

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNİN XPD KODON312 GENİNDEKİ POLİMORFİZM İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HİLAL YILDIZ**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. SEVİLHAN ARTAN**

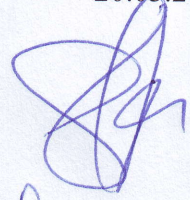
**MART 2012**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

**Hilal YILDIZ'** ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı **“Prostat Kanserinin XPD Kodon312 Genindeki Polimorfizm İle İlişkisinin Araştırılması”** başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek **“KABUL”** edilmiştir.

20.03.2012

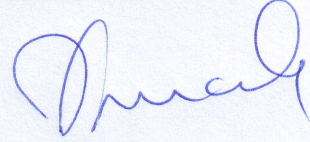
Üye: Prof.Dr. Sevilhan ARTAN (Danışman)



Üye: Yrd.Doç.Dr. Muhsin ÖZDEMİR



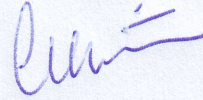
Üye: Yrd.Doç.Dr. Beyhan DURAK ARAS



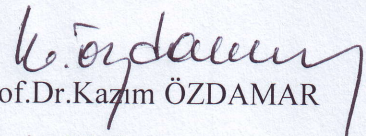
Üye: Yrd.Doç.Dr. Oğuz ÇİLİNGİR



Üye: Yrd.Doç.Dr. Cengiz ÜSTÜNER



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ~~23.03.2012~~ tarih ve ~~908.1.4.242~~ sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof.Dr.Kazım ÖZDAMAR  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

**Giriş:** Prostat kanseri (PK), prostatın içindeki malin tümörün oluşturduğu bir hastalıktır. Genomun bütünlüğü DNA tamir mekanizması ile korunur. DNA tamir genlerinde oluşan polimorfizmler DNA tamir mekanizmasını bozarak hematolojik malignitelerde risk faktörü oluşturmaktadır. Xeroderma pigmentosum Complementation group D (XPD) geni nükleotid kesip-çıkarma tamir (NER) mekanizmasında görev alır. XPD geni kodon 312 polimorfik bölgesindeki polimorfizm DNA tamir kapasitesini etkiler.

**Amaç:** Bu çalışmada, Türk populasyonunda XPD kodon 312 geni polimorfizmi ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Prostat kanserli 100 hasta ve 150 kontrol DNA'sının XPD kodon 312 lokusu PCR ile çoğaltılmıştır. Elde edilen PCR ürünleri ARMS yöntemi ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Yapılan çalışma sonucunda, XPD kodon 312 genotip frekansları hastalarda %52 GG, %32 GA, %16 AA; kontrollerde %64 GG, %24 GA, %12 AA olarak saptanmıştır. G allel frekansı hastalarda %70, kontrollerde ise %76 olarak bulunmuştur. A allel frekansı hastalarda %30, kontrollerde %24 olarak saptanmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Türk populasyonunda XPD kodon 312 genotip dağılımlarının prostat kanserli hastalar ve kontrollerde istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediği ( $P>0.05$ ) saptanmıştır. Elde edilen veriler XPD kodon 312 polimorfizminin prostat kanseri tanısında genetik markır olarak kullanılmaya uygun olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, XPD kodon 312, Polimorfizm

## ABSTRACT

**Background:** Prostate cancer (PC), malignant tumor of the prostate is a disease created. Completeness of genome is protected by repair mechanism of DNA. The polymorphism which comprise of DNA repair genes constitute of risk factor in hematologic malignity while ruining the DNA repair mechanism. Xeroderma pigmentosum Complementetion group D (XPD) gene take charge in nucleotide excision repair mechanism(NER). XPD gene effects polymorphism DNA repair capacity that takes part in codon 312 polymorphic area.

**Aim:** In this study, the relationship between XPD codon 312 gene polymorphism in Turkish population and prostate cancer is purposed.

**Methods:** 100 patient with prostate cancer and 150 control DNA's XPD codon 312 locus were augmented with PCR. Acquired PCR products were analysed with ARMS method.

**Findings:** As a result of the study XPD codon 312 genotype frequencies were detected as %52 GG, %32 GA, %16 AA on patient; and %64 GG, %24 GA, %12 AA on controls. G allele frequency was found %70 on patient and %76 on controls. A allele frequency was detected %30 on patient and %24 on controls.

**Result and Conclusion:** It is detected that the dispersion of XPD codon 312 genotype on prostate cancer patient and controls do not reflect a significant difference ( $P>0.05$ ). Accoring to acquired data it is seen that using XPD codon 312 polymorphism as a genetic marker on diagnostic prostate cancer is not suitable.

**Keywords:** Prostate cancer, XPD codon 312, polymorphism

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kanserin Tanımı.....	3
2.1.1. Kanserin genetik yapısı .....	3
2.2. Prostat Histolojisi .....	4
2.3. Prostat Kanseri .....	5
2.3.1. Coğrafi ve Irksal Farklılıklar .....	7
2.3.2. Risk Faktörleri.....	8
2.3.2.1.Kalıtsal Özellikler.....	8
2.3.2.2. Sigara.....	8
2.3.2.3. Alkol.....	9
2.3.2.4. Meslek .....	9
2.3.2.5.Besin Maddeleri.....	9
2.4. Prostat Kanserine Yönelik Genetik Çalışmalar .....	9
2.4.1. Kalıtsal Prostat Kanseri.....	10
2.4.2. Prostat Kanseri Genetiği ile İlgili Kromozomlar ve Genler .....	11
2.4.3. Prostat Kanseri ile Yapılan Yeni Çalışmalar .....	13
2.5. DNA Onarım Genleri .....	14
2.5.1. DNA Tamir Mekanizmaları .....	15
2.5.1.1. Baz Kesip Çıkartma Onarımı .....	15
2.5.1.2. Yanlış Eşleşme Onarımı .....	16
2.5.1.3. Direkt Onarım.....	16

2.5.1.4. Nükleotid Kesip Çıkartma Onarımı (NER).....	16
2.6. Polimorfizm.....	19
2.6.1. DNA Onarımı ve Polimorfizm .....	19
2.6.2. DNA Tamir Bozukluğu Hastalıkları .....	20
2.7. Kseroderma Pigmentosum (XP) Hastalıkları.....	21
2.7.1. Kseroderma Pigmentosum Genleri (XP).....	21
2.7.2. Kseroderma Pigmentosum Group D (XPD) Geni.....	22
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1. Gereç .....	24
3.1.1. Kullanılan Gereçler .....	24
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar.....	25
3.2. Yöntemler.....	25
3.2.1. DNA Ekstraksiyonu .....	26
3.2.2. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi.....	27
3.2.3. Kullanılan Moleküler Tanı Teknikleri .....	27
3.2.3.1. ARMS (Ampification Refractory Mutation System) Yöntemi .....	27
3.2.4. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi ile Ayrılması.....	29
3.2.5. Jelin Görüntüleme Sistemi ile Değerlendirilmesi.....	29
3.2.6. Kullanılan Çözeltiler .....	30
3.2.6.1. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler.....	30
3.2.6.1.1. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (2X) .....	30
3.2.7. İstatiksel Analizler.....	31
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
4.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşa Göre Genotip Dağılımları.....	32
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansının Karşılaştırılması.....	32
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Allel Frekansının Karşılaştırılması.....	34
4.4. Hastaların Kontrol Grubuna Göre Taşıdığı Risk Faktörü (OR) .....	34
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>53</b>

## TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Türkiye’de görülen ilk 10 kanser türü.....	6
Tablo 2.2. Türk erkeklerinde görülen ilk 10 kanser türü.....	6
Tablo 2.3. Prostat kanserinde görülen kromozomal düzensizlikler ve ilgili genler.....	12
Tablo 2.4. XP (Kseroderma pigmentosum genleri) genleri .....	22
Tablo 2.5. XPD-312 geni polimorfizmi ile çalışılan hastalıklar ve sonuçları.....	23
Tablo 3.1. XPD kodon 312 polimorfizmi için uygun reaksiyon karışımları ve miktarları .....	28
Tablo 3.2. PCR koşulları.....	28
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşa Göre Genotip Dağılımları.....	32
Tablo 4.2. Hasta genotip dağılımları.....	33
Tablo 4.3. Kontrol grubu genotip dağılımları.....	33
Tablo 4.4. Hastalar ve kontrol grupları arasında genotip.....	33
Tablo 4.5. Hastalar ve kontrol gruplarının allel frekanslarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.6. Hastalığın ortaya çıkmasında, hasta grubunun kontrol grubuna göre taşıdığı risk oranı (A alleli için).....	35
Tablo 5.1. Çalışmalardaki grupların özellikleri.....	40
Tablo 5.2. Çalışmalarda elde edilen XPD kodon 312 genotip dağılımları.....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Prostat kanserli 7 hastanın genetik değişiklikleri.....	14
Şekil 2.2. İnsanlarda eksizyon DNA tamir mekanizması basamakları.....	18
Şekil 3.1. ARMS tekniği kullanarak oluşan fragmentlerin jel elektroforezinde görüntüsü.....	30



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>AR- gen</b>	Androjen Reseptör Geni
<b>ARMS</b>	Allele Spesifik Amplifikasyon Yöntemi
<b>BPH</b>	Bening Prostat Hiperplazisi
<b>BER</b>	Baz Kesip Çıkartma Onarımı
<b>CYP17</b>	Sitokrom p45c12 $\alpha$ Geni
<b>DNA</b>	Deoksiriboz Nükleik Asit
<b>EDTA</b>	Etilendiaminotetra Asetikasit
<b>HSD3B2</b>	Tip 2,3 $\beta$ -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Geni
<b>IGF-1</b>	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>LR</b>	Lojistic Regresyon Yöntemi
<b>MDR</b>	Çok Yönlü Boyutu Azaltma Yöntemi
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	Magnezyum Klorür
<b>NER</b>	Nükleotid Kesip Çıkartma Onarımı
<b>OR</b>	Risk Faktörü
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PSA</b>	Prostat Spesifik Antijen Geni
<b>PK</b>	Prostat kanseri
<b>PTEN</b>	Fosfotaz and Tensin Homolog
<b>RFLP</b>	Restriksiyon Fragmentinin Uzunluk Polimorfizmi
<b>SNP</b>	Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>SRD5A2</b>	1.5 $\alpha$ -Redüktaz Tip II Geni
<b>TFIIH</b>	Transkripsiyon Faktörü
<b>VDR</b>	Vitamin D Reseptörü
<b>X<sup>2</sup></b>	Kikare Testi
<b>XPD</b>	Xseroderma Pigmentosum Grup D Geni

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PK), prostatın içindeki malin tümörün oluşturduğu bir hastalıktır. Etiyolojisinde genellikle genetik, hormonal, beslenme ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlığının PK gelişiminde daha baskın rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle 45-70 yaşları arasında saldırgan ve hızlı, 70'li yaşlardan sonra ise daha yavaş ilerler. Tüm kanserlerin %32'sini oluşturan PK, erkeklerde gelişen tüm solid tümörlerin insidanslarından daha yüksek sıklığa sahip olup kanser nedeni ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Amerika'da her beş erkekten birinde görülmekte olup her yıl 200.000 yeni hasta ve 38.000 ölüm saptanmaktadır.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2004-2006 yılları arası verilerinde PK'nın ilk sıralardaki 10 kanser arasında bronş ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada, yine sadece erkeklerde görülen kanserler arasında da ikinci sırada yer aldığı gözlenmektedir.

1980'lerin sonlarından itibaren Prostate Specific Antigen (PSA) ilk önce tedavi başarısını değerlendirmede klinik biomarker olarak kullanılırken takip eden dönemlerde PK açısından yüksek riske sahip bireylerin belirlenmesinde bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Halen de PSA düzeyleri % 70 dolayında PK olgusunun erken tanılmasında kullanılmaktadır. Ancak gerek tanı gerekse tedavi yanıtını değerlendirmede sadece PSA'nın belirleyiciliğinin kullanılmasının; PK gelişimi ve ölüm oranlarının anlamlı düzeyde azalmasında etkisinin olmadığı son çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle tümör agresifliği ile ilişkili biyolojik markerler bireysel tedavilerin gerçekleştirilebilmesinde çok değerlidir. Bu nedenle dünyada PK'nın her aşamasına ilişkin moleküler patolojilerin ortaya konması ve özgüllüğü daha yüksek biyolojik markerlerin belirlenmesine yönelik çok yönlü ve kapsamlı araştırmalar devam etmektedir.

Genellikle onkolojik hastalık, hücre yaşlanması sırasında fiziksel, kimyasal ya da biyolojik mutajenlerin neden olduğu çok sayıda gen mutasyonundan kaynaklanır. Bu mutasyonlar çeşitli düzeylerde ve sağlıklı hücrelerde sıklıkla gözlenirler. Ancak bu mutasyonlar her zaman malin transformasyona neden olmazlar. Tamir süreçleri aracılığıyla hataların düzeltilmediği, hücrelerin apoptosise yönlendirilemediği durumlarda çok aşamalı malin transformasyon süreci gelişmeye başlar. Dolayısıyla DNA tamir genleri genomik stabilite ve bütünlüğün sağlanması ile sürekliliğinin korunmasında anahtar rol oynarlar. Bir bireyin DNA tamir kapasitesi genetik olarak belirlenir ve bu rol farklı görevleri üstlenen çok sayıda genin birlikte işlev göstermesi ile gerçekleşir. Tek nükleotid polimorfizmleri tamir genlerinde yapısal değişimlere neden olabilirler ki bu da kansere hassasiyet özelliğini değiştirebilir. Bazı genlerin polimorfizmleri artan kanser riski ile ilişkileri ortaya konmuştur.

Bugüne kadar insanda beş farklı DNA tamir yolağında 130'dan fazla genin görev aldığı bilinmektedir ki; XPD (Xeroderma pigmentosum group D) geni de bunlardan biridir. Transkripsiyon ve nükleotid eksizyon tamirinde görev alan DNA helikazı kodlayan kromozom 19q13.3'de lokalize bir gendir. Tek nükleotid polimorfizmleri ile basal hücre karsinomu, baş-boyun, mesane ve akciğer kanserleri arasında ilişkiyi ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır. Prostat kanserleri ile XPD codon 312 Asn/Asn ilişkisi de 2004 yılında Rybicki ve ark. tarafından ortaya atılmış ve takip eden dönemlerde bu ilişki farklı populasyonlarda araştırılmıştır.

Bu çalışma prostat kanseri tanısı alan olgular ile sağlıklı bireyler arasında XPD geni polimorfizmlerinin karşılaştırılarak Türk populasyonunda PK riski açısından bir anlamlılık olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda ülkemiz XPD geni polimorfizm oranının belirlendiği ilk çalışma olma özelliği de taşımaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanserin Tanımı

İnsan bedeni bölünen ve özgül dokulara farklılaşan hücrelerden gelişir. Biyolojik yapı içinde, germ hücreleri ve somatik hücreler döllenen tek bir hücreden köken alırlar. Sağlıklı bir bedende hücreler bölünür, büyür, farklılaşır ve sonuçta apoptozis adı verilen programlı bir ölüm çerçevesi içinde yaşamlarını sonlandırırlar. Tek hücreli zigottan yaklaşık  $10^{14}$  hücre içeren erişkin bir organizmaya ulaşmak için çok sayıda hücre bölünmesi gereklidir. Her hücre bölünmesinde DNA bazı başına  $10^{-10}$  replikasyon hatası olduğu düşünüldüğünde ve bir erişkinin yaşamı boyunca  $10^{15}$  hücre bölünmesi geçirdiği göz önüne alındığında, replikasyon hatalarının organizmanın her hücresinin genomunda binlerce yeni DNA mutasyonuna yol açacağı açıktır. Kanseri oluşturan pek çok neoplastik dokuda genelde tek bir mutant hücreden köken alarak başlar ve bu nedenle kanser klonal bir bozukluk olarak tanımlanır. Bedensel özellikler ve hastalıklara yakalanma eğilimi gibi kanser gelişimi de genetik temele dayanır (46).

