate cancer: apolipoprotein E epsilon 4 as a risk factor and cereals as a risk reduction factor, *Anticancer Research*, 30:189-200, **2010**.
- [12] Zunarelli, E., Nicoll, J.A., Migaldi, M., Trentini, G.P., Apolipoprotein E polymorphism and breast carcinoma: correlation with cell proliferation indices and clinical outcome, *Breast Cancer Research*, 63(3):193-8, **2000**.
- [13] Stephenson, J., Prostat cancer gene hunters track their quarry, *JAMA*, 276:861-863, **1996**.
- [14] Das, H.K., McPherson, J., Bruns, G.A., et al., Isolation, characterization and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene, *Journal of Biochemistry*, 25,260(10) : 6240-6247, **1985**.
- [15] Breslow, J.L., Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation, *Annual Review of Biochemistry*, 54, 699-727, **1985**.
- [16] Hallman, D.M., Boerwinkle, E., Saha, N., et al., The apolipoprotein E polymorphism : a comparison of the allele frequencies and effects in nine populations, *American Journal of Human Genetics*, 49 (2):338-349, **1991**.
- [17] Utermann, G., Apolipoprotein E polymorphism in health and disease., *American Heart Journal*, 113,433,440, **1987**.
- [18] Mahley, R.W., Rall, S.C., Apolipoprotein E : far more than a lipid transport protein, *Annual Review Genomics Human Genetics* , 1 , 507-537, **2000**.



- [19] Aslan, Ö., Vural, H., Kömürcü, Ş., ve Ark., Kemoterapi alan kanser hastalarına verilen eğitimin kemoterapi semptomlarına etkisi, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(1): 15-28, **2006**.
- [20] Yeşilbakan, Usta, Ö., Akyol, Durmaz, A., Çetinkaya, Y., ve ark. Kemoterapi tedavisi alan hastaların tedaviye bağlı yaşadıkları semptomlar ve yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesi, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 21(1): 13-31, **2005**.
- [21] Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P., Global Cancer Statistics 2002, *Cancer Journal for Clinicians* , 55, (2), 74-108, **2005**.
- [22] Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F., *Thompson&Thompson Tıbbi Genetik*, 6.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, p.11., **2005**.
- [23] <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html> (Eylül **2014**)
- [24] <http://www.turkurolojidergisi.com/sayilar/28/buyuk/392-3971.pdf> (Eylül **2014**)
- [25] <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (Eylül **2014**)
- [26] [http://globocan.iarc.fr/data/GLOBOCAN2012\\_BURDEN\\_78101734MF.png](http://globocan.iarc.fr/data/GLOBOCAN2012_BURDEN_78101734MF.png) (Haziran **2014**)
- [27] [http://tr.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein\\_E](http://tr.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E) (Haziran **2014**)
- [28] <http://www.turkpath.org.tr/upload/documents/prostat.pdf> (Temmuz **2014**)
- [29] Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., Boyle, P., Estimates of the cancer incidence mortality in Europe in 2006, *Annals of Oncology*, 18: 581-592, **2007**.
- [30] Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Volume one. 9.ed, Newyork, Mosby, 1361-412, **2004**.