#### 2.1.1. Kanserin genetik yapısı

Bir kanserin sporadik olarak bireylerde izlenmesine ya da herediter bir özellik göstererek bir ailenin bazı bireylerinde tekrar etmesine bakılmaksızın, kanser genetik bir hastalıktır.

Kanser başlangıcında etkisi olan genler;

- Hücre proliferasyonunda sinyal iletiminde yer alan proteinleri
- Kontakt inhibisyonun oluşumunda yer alan proteinleri
- Mitotik siklus düzenleyicilerini
- Programlanmış hücre ölümü birleşenlerini

- Mutasyonların tanımlanması ve tamirinden sorumlu olan proteinleri kodlayan genlerdir (46).

Kanser oluşumundan sorumlu mutasyonlar;

- Hücre sinyal ileti sisteminde önemli görevleri üstlenmiş proto-onkogenlerde, tek bir allelinin işlev kazandıran mutasyonla onkogenik özellik kazanması
- Hücre çoğalması ve apoptozis mekanizmalarını kontrol eden tümör baskılayıcı genlerde, genin her iki allelinin de mutasyona uğraması sonucu baskılayıcı genin işlev kaybına uğraması
- Genlerin yanlış ifadeleneşine ya da yeni bir işlevsel özellik kazanmasına yol açan kimerik genlerin oluşumuna neden olan kromozomal translokasyonlardır.

Dönüşüm bir kez başladığında; sitogenetik yapının korunmasından ve DNA'da oluşabilecek hasarı tamirden sorumlu hücresel mekanizmaları kodlayan genlerin mutasyonu ya da epigenetik sessizliği şeklinde ek genetik hasarların biriken etkisiyle kanser yaygınlaşır (46).

## **2.2. Prostat Histolojisi**

Prostat, erkekte üriner sistemin son kısmına yakın bölümde mesane ve uretra (dış idrar kanalı) arasına yerleşmiş kestane şeklinde yaklaşık 20 gr ağırlığında bir organdır. Temel görevi boşaltım sisteminde boşaltım esnasında sidik torbasından sidiği taşımak ve spermin iletimini sağlamaktır. Ayrıca meni sıvısının içeriğinde bulunan, spermleri besleyen ve onları kadın üreme sistemi içerisine ilerlerken koruyan özel bir proteini salgılar (45).

Normal erişkin prostat, kabaca huni şeklindedir, bazal kısmı mesane boynu Bening prostat hiperplazisi (BPH) , transizyonel zon olarak isimlendirilen periüretral kesimden gelişirken, klinik önemi olan karsinomlar periferel zondan köken alırlar.

Mikroskopik olarak prostat, glandüler epitelyum ve fibromüsküler stromadan meydana gelir. Bezlerde iç yüzey papiller çıkıntılanmalarla kıvrıntılıdır. Bening bezler 3 tip hücreden oluşur:

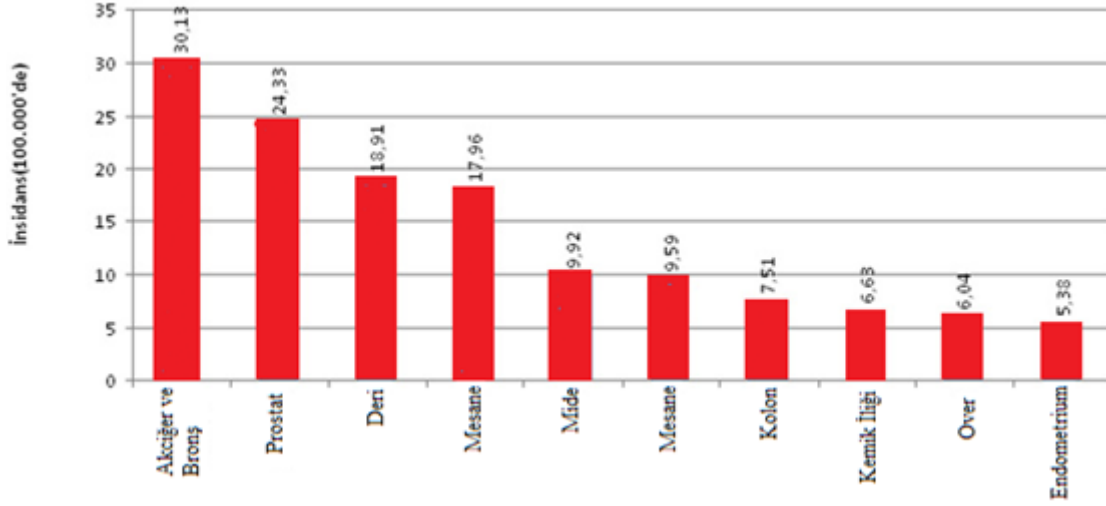
- i. Lüminal hücreler: Sekretuar hücreler olup PSA salgılar, prostat spesifik asid fosfataz eksprese eder, nötral müsün içerirler; bir kısmında lipofuskin pigmenti izlenebilir.
- ii. Bazal hücreler: Bazal membran ile sekretuar hücreler arasında yer alırlar. Uzun eksenleri bazal membrana paraleldir, ince granüler üniform kromatin yapısına sahiptirler, bazen nükleolleri belirgin olabilir. Prostat içindeki kök hücreler olabilecekleri düşünülmektedir.
- iii. Nöroendokrin hücreler: Duktus ve asinoslarda gelişigüzel dağılmışlardır, özel boyama teknikleri kullanılmadan tanınmaları zordur. Parakrin rol oynadıkları düşünülmektedir (45).

### **2.3. Prostat Kanseri**

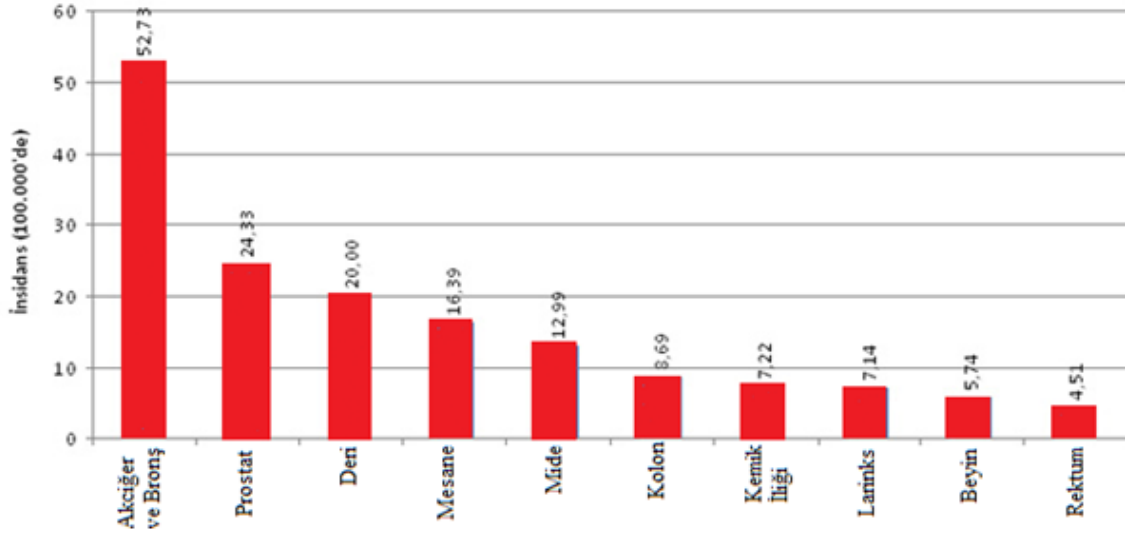
Prostat kanseri, prostat bezindeki hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan, organ hacminin malin büyümesi olarak tanımlanabilir. Tüm kanserlerin %32'sini oluşturur (28). Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığıdır ve insidansı 40 yaşlarından 80'li yaşlara gidene kadar artar (16). Amerika'da erkeklerde en sık görülen kanser olurken, Japonya'da erkek ölümleri içerisinde 7. sırada, Avrupa'da ise erkek ölümlerinin %9'unu oluşturmaktadır (1).

Tablo 2.1. ve Tablo 2.2.'de, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2004-2006 yılları arası verilerinde PK'nın ilk sıralardaki 10 kanser arasında bronş ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada, yine sadece erkeklerde görülen kanserler arasında da ikinci sırada yer aldığı gözlenmektedir (24).

**Tablo 2.1.** Türkiye genelinde görülen ilk on kanser türü (Kaynak 24'ten alınarak değiştirilmiştir.)



**Tablo 2.2.** Türk erkeklerinde görülen ilk on kanser türü (Kaynak 24'ten alınarak değiştirilmiştir.)



Prostat kanserinin pek çok tipi vardır. Bunlar; adenokarsinoma, musinöz adenokarsinoma, prostatik duktal adenokarsinoma, saf küçük hücreli adenokarsinoma, skuamoz ve adenoskuamoz kanserler, sarkomatid karsinoma, transizyonel hücreli kanserler, malign mezenşimal tümörler, prostatik epitelyal neoplazi, atipik küçük asiner proliferasyon olup en sık görüleni %98 görülme sıklığı ile adenokarsinomlardır (1).

Prostat kanserinin %70'i prostatın periferik, %15-20'si santral, %10-15'i transizyonel zondan çıkar (1).

Prostat kanserinin çoğu çok merkezli olduğundan birçok derecelendirme yöntemi vardır. Tümü glandüler farklılaşma ve hücre çekirdeğindeki anormalliklere dayanır. En yaygın kullanılanı Gleosan derecelendirme sistemidir. Gleosan sistemine göre 2-4 iyi, 5-7 orta, 8-10 kötü derecede farklılaşmış kanseri gösterir (16).

Prostat kanseri etiyojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynar. Erkek prostat bezinin epitel hücrelerindeki genetik değişikliğin ne zaman başladığı, hastalık evresinin hangi hızda ilerlediği çalışılmaktadır (1). Birçok genetik değişiklikler ve işlemler süreç boyunca farklı noktaları etkiler. Hormonlar ve özellikle androjenler ile büyüme faktörleri kanser gelişimini kolaylaştırır. Çevresel oksidanlar genetik hasara neden olabilir. Genetik yatkınlık, inflamatuvar yanıtın derecesini, zarara ve koruyucu dış ajanlara karşı hücrenin yetisini, tümör biyolojisini, tedaviye yanıtın dinamiklerini ve kanser progresyon olasılığını içeren bir dizi süreçte, herhangi bir noktayı etkileyebilir (6).

Çoğu kanserde olduğu gibi, hastalığın oluşumundan sorumlu açıkça ortaya konmuş tek bir ajan ya da süreç yoktur. Buna rağmen, günümüzde teknolojinin gelişmesine bağlı olarak yapılan araştırmalarda PK ile sonuçlanan hücre değişikliğinin karmaşık doğası daha anlaşılır hale gelmiştir ve bu hastalık üzerine çok önemli etkileri ortaya koyan biyolojik ve epidemiyolojik bilgi birikimi her geçen gün biraz daha artmaktadır (1).

### **2.3.1. Coğrafi ve Irksal Farklılıklar**

Prostat kanseri insidansı ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya ve tarama çalışmaları gibi nedenlerden dolayı, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerleşim bölgelerine göre değişmektedir (58).

Yaşanılan ülkeye bakılmaksızın, en düşük risk Asya etnik kökenli erkekler arasındadır. Sadece ülkeler arasında değil, aynı zamanda ülkenin farklı enlemlerinde de



insidans farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devleti'nin kuzeyinde, güneyine göre daha fazla PK olgusu olduğunu bildiren ve bu farkı yoğun enerjili yiyeceklerin ve kırmızı et gibi hayvansal kökenli gıdaların tüketimi ile ve enlem farklılığının yarattığı düşük miktarlarda ultraviyole ışınına maruz kalmayla ilişkilendiren veriler bulunmaktadır (8). Aynı zamanda ABD'de 2001-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre prostat kanserli olgu sayısı artmasına rağmen ölüm oranı azalmıştır (58).

### **2.3.2. Risk Faktörleri**

#### **2.3.2.1.Kalıtsal Özellikler**

Ailede PK öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (49).

Hollanda kökenli bir çalışmada 20.000'e yakın erkek PK açısından taranmış, aile öyküsü prevalansı %6.8 bulunmuş ve aile öyküsü pozitif olan grupta kanser saptama oranı %7.7 iken, sporadik grupta bu oranın %4.7 olduğu bildirilmiştir. Prevalans taramasında, PK tanısı almış tüm erkeklerin %10.5-18'inde pozitif aile öyküsü gösterilmiştir. Son 50 yılda, pozitif aile öyküsüne sahip erkeklerde prostat kanseri gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre 1.3-18 kat daha fazladır (27,61).

#### **2.3.2.2. Sigara**

Sigara içiminin fatal PK ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Sigaranın çok içilmesi ile PK riskinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle çay içme alışkanlığı olanlarda daha fazla arttığı belirtilmiştir (45).

Sigaranın özellikle detoksifiye edici genlerde (GSTM1) meydana gelen delesyon, DNA hasarı, CpG hipermetilasyonu ile birlikteliğinde PK'nın artmış riskinden söz etmek mümkündür (45).

### **2.3.2.3. Alkol**

Epidemiyolojik çalışmalarda alkol tüketimi ile PK gelişimi arasında kesin bir ilişki ortaya konamamıştır (45).

### **2.3.2.4. Meslek**

Prostat kanseri için artmış risk, böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde ve petrol endüstrisinde çalışanlarda bildirilmiştir. Yüksek elektromanyetik alanlarda çalışan elektrik sağlayıcı işçiler arasında da artmış PK mortalitesi saptanmıştır (45).

### **2.3.2.5. Besin Maddeleri**

Hayvansal yağ tüketimi, kırmızı et, alfa-linolenik asid, süt ve kalsiyum ile PK'nın artmış riski gösterilmiştir (45).

## **2.4. Prostat Kanserine Yönelik Genetik Çalışmalar**

Elli yaş üstü erkeklerin tahmini %40 kadarında güncel histoloji kriterlerine dayanarak tanısı konabilecek yavaş büyüyen ve iyi diferansiye PK tanısı konmaktadır. Ancak insidansı yaşla birlikte artmaktadır (26).

Genetik çalışmalarla hem kanser yollarının hem de kanser olgularının tedavisinde yeni ve etkin protokollerin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır (26).

Kanser, hücre davranışının farklı yönlerini kontrol eden moleküllerdeki yapısal ve nicel değişikliklerin sonucudur. Genetik değişiklikler herediter kanserlerde olduğu gibi kalıtsal olabilir ya da çoğu sporadik kanserlerde olduğu gibi endojen ve eksojen karsinojenik faktörler tarafından oluşturulabilir. Epigenetik olan DNA metilasyonu ve baskılanması gibi mekanizmalar da kanser oluşumu ve gelişimi sırasında normal genlerin işlev yapamaz hale gelmelerine neden olabilir (29, 59). Bir hücredeki rollerine göre, kanserle ilişkili genler iki gruba ayrılabilir; tümör baskılayıcı genler ve

onkogenler. Tümör baskılayıcı genler, hücrelerin kontrolsüz olarak büyümesini ve migrasyonunu engellerken, onkogenler bunun aksini yaparlar. Kanserin gelişmesi ve ilerlemesi sırasında, primer olarak hücrelerin genomlarında değişiklikler yoluyla tümör baskılayıcı genler sıklıkla fonksiyon kaybına uğrarken, onkogenler fonksiyon kazanırlar. Genomik değişiklikler sadece gen mutasyonlarını değil aynı zamanda genlerin dozajındaki ya da kopyalanma sayısındaki değişiklikleri de içerir. Genomik hibridizasyon ve yapılan büyük ölçekli çalışmalar sayesinde kanser geni için, dizi değişikliğinden çok kopyalanma sayısındaki değişikliğin daha yaygın olduğu görülmüştür. Prostat kanseri, sporadik kanser için sorumlu olan genomik değişiklikler çoğunlukla somatik değişikliklerdir (24, 44).