- [31] Dearnaley, D.P., *Cancer of Prostate*, BMJ, 308; 780-784, **1994**.
- [32] Pentyala, S.N., Le, J., Hsieh, K., Prostate cancer: A Comprehensive Review, *Medical Oncology*, 17, 85-105, **2000**.
- [33] Quinn, M., Babb, P., Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality, Part I: International comparisons, *BJU International*, 90, 162-173, **2002**.
- [34] Zorlu, F., Eser, S.Y., Fidaner, C., İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları, *Üroonkoloji Bülteni*, 1, 2-9, **2004**.
- [35] Kvale, R., Auvinen, A., Adami, H.O., Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries, *Journal of the National Cancer Institute*, 99:1881-1887, **2007**.
- [36] Yuann, J.J.J., Caplan, D.E., Petros, J.A., ve ark., Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels, *Journal of Urology*, 147, 810-814, **1992**.
- [37] Emil, A., Tanogho, J., ve Mcaninch, J.W., Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazisi, G. Kazancı, Smith, *Genel Üroloji*, 16. baskı, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 410-418, **2004**.
- [38] Cooner, H., Masley, B.R., Rutherford, C.L., ve ark., Prostate cancer detection in a clinca urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate spesific antigen, *Journal of Urology*, 143, 1146-1154, **1990**.
- [39] Boyle, P., Severi, G., Giles, G.G., The epidemiology of prostate cancer, *Urologic Clinics of North America*, 30(2), 209-217, **2003**.
- [40] Pienta, K.J., Etiology, Epidemiology and Prevention of carcinoma of the prostate, *Campbell's Urology*, Walsh, P.C., Retic., Vaughan Jr, E.D., Wein, A.J., Seventh Edition Vol 3,2489-2496, **1998**.

- [41] Bostwick, D.G., Burke, H.B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S.M., Landolph, J., Morrison, H., Sonawane, B., Shifflett, T., Waters, D.J., Timms, B., Human prostate cancer risk factors, *Cancer*, 101, 2371-2490, **2004**.
- [42] Park, S.Y., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., ve diğerleri, Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study, *International Journal of Cancer* , 121, 1339-1345, **2007**.
- [43] Aranson, W.J., Tymchuk, C.N., Elashoff, Rmi, McBride, W.H., McLean, C., Wang, H., Heber, D., Decreased growth of human prostate LNCap tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones, *Nutrition and cancer* , 35(2):130-6, **1999**.
- [44] Reiter, R.E., ve Dekernion, J.B., Epidemiology of prostate cancer, etiology and prevention, Patrick, C., Walsh, M.D., *Campbell's Urology*, 8. baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 3003-3019, **2005**.
- [45] MacLean, C.H., Newberry, S.J., Mojico, W.A., ve diğerleri, Effects of omega-3 fatty acids oncancer risk:a systematic review, *JAMA*, 295:403-415, **2006**.
- [46] Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, ve diğerleri, Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH- AARP Diet and Health Study, *American Journal of Epidemiology*, 166,1270-1279, **2007**.
- [47] Calle, E.E., Rodrigez, C., Walker, Thurmond, K., Thun, M.J., Overwight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults, *New England Journal of Medicine* , 348:1625-1638, **2003**.
- [48] Trayhurn, P., Wood, I.S., Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *British Journal of Nutrition*, 92, 347-355, **2004**.

- [49] Chan, J.M., Giovannucci, E., Andersson, S.O., Yuen, J., Adami, H.O., ve Wolk, A., Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden), *Cancer Causes Control*, 9, 559-566, **1998**.
- [50] Thorpe, J.F., Jain, S., Marczylo, T.H., Gescher, A.J., Steward, W.P., Mellon, J.K., A review of Phase III Clinical Trials of Prostate Cancer Chemoprevention, *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 89(3), 207-211, **2007**.
- [51] Ni, J., Chen, M., Zhang, Y., Li, R., Huang, J., Yeh, S., Vitamin E succinate inhibits human prostate cancer cell growth via modulating cell cycle regulatory machinery, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 300,357-363, **2003**.
- [52] Klein, E.A., and Thompson, I.M., Update on chemoprevention of prostate cancer, *Current Opinion in Urology* , 14,143-149, **2004**.
- [53] Severi, G., Morris, H.A., Macinnis, R.J., ve diğerleri, Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of prostate cancer, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 15, 1137-1141, **2006**.
- [54] Severi, G., Morris, H.A., Macinnis, R.J., ve diğerleri, Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* , 1586-91, **2006**.
- [55] Breslow, R.A., Wideroff, L., Graubard, B.L., Erwin, D., Reichman, M.E., Ziegler, R.G., ve Ballard, Barbash R., 199, Alcohol and prostate cancer in the Nhanes I epidemiologic follow-up study, *Annals of Epidemiology*, 9, 254-261, **1999**.
- [56] Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., ve diğerleri, Carcinogenicity of alcoholic beverages, *Lancet Oncology*, 8, 292-293, **2007**.