Prostat kanserinin küçük bir bölümünde belirgin herediter faktörler rol oynamaktadırlar. PK tanısı alan tüm olguların %9 kadarı kalıtsal tiptir (14).

#### **2.4.1. Kalıtsal Prostat Kanseri**

Kalıtsal PK riskinin değerlendirilmesinde bazı pedigrî özellikleri önem kazanmaktadır: PK'nın birinci kuşak akrabalar arasında en az üç kişide görülmesi, maternal veya paternal geçişli üç kuşakta PK'nın görülmesi ve 55 yaşın altında en az iki akrabanın PK tanısı almasıdır (22).

Birinci derece akrabaları arasında PK'lı bir yakını olan bireydeki risk kontrol grubuna göre iki kat, iki yakını PK olan bireydeki risk beş kat artmaktadır. PK'ya kalıtsal yatkınlığı olan kişi hem risk altındadır hem de erken yaş PK'ya adaydır. Erken yaş PK'nın %40'ının germ hücreleri ile aktarılan mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir (22, 52).

Bağlantı analizleri kullanılarak kalıtsal PK'lı ailelerdeki genetik defektler belirlenmeye çalışılmaktadır. Son yapılan bir çalışmada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu pozitif aile öyküsü olan genç erkek bireylerde, aile öyküsü olmayan yaşlı bireylere oranla PK görülme riskinin oldukça fazla olduğu gözlemlenmiştir (18).

#### **2.4.2. Prostat Kanseri Genetiği ile İlgili Kromozomlar ve Genler**

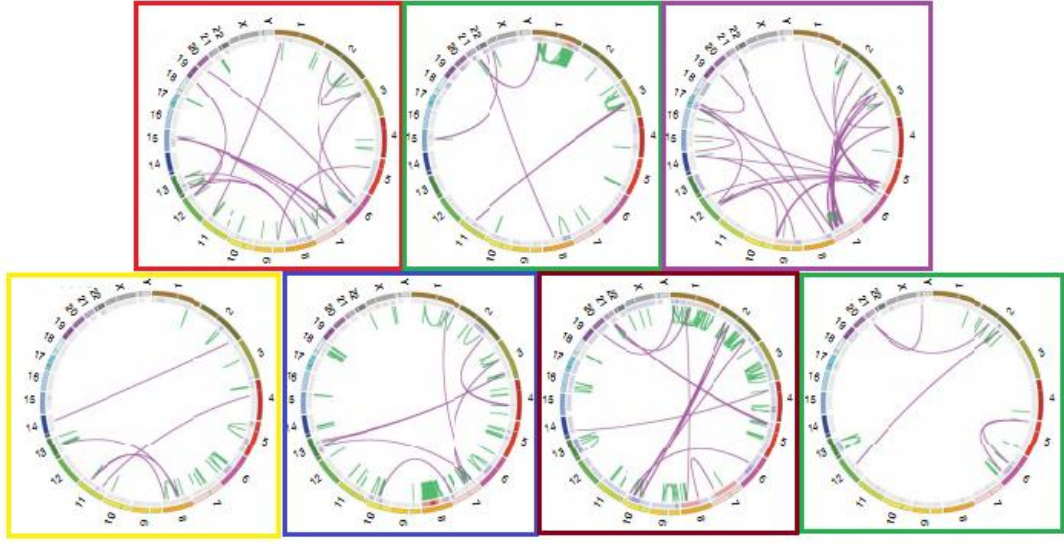
Sporadik PK'nın yüksek sıklıkta gözlenmesi, hastalığın görülme yaşına göre kalıtsal ve sporadik olguların ayıklanması hastalığın fenotip ve progresyonu bakımından tek bir aile içerisinde bile büyük farklılık göstermesi PK ile ilgili genlerin klonlanması ve haritalanmasını zorunlu hale getirmiştir (21, 22, 51). Prostat kanserinde rol oynadığı bilinen genler Tablo 2.3.'de verilmiştir.

**Tablo 2.3.**PK’da görülen kromozomal düzensizlikler ve ilgili genler (21)

Kromozom	İlgili genler	Metodlar	Açıklama
<b>Kayıp/ aktivite azalması</b>			
5q	APC	LOH, CGH	Nükseden, tümörlerde
6q	-	CGH	
7q	-	Sitogenetik, LOH	
8q	-	Sitogenetik,LOH,CGH,FISH	Erken lezyonlarda (PIN)
9p	MTS1	CGH, mutasyonlar	Hücre hattı mutasyonları
10p	Mxil	Sitogenetik, LOH, CGH	Erken lezyonlarda (PIN)
10q	ANX7	LOH	Tümör supressör
11p	KAl1	Kromozom transferi	Metastaz supressör aktivitesi
12p	-	Kromozom transferi	Tümör spressör aktivitesi
13q	RB1	LOH, CGH, mutasyon	
16q	E-cadherin	LOH, CGH, FISH, azalmış ekspresyon	Kötü prognoz
17p	p53	LOH, CGH, mutasyonlar, artmış	İleri evre kötü prognoz
17q	BRCA1	LOH	
19q	C-CAM	Azalmış ekspresyon	BPH VE PIN’de bulunur
11q	GSTP1	Hipermetilasyon, azalmış ekspresyon	
8q	Myc	LOH, CGH, FISH ve artmış ekspresyon	Nüks/ileri evre tümörler
<b>Artma / aktivasyon</b>			
X	AR	CGH, FISH, mutasyonlar	Nükseden tümörlerde bulunur
18q	Bcl-2	Artmış ekspresyon	BPH ve PIN’de bulunur

### 2.4.3. Prostat Kanseri ile Yapılan Yeni Çalışmalar

Son yıllarda PK'nın genetik temelini ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır ki androjen yanıtının kontrolü altında ETS transkripsiyon faktörlerini etkileyen rekurren gen füzyonlarının keşfedilmesi en önemli markerlerden biridir. Bu bulgu genomik yenidüzenlenmelerin prostat karsinogenezinde major mekanizma olduğunu göstermektedir. Kuşkusuz diğer mekanizmaların da etkisi olmakla birlikte bu konuda henüz bilgiler yetersiz kalmaktadır. Berger ve arkadaşları yedi PK tanısı alan olguların tümör ve eşleştirilmiş kontrol örneklerinde tüm genom dizileme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. En az T2 evrede, Gleason Grade 7'de olan vakalardan üç tanesinde TMPRSS2-ERG lokuslarında kromozom yenidüzenlenmesi gözlenirken tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde genom başına ortalama 90 yenidüzenlenme saptadıkları bildirilmiştir. Çalışmada saptanan kromozomlar arası ve aynı kromozom içindeki değişimler şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Tekrarlayan gen füzyonlarının kromozomal yenidüzenlenmelerden kaynaklandığı ve bunların da PK'nın kritik başlangıç olayları oldukları rapor edilmiştir. Genom dizileme verileri primer PK'da kompleks yenidüzenlenmelerin kazanç ve fonksiyon kaybı şeklinde kendilerini gösterdiklerini ortaya koymuştur. Olgularda TMPRSS2-ERG füzyonu saptanan kırık noktalarının açık aktif kromatin, androjen reseptör ve ERG-DNA bağlanma bölgelerinde olduğu, aynı şekilde diğer pek çok yenidüzenlenmenin de özellikle transkripsiyonel ya da kromatin yapılarında görevli genleri lokalize olduğu bölgeleri tutmaları nedeniyle araştırmacılar hataların DNA kırıkları şeklinde başlayıp hatalı tamire bağlı olarak yeniden düzenlenme ile sonuçlandığını yorumlamışlardır (5).



**Şekil 2.1.** PK'lı 7 hastanın genetik değişiklikleri (Kaynak 5'den değiştirilerek alınmıştır.)

Şekil 2.1'de mor ile çizilmiş olanlar kromozomlar arası, yeşil ile çizilmiş olanlar aynı kromozomda meydana gelen yeniden düzenlemeleri göstermektedir.

## 2.5. DNA Onarım Genleri

Karsinogenezinde rol oynayan ayrı bir gen ailesi olarak tanımlanmaktadır. Bu büyük gen ailesi endojen veya çevresel kaynaklı DNA hasarının onarımından ve genomik bütünlüğün sağlanmasından sorumludur. Onarım genlerinin fonksiyonel kaybı onkogenler ve tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere pek çok gende mutasyon hızının artmasına neden olmaktadır. Bu genlerin kaybında kanser oluşumu arttığından DNA onarım genleri uzun yıllar boyunca tümör baskılayıcı genler olarak kabul edilmişlerdir. Fakat DNA onarım genlerinin kodlamış oldukları proteinlerin fonksiyonları tümör baskılayıcı genlerin ürünlerinin fonksiyonlarından oldukça farklıdır (13,46).

Gerek normal DNA metabolizması sırasında spontan olarak gerekse radyasyon ve çeşitli kimyasalların etkisiyle DNA molekülü üzerinde çok sayıda hasar oluşmaktadır. Spontan oluşan hasarın en önemli nedeni DNA sentezi sırasında bazların

yanlış yerleşmesidir. Replikasyon sırasında her  $10^4$  bazda bir yanlış baz eşleşmesi olmaktadır. Ayrıca onarım ve replikasyon işlemleri sırasında da yanlış baz yerleştirilebilmektedir (10). Yanlış eşleşme dışında bir diğer spontan hasar da DNA üzerindeki pürin ve pirimidin bazlarının deaminasyon sonucu değişime uğramalarıdır. Endojen veya eksojen faktörler (kimyasallar, sigara, iyonize radyasyon) aracılığı ile organizmada oluşan serbest radikaller DNA ile etkileşerek baz oksidasyonu ve DNA zincir kırıklarına neden olmaktadır. Bir diğer hasar da alkilasyon hasarıdır. Belirli bir raf ömrü olan gıda maddelerinde koruyucu olarak kullanılan nitrat ve nitritler, sigara, bira ve bazı ilaçlarda bulunan nitroz aminler organizmada metabolik aktivasyona uğrayarak bazı DNA bazlarını alkilerler. Alkillenmiş bazlar replikasyon sırasında yanlış bazlarla eşleşerek mutasyona neden olurlar. UV ışınları ise komşu pirimidin bazları arasında çapraz bağlanmalar oluşturarak DNA üzerinde hasar meydana getirirler (13,46).

Replikasyon sırasında DNA molekülünde oluşan bu tip hasarların onarılmaması halinde mitoz bölünme hasarlı DNA ile ilerlemekte ve hücre neoplastik transformasyona uğramaktadır. Bu tarz hasarlar oluştuğunda tümör baskılayıcı gen ürünü olan P53 tarafından hücre siklusu durdurulmakta ve hasarın onarılması için hücreye zaman kazandırılmaktadır. Organizmada temel olarak dört ana DNA onarım mekanizması mevcuttur (13,46).

### **2.5.1. DNA Tamir Mekanizmaları**

#### **2.5.1.1. Baz Kesip Çıkartma Onarımı**

Spontan değişikliğe uğramış veya serbest radikaller tarafından oksitlenmiş tek bir bazı kesip uzaklaştıran, yerine doğru bazı yerleştirerek DNA zincirini yeniden birleştiren sistemdir (46).



### **2.5.1.2. Yanlış Eşleşme Onarımı**

Replikasyon sırasında yanlış eşleşen bazı içeren bir grup nükleotid dizisini kesip uzaklaştıran, yerine doğru bazları yerleştirerek DNA zincirini yeniden birleştiren sistemdir (46).

### **2.5.1.3. Direkt Onarım**

Hasarı DNA zincirini kırmadan onaran, hasara spesifik sistemlerdir. Pirimidin dimerleri ve alkillenmiş bazlar kendilerine zėu mekanizmalarla onarılmaktadır (46).

### **2.5.1.4. Nükleotid Kesip ıkartma Onarımı (NER)**

Bu onarım sistemi, UV nedenli siklobutan pirimidin dimerleri ve pirimidin 6-4 pirimidon ışın ürünleri gibi DNA'da oluşan lezyonların uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Kompleks bir süreçtir ve çok aşamalıdır:

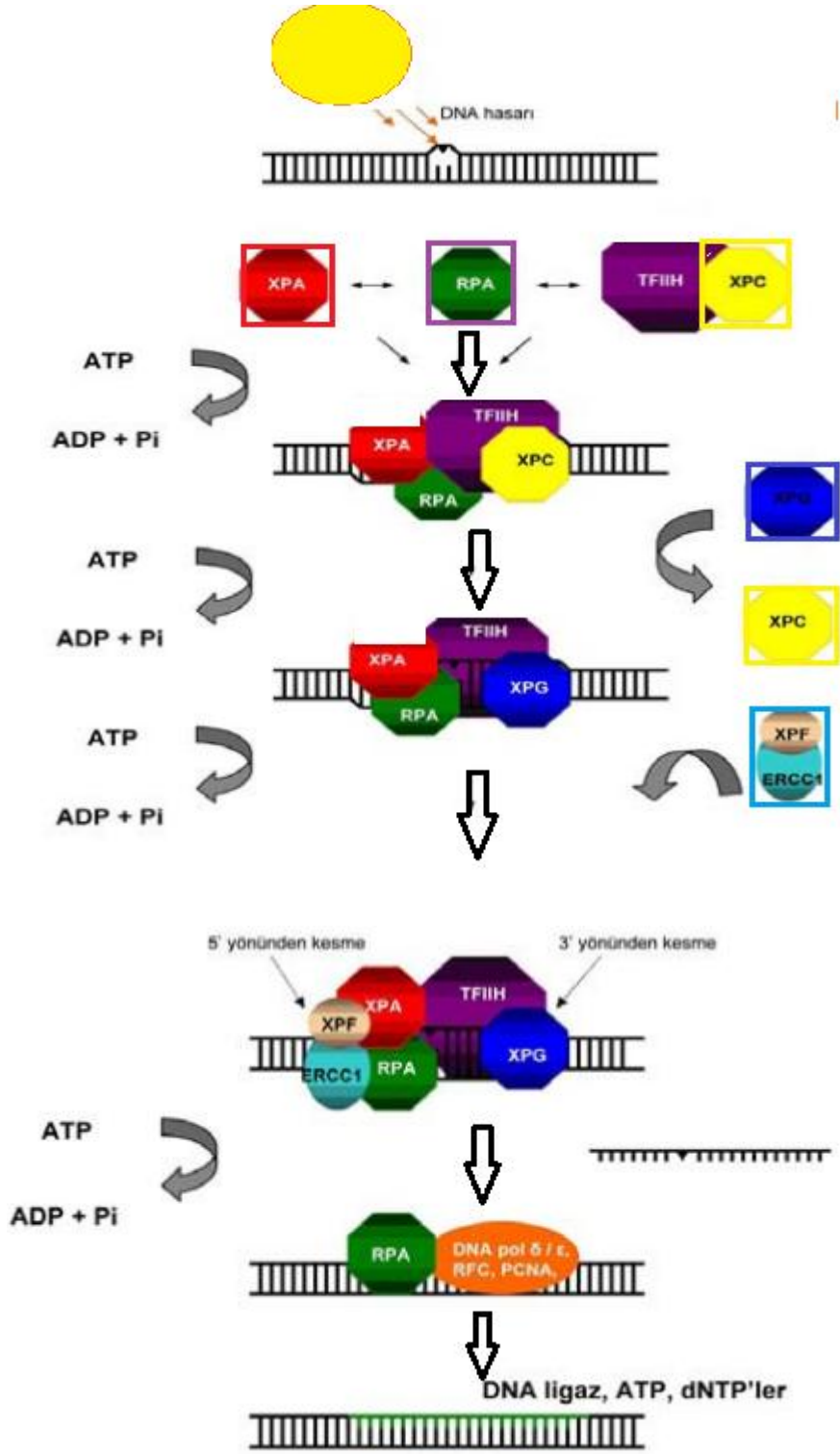
- (i) DNA lezyonunun tanınması;
- (ii) DNA lezyon bölgesindeki çift sarmal DNA'nın açılması;
- (iii) Lezyonun her iki tarafında tek dalın kesilmesi;
- (iv) Lezyon içeren tek dal DNA fragmentinin çıkarılması;
- (v) Bořluęu doldurmak için DNA sentezi ve
- (vi) Tek daldaki kesik uçların ligasyonu

Nükleotid kesip çıkarma onarımında dokuz major protein görev almaktadır ki bu proteinlerin isimleri eksiklikleri nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal hastalıklar olan

Xeroderma pigmentosum (XP) ve Cockayne sendromundan (CS) kaynaklanmaktadır. Bu proteinler XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF ve XPG, XP ile bağlantılı ve CSA ile CSB CS sendromu ile ilişkili proteinlerdir (39).