- [57] Doll, R., The Epidemiology of Cancer, *Cancer*, 2475- 2485, **1980**.
- [58] Barry, M.J., Fleming, C., Caley, C.M., ve ark., Should medicare provide reimbursement for prostate spesific antigen testing for early detection of prostate cancer, *Urology*, 2-13, **1995**.
- [59] Aso, Y., Homma, Y., Clinical Research Criteria for Evaluating Efficacy of Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia, *British Journal of Urology* , 76, 69-73, **1995**.
- [60] <http://uroonkoloji.org/wp-content/uploads/2014/08/ProstatHastaligi1.pdf> (Haziran **2014**)
- [61] Chute, C.G., Panser, L.A., Girman, C.G., The prevalance of prostatism: A Population Based Survey of Urinary Symptoms, *Journal of Urology*, 150, 85-9, **1993**.
- [62] Walsh, P., Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor, 1429-1452, **1998**.
- [63] Kılıçarslan, H., Gökçe, G., Hocaoğlu, S., Ayan, S., Gültekin, Y., Benign prostat hiperplazisi tanısıyla izlenen 1018 hastanın retrospektif olarak incelenmesi, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(1), 47-52, **2000**.
- [64] Güvel, S., Kılınç F., Karadağ, H., Benign Prostat Hiperplazisi, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, Ocak, **2000**.
- [65] <http://www.ichprostat.com/prostat-kanserleri.asp> (Eylül **2014**)
- [66] <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/52-prostat-kanseri.html> (Haziran **2014**)
- [67] Finasteride Study Group, *Finasteride (mk9060) treatment for benign prostatic hyperplasia*, *Prostate*, **22**:p., 291-99, **1993**.
- [68] Carter, B.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., et al., Mendelian inheritance of familial prostate cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 17, 3367-3371, **1992**.

- [69] Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H., et al., Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features, *Journal of Urology* , 150, 797-802, **1993**.
- [70] Sakr, W.A., Haas, G.P., Cassm, B.F., The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of prostate in young male patient: Epidemiologic and clinical features, *Journal of Urology* ,150, 379, **1993**.
- [71] Xu, J., Zheng, S.L., Carpten, J.D., Nupponen, N.N., Robbins, C.M., Mestre, J., Moses, T.Y., Faith, D.A., Kelly, B.D., Issacs, S.D., Wiley, K.E., Ewing, C.M., Bujnovszky, P., Chang, B., Bailey, Wilson, J., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Trent, J.M., Meyers, D.A., ve Isaacs, W.B., Evaluation of linkage and selection association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic cancer, *American Journal Human Genetic*, 68, 901-911, **2001**.
- [72] Güneş, S., *Prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili olgularda androjen reseptörü ve prostata özgü antijen genleri polimorfizmleri*, Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, **2002**.
- [73] Makridakis, N.M., Reichardt, J.K.V., *Molecular epidemiology of hormone-metabolic loci in prostate cancer*, *Epidemiologic Reviews*, 23, 24-29, **2001**.
- [74] Mahley, R.V., Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science*, 240, 622-630, **1988**.
- [75] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE> (Temmuz **2014**)
- [76] Zannis, V.I., Breslow, K.L., Utermann, G., Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Havel, R.J., Goldstein, J.L., Brown, M.S., Schonfeld, G., Hazzard, W.R., Blum, C., Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes, *Journal of Lipid Research* , 23(6), 911-4, **1982**.