Nükleotid kesip çıkarma onarımının iki tipi vardır: global genom tamiri ve transkripsiyon eşliğinde tamir. Bu iki tipte farklı proteinler görev almaktadır. Global genom tamirinde XPC-Rad23B kompleksi harabiyeti tanımadan ve XPE de bazı UV nedenli harabiyetin belirlenmesinden sorumludur. Ayrıca XPA'nın henüz anlaşılamayan bir mekanizma ile harabiyeti tanıma fonksiyonunu gösterdiği öne sürülmektedir. Transkripsiyon eşliğindeki tamirde ise bazı DNA harabiyetlerinde XPC-Rad 23B kompleksi yerine CS proteinlerinden CSA ve CSB lezyona bağlanmaktadır. Tanıma işleminden sonraki aşamalar her iki tipte de benzerlik göstermektedir:

Şekil 2.2'de de görüldüğü üzere XPB ve XPD, transkripsiyon faktörü TFIIH'in alt birimleridir ve harabiyetin olduğu bölgelerde helikaz aktiviteleri aracılığıyla DNA sarmalını açarlar. Yapıya özgü bir endonükleaz aktivitesi olan XPG, harabiyetli DNA dalının 3' ucunda kesme işlemini yapar. Takibinde XPF proteini harabiyet bölgesinin 5' ucunda kesme işlemini gerçekleştirir. Bu iki kesme işlemi sonucunda 25-30 nükleotidlik bir boşluk kalacak şekilde serbest halde kalan tek dal DNA fragmenti uzaklaştırılmıştır. DNA tek dalında kalan boşluk, diğer dal kalıp olarak kullanılarak DNA polymerase  $\delta$  veya  $\epsilon$  aracılığıyla kopyalanır. Prolifere hücre nükleus antijeni (= Proliferating Cell Nuclear Antigen PCNA) DNA polimeraza yardımcıdır ve bu arada Replikasyon proteini A (RPA) da diğer DNA dalının degrade olmasını önler. Son olarak DNA ligaz aracılığıyla çentikler yapıştirilerek tamir işlemi tamamlanır (39).



Şekil 2.2. İnsanlarda eksizyon DNA tamir mekanizması basamakları (Kaynak 31'den değiştirilerek alınmıştır.)

## **2.6. Polimorfizm**

Medikal genetikteki en önemli araçlardan biri DNA dizilerindeki gözlenebilen farklılıklardır. Populasyon temeli değerlendirildiğinde DNA dizilerindeki bu farklılıklar “polimorfizm” olarak isimlendirilmektedir. Diğer bir tanımla populasyonun en az %1’nde gözlenen genetik varyantlar ”polimorfizm” olarak tanımlanmaktadır. Bu farklılıklar genin kodlanan (ekzonlar) veya kodlanmayan bölgelerinde gözlenebilir (25).

Mutasyon ve polimorfizm en çok tartışılan ve anlam olarak birbirinin yerine en çok kullanılan iki kavramdır. DNA yapısında, normalin dışındaki oluşumlar ve sıklık bakımından polimorfizmden daha nadir görülen genetik değişimler mutasyon olarak tanımlanırken bunun aksine polimorfizmler, populasyonun en az %1’inde olan ve fenotipik etkisi olmayan DNA dizi varyasyonlarıdır. Bu durum standart diziye sahip tek bir allelin olmadığını, standart olarak kabul edilecek referans DNA dizilerininin 2, 3 ve daha fazla olabileceğini de açıklamaktadır (39).

Genomda çoğunluğu tek nükleotit düzeyinde olmak üzere, ikili, üçlü nükleotit tekrar sayılarındaki varyantlar ile kromozom düzeyinde bazı yapısal düzenlenmeler şeklinde genetik polimorfizm çeşitleridir. Genetik hastalıklar, DNA’daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır. İnsan genom proje çalışmasıyla tüm genom dizilenmiştir, şimdi proteom çalışmaları hız kazanmıştır. Kanser aşamalı bir süreçtir ve bu aşamalardan biri de DNA hasarının onarım kapasitesini etkileyen aday bazı genlerin polimorfizmleri ve olası etkileridir (15, 17).

### **2.6.1. DNA Onarımı ve Polimorfizm**

Onarımda görev alan OGG1, ERCC1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XPC, XPD, XPF, BRCA2, MRE11, NBS1, Ku70/80, LIG4, RAD gibi genlerin polimorfizmleri, proteinlerin işlevini ve bireyin hasarlı DNA’yı tamir edebilme kapasitesinde değişikliklere hatta DNA onarımının eksik olmasına neden olabilir. Eksik onarım genetik kararsızlığa neden olduğundan kanser oluşumunda etkili olabilmektedir.

Onarım genlerindeki polimorfizmler tek başlarına kanser risk çeşitliliğini belirleyemezler. Bununla birlikte kanserle ilişkili somatik mutasyonların birikimi hücre ölüm mekanizmasının hasarlı hücreleri elimine etme yeteneğinin azalmasından da kaynaklanabilir (24).

### **2.6.2. DNA Tamir Bozukluğu Hastalıkları**

Kansere neden olabilecek genlerin mutasyon sıklığını azaltarak insan genomunun korunmasını sağlar. DNA tamirindeki bir aksaklık kanserleşme riskini artırır. Örneğin, MMS tamirinin germinal mutasyonlardan etkilenmesi sonucu kalıtsal nonpolipozis kolon (HNPCC) kanseri gelişirken, nukleotid kesip çıkarma onarımı mekanizmasında rol oynayan genlerdeki mutasyonlar da Kseroderma pigmentosum hastalığına neden olur (31).

Bireyler arasında DNA tamir kapasitesi farklılıkları görülür ve bu durum kanser için bir risk faktörü olabilir. Sigara içenlerde akciğer kanserine genetik yatkınlık bulunmaktadır ve sigara içen bireylerde içmeyenlere göre DNA tamir kapasitesinde bir azalma olduğu bunun da akciğer kanserine yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Tamir kapasitesindeki bozukluk sonucunda bireylerin dokularında kanser oluşumunun arttığı görülmüştür (31).

Günümüzde birçok DNA tamir geninde (XPD, XPF, XRCC1 ve XRCC3 genleri) polimorfizmler belirlenmiştir. Populasyonda bulunma sıklıkları yoğun olarak çalışılmaktadır. Bu genlerindeki polimorfizmler, genlerin ürünü olan tamir proteinin normal fonksiyonu değiştirerek tümöre ve kansere yatkınlığı arttırabilir. Günümüze kadar yapılan DNA tamir mekanizması çalışmalarında en fazla üzerinde çalışılan XPD (Kseroderma pigmentosum complementation group D), XRCC1 (X-ray repair complementing group 1) ve XRCC3 (X-ray repair complementing group 3) DNA tamir genleridir. Yapılan çalışmalarda, bu üç gende yaygın olarak birçok polimorfizm bildirilmiştir (43).