- [77] Farrer, L.A., et al., Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis, *Journal American Medical Association*, 278, 1349–1356, **1997**.
- [78] Duzenli, S., Pirim, I., Gepdireen, A., Deniz, O., Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population from eastern Turkey., *Journal of Neurogenetics*, 18 (1), 365-375, **2004**.
- [79] Nieminen, T., Kahönen, M., Viiri, L.E., et al., Pharmacogenetics of Apolipoprotein E gene during lipid-lowering therapy :lipid levels and prevention of coroner heart disease, *Pharmacogenomics*, 9 (10), 1475-1486, **2008**.
- [80] Freiden, C., Garai, K., Structural differences between apoE3 ve apoE4 may be useful in developing therapeutic agents for Alzheimer's disease, *Proceedings National Academy Scientific*, 109, 8913-8918, **2012**.
- [81] <http://www.trabajosdistinguidos.com/factores/expertosfactores43.php?PHPSESSID=om9eq0mk2m3dmrem74v45op0r1>(Temmuz **2014**).
- [82] Morrow, J.A., Segall, M.L., Lund-katz, S., Phillips, M.C., knapp, M., Rupp, B., weisgraber, K.H., Differences in stability among the human apolipoprotein E isoforms determined by the amino-terminal domain, *Biochemistry*, 39, 11657-11666, 2000.
- [83] Boyles, J.K., Zoellmer, C.D., Anderson, L.J., Kosik, L.M., Pitas, R.E., Weisgraber, K.H., Hui, D.Y., Mahley, R.W., Gebicke-aerter, P.J., ıgantius, M.J., et al., A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-1, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve, *Journal of Clinical Investigation* , 83:1015-1031, **1989**.
- [84] Gepdiremen D.S., Apoliporotein E ve hastalıklara yatkınlık, *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt:4, sayı:2, **2009**.

- [85] Mahley, R.W., Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science*, 240 (4852), 622-630, **1988**.
- [86] Mahley, R.W., Huang, Y., Apolipoprotein E: From Atherosclerosis to Alzheimer Disease and Beyond, *Current Opinion in Lipidology*, 10(3), 207-217, **1999**.
- [87] Bu, G., Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease : pathway, pathogenesis and therapy, *Nature Reviews, Neuroscience* Volume, 333, **2009**.
- [88] Smelt, A.H., de Beer, F., Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects, *Neurology*, 22, 62(12), 2198-202, **2004**.
- [89] Finch, C.E., Sapolsky, R.M., The evolution of Alzheimer Disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms, *Neurobiol Aging*, 20:407-428, **1999**.
- [90] Hooijmans, C.R., Kiliaan, A.J., Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology, *European Journal of Pharmacology*, 585, 176–196, **2008**.
- [91] Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., et al., Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease, *Neurology*, 43(8), 1467-1472, **1993**.
- [92] Weisgraber, K.H., Roses, A.D., Strittmatter, W.J., The role of apolipoprotein E in the nervous system, *Current Opinion in Lipidology* , 5(2), 110-6, **1994**.
- [93] Saunders, A.M., Roses, A.D., Apolipoprotein E allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease, *Stroke*, 24, 416, **1993**.
- [94] Sun, X.C., Jiang, Y., Genetic susceptibility to traumatic brain injury and apolipoprotein E gene, *Chinese Journal of Traumatology* , 11(4), 247-52, **2008**.



- [95] Siest, G., Pillot, T., Regis-Bailly, A., Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine, *Clinical Chemistry*, 41(8:Pt 1), 1068-86, **1995**.
- [96] Lynch, J.R., Wang, H., Mace, B., et al., A novel therapeutic derived from apolipoprotein E reduces brain inflammation and improves outcome after closed head injury, *Experimental Neurology*, 192, 109–16, **2005**.
- [97] Huang X, Chen PC, Poole C., APOE-[epsilon] 2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease, *Neurology*, 62, 2198-2202, **2004**.
- [98] Bennet, A.M., Di Angelantonio E., Ye Z., Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk, *JAMA*, 298(11), 1300-1311, **2007**.
- [99] de Knijff, P., van den Maagdenberg, A.M., Frants, R.R., et al., Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels, *Human Mutation*, 4(3):178-94, **1994**.
- [100] Cambien, F., Tiret, L., Genetics of Cardiovascular Diseases: From Single Mutations to the Whole Genome, *Contemporary Reviews in cardiovascular Medicine*, 116, 1714-1724, **2007**.
- [101] Davignon, J., Bouthillier, D., Nestruck, A.C., Sing, C.F., Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis: insight from a study in octogenarians, *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 99, 100-10, **1988**.
- [102] Duthie, S.J., Ma, A., Ross, M.A., and Collins, A.R., Antioxidant supplementation decrease oxidative DNA damage in human lymphocytes, *Cancer Research*, 56, 1291-1295, **1996**.
- [103] Niemi, M., Kervinen, K., Kiviniemi, H., Lukkarinen, O., Kylönen A.P., Apaja-Sarkkinen, M., Savolainen, M.J., Kairaluoma, M.I., Kesaniemi, Y.A., Apolipoprotein E phenotype, cholesterol and breast and prostate cancer, *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54, 938-939, **2000**.

- [104] Bailes, S.M., Devers, J.J., Kirby, J.D., Rhoads, D.D., An inexpensive, simple protocol for dna isolation from blood for high-throughput genotyping by polymerase chain reaction or restriction endonuclease digestion, *Poultry Scncience*, 86, 102–106, **2007**.
- [105] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, *Toxicological Profile for Chloroform*, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, **1997**.
- [106] *Stenesh J. Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, 2nd edition, New York: John Wiley & Sons, **1989**.
- [107] Yen, M.Y., Yen, T.C., Pang, C.Y., Liu, J.H., Wei, Y.H., Mitochondrial DNA mutation in Leber's hereditary optic neuropathy, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 33, 2561-2566, **1992**.
- [108] Shaw, R.C., and Prasad, R., Starch Gel Electrophoresis of Enzymes- A Compilation of Recipes, *Biochemical Genetics*, 4, 297-320, **1970**.
- [109] Lee, P.Y., Costumbrado, J., Hsu, C., Kim, Y.H., Agarose Gel Electrophoresis for the Separation of DNA Fragments, *Journal of Visualized Experiments*, (62), **2012**.
- [110] Mullis, K.B., Faloona, F.A., Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction, *Methods in Enzymology*, 155, 335-350, **1987**.
- [111] Saiki, R.K., Gelfand, D.H., Stoffel, S., Scharf, S.J., Higuchi, R., Horn, G.T., Mullis, K.B., and Erlich, H.A., Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase, *Science*, 239, 487-491, **1988**.
- [112] Ada, M., *Biyoteknoloji (Bazı Temel İlkeler)*, Kükem Derneği Bilimsel Yayınları, Ankara, **1995**
- [113] Temizkan, G., Arda, N., *Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler*, Nobel Tıp Kitabevleri, 3.Baskı,102-103, **2007**.

- [114] Hadidi, A.L., Levy, Podleskis, E.V., Polymerase chain reaction technology in plant pathology, In: *Molecular Methods in Plant Pathology*, 167-187, Eds. R. P. Singh, U. S. Singh. Boca Raton: CRS Press., **1995**.
- [115] Innis, M.A. and Gelfand, D.H., Optimization of PCRs In Innis, M.A, Gelfand, D.H., Sninsky, J.J..and White T.J (eds.), PCR protocols A guide to methods and applications. Academic Press. 3-12 pp., **1990**.
- [116] Griffiths, A.J.F., Miller, J.H., Suzuki, D.T., Lewontin, R.C. and Gelbart, W.M., *An introduction to genetic analysis*, 6th Ed., W.H. Freeman and Company, 916, New York, **1996**.
- [117] Grimont, F. and Grimont, P.A.D., *DNA fingerprinting, Nucleic Acid Techniques in Bacterial Systematics*, pp. 249-280, Stackebrandt, E. and Goodfellow, M., John Wiley and Sons, Chichester, **1991**.
- [118] Giovanetti, L. and Ventura, S., Application of total DNA restriction pattern analyses to identification and differentiation of bacterial strains, *Methods in Molecular Biology*, Vol 46: Diagnostics Bacteriology Protocols, pp. 165-179, Howard, J. and Whitcombe, D.M., Humana Press, Totowa, New Jersey, **1995**.
- [119] Stellwagen, C.N., Electrophoresis of DNA in agarose gels, polyacrylamide gels and in free solution, *Electrophoresis*, 30 (1), 188-195, **2009**.
- [120] Sezer, K., *Prostat ve Hastalıkları*, Hacettepe Yayınları, Ankara, 11-97, **1991**.
- [121] Wessel N., Liestol K., Maehlen J., Brorson S.H., The apolipoprotein E ε4 allele is no risk factor for prostate cancer in the Norwegian population, *British Journal of Cancer*, 85(9), 1418, **2001**.
- [122] Lehrer, S., Possible relationship of the apolipoprotein E (ApoE) epsilon a allele to prostate cancer, *British Journal of Cancer*, 78, 1398, **1998**.

- [123] Mostaghel E.A., Solomon K.R., Pelton K., freeman M.R., Montgomery R.B., Impact of circulatin cholesterol levels on growth and intratumoral androgen concentration of prostate tumors, *PlosOne*, 7,0030062, **2012**.
- [124] Krimbou L., Denis M., Haidar B., Carrier M., Genest J., Jr Molecular interactions between apoE and ABCA1: impact on apoE lipidation, *The Journal of Lipid Research*, 45(5):839-48, **2004**.
- [125] SmithJ.D., Miyata M., Ginsberg M., Grigaux C., Shmookler E., Plump A.S., Cyclic AMP induces apolipoprotein E binding activity and promotes cholesterol efflux from a macrophage cell line to apolipoprotein acceptors., *The Journal of Biological Chemistry*, 271, 30647-30655, **1996**.
- [126] Venanzoni M.C., Giunta S., Muraro G.B., Storari L., Crescini C., Mazzucchelli R., Montironi R., ve Seth A., Apolipoprotein E expression in localized prostate cancers, *International Journal of Oncology*, 22,779-786, **2003**.
- [127] Chen Y.C., Pohl G., Wang T.L., Morin P.J., Risberg B., Kristensen G.B., Yu A., Davidson B., Shih I.eM., *Cancer Research*, 65: (1), January, **2005**.

EKLER  
EK-1  
ETİK KURUL BELGESİ



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -177

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 04.02.2015 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2015/03  
**Proje No** : GO 15/33 (Değerlendirme Tarihi: 21.01.2015)  
**Karar No** : GO 15/33 - 03

Üniversitemiz Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Prof.Dr.Hatice MERGEN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Arş.Gör.Burhan ÖZDEMİR ve Bilim Uzm. Öğr. Gamze KAMIŞLI ile birlikte çalışacakları GO 15/33 kayıt numaralı ve "Apolipoprotein E Gen Polimorfizmlerinin Prostat Kanseri ile İlişkisinin Araştırılması" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)       | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)         |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)      | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)      |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)       | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)      |
| İZİNLİ                                    | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)     |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)     | İZİNLİ                                   |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)        | 13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)             |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)   | İZİNLİ                                   |
| İZİNLİ                                    | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)             | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye)              |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |  |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

## ÖZGEÇMİŞ

### Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı: GAMZE KAMIŞLI

Doğum Yeri : ANKARA

Medeni Hali: BEKAR

E-posta: [gamzekamisli@gmail.com](mailto:gamzekamisli@gmail.com)

Adresi: Natoyolu caddesi 804. Sok. No: 2/26 Mamak / ANKARA

### Eğitim

Lise: Bahçelievler Deneme Anadolu Lisesi

Lisans: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

### Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce- Upper- Intermediate (orta üstü)

### İş Deneyimi

Türkiye Çalışma ve İş Kurumu Meslek Danışmanı (2013-...)

### Deneyim Alanları

Moleküler Genetik

**Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi (-)**

**Tezden Üretilmiş Yayınlar (-)**

**Tezden Üretilmiş Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar (-)**