## **2.7. Kseroderma Pigmentosum (XP) Hastalıkları**

Kseroderma pigmentosum (XP)'un NER yolu bozuklukları; en çok bilinen Kseroderma pigmentosum (XP), Cockayne sendromu (CS) ve Trikotiyodistrofi (TTD) hastalığına neden olur. Kseroderma pigmentosum, Kaposi tarafından ilk olarak 1982 yılında tanısı konulmuş olup, nadir görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Kseroderma pigmentosum hastalarının, güneş ışığına maruz kalan yerlerinde dejeneratif değişiklikler karakteristiktir, aynı zamanda mikrosefali, nöronal bozulma, mental gelişme geriliği, motor aktivitesi bozuklukları, sağırılık gibi nörolojik anormalliklere, mental yetersizlikler, seksüel gelişim bozuklukları ve cücelik görülebilmektedir. Cockayne sendromu hastalarda ise güneşe duyarlılık, şiddetli nörolojik anomaliler, şiddetli mental ve fiziksel gerilikler, seksüel zayıflık, işitme kaybı, iskelet anomalileri ve kaşektik cücelik görülür. Trikotiyodistrofi (TTD) hastalarında da güneşe hassasiyet, deride çillenme, deride matriks proteinlerinin zengin sistein içeriğinin azalmasından dolayı tırnaklarda ve saçlarda kırılmalıklar meydana gelir. Kseroderma Pigmentosum hastaları CS ve TTD hastalarına göre kansere daha yatkındırlar (11).

### **2.7.1. Kseroderma Pigmentosum Genleri (XP)**

Kseroderma pigmentosum hastalarında XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV, CSA ve CSB olarak on gen belirlenmiştir (Tablo 2.4). Bunlardan yedisi NER tamirinde görev almakla birlikte, bu genlerdeki (XPA-XPG) mutasyonlar, UV'den kaynaklanan siklobütan pirimidin dimerleri ve karsinojenlerin DNA'da meydana getirdiği hasarlar hücrelerin yaşamsal faaliyetlerini değiştirirler. Nükleotit kesip çıkarma tamir yolunda gen ürünlerinin en önemli fonksiyonları belirlenmiştir. Genlerdeki mutasyon bölgeleri ile hücre fonksiyonları ve hastalık şiddetleri ilişkilendirilmiştir. Farklı mutasyonların farklı hücresel hasarlara neden olmasından dolayı klinik heterojenite ortaya çıkmaktadır (12).

**Tablo 2.4.** XP (Kseroderma pigmentosum genleri) (12)

XP genleri	Kromozoma Yerleşimi	Amino asit Sayısı	Özelliği
XPA	9q34.1	273	Hasarı tanıma ve bağlanma
XPB (ERCC3)	2q21	782	3'→5' helikaz
XPC	3p25.1	940	Tek iplikli DNA'yı tanıma ve bağlanma
XPB (ERCC2)	19q13.2	760	5'→3' helikaz ve TFII komponenti
XPE	11q12-13	?	Tanıma
XPF (ERCC4)	16q13.3	916	5' bölgesi tamiri
XPG (ERCC5)	19q32.33	1186	3' bölgesi tamiri
XPV	6q21	713	Polimeraz aktivitesi
CSA (ERCC8)	5. kromozom	396	Transkripsiyon ve tamir
CSB	10q11-21	1493	Helikaz , tamir ve transkripsiyon

### 2.7.2. Kseroderma Pigmentosum Group D (XPD) Geni

Kseroderma pigmentosum group D (XPD) geni, nükleotid kesip-çıkarma tamirinde görev alan bir tamir geni olup 19.kromozomun q kolunun 13.2 bölgesinde bulunur. 23 ekzon, 22 intron bulunur. Transkripsiyon ürünü 760 aminoasit olan bir gendir. Transkripsiyon faktörü II H (TFIIH)' ın basal transkripsiyon kompleksinin bir alt ünitesidir. Tamirde, ATP' ye bağımlı 5'→3' helikaz aktivitesi göstermekle birlikte, bu helikaz aktivitesi sayesinde DNA tamiri esnasında hasarlı bölgenin etrafını açmaktan da sorumludur. Tamir geni olan XPD birçok polimorfizmde tanımlanmış olup, aminoasit değişikliklerine neden olmalarından ötürü kodon 156, 312 ve 751 polimorfizmleri en önemlileridir (32). Birçok hastalıkta çalışılan XPD-312 geni polimorfizmi, tablo 2.5'te sonuçları ile beraber verilmiştir.

**Tablo 2.5.** XPD-312 geni polimorfizmi ile çalışılan hastalıklar ve sonuçları

<b>Çalışılan hastalık</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Ülke</b>
Kan kanseri (19)	Risk faktörü olarak anlamlı	Hindistan
Çocukluk çağı ALL (4)	Risk faktörü olarak anlamsız	Türkiye
Karsinojen vinil klorid ile DNA tamir (36)	Anlamlı	Amerika
B-hücreli lenfomalarda (2)	Risk faktörü olarak anlamsız	Türkiye
Kataraktın gelişiminde (47)	Anlamlı	Hindistan
Glakom (60)	Potansiyel risk faktörü	Pakistan
Meme kanseri (23)	Risk faktörü olarak anlamlı	Mısır
AML (33)	Tedavi belirlemede markır	Amerika
AFB1'e maruz karaciğer hücrelerinde (37)	Risk faktörü olarak anlamsız	Çin
Mesane kanseri (9)	Risk faktörü olarak anlamlı	Tayvan
Gastrik kanser (63)	Risk faktörü olarak anlamlı	Çin
Cisplatin tedavisinde akciğer kanserliler(7)	Risk faktörü olarak anlamlı	İspanya
Sigara içen akciğer kanserliler(20)	Risk faktörü olarak anlamlı	Amerika
Meme kanserindeki PAH –DNA (56)	Etkileşimin yükseltir.	Amerika
Bazal hücreli kanserler (57)	Tekrarlama riskini arttırır.	Danimarka
DNA tamirinde (38)	Etkilidir.	Amerika
Çocukluk çağı ALL (48)	Risk faktörü olarak anlamsız	Tayland
Lenfositlerde BPDE-DN etkileşiminde(50)	Anlamsız	İtalya
Prostat kanseri(3)	Risk faktörü olarak anlamlı	Tayvan
Primer NER ve bazaltranskripsiyonda (34)	Etkili olduğu	Fransa
NER-mismatch ve kolarektal kanser (30)	Risk faktörünü arttırır	Amerika
Primer melanom (42)	Risk faktörünü artırır	Amerika
Gama radyasyonlu lenfositlerde (55)	Anlamlı	Poland
Prostat kanseri (53)	Risk faktörü olarak anlamlı	Amerika
Özefagus skuamoz hücre kanseri (62)	Risk faktörü olarak anlamsız	Çin
Cisplatin tedavisi alan akciğer kanserl (54)	Risk faktörü olarak anlamsız	Kore
Oral lökoplaki (40)	Risk faktörünü artırır.	Hindistan



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Prostat kanserine yatkınlığın belirlenmesinde XPD geni kodon 312 polimorfizminin Türk popülasyonundaki belirleyiciliğini ortaya koymayı amaçlayan bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından prostat kanseri tanısı konan 40-80 yaşları arasında 100 olgu ile sağlıklı ve aile öyküsünde PK öyküsü bulunmayan 36-88 yaşları arasında 150 erkek kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Gereç

Çalışmanın gerçekleştirildiği Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda kullanılan cihaz-gereçler ve kimyasallar aşağıda liste halinde verilmiştir:

##### 3.1.1. Kullanılan Gereçler

Jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi (Gene Genius)	
PCR aleti (thermal cycler) (PE GenAmp PCR system 9700)	
Spektrofotometre (Nanodrop 1000)	Elektroforez tankı (Consort E844)
Vortex (Janke and Kunkel, UF-2)	Zaman Ayarlı Santrifüj (sigma)
Manyetik karıştırıcı (ısıtıcılı) (Heidolph)	Hassas terazi (Setra)
Su banyosu (Nüve)	Buzdolabı (Arçelik)
Deep – freze (Arçelik)	Mikrodalga fırın (Arçelik)

Mikropipetler (10-100-1000)	Pipet Uçları
Mezür (100'lük, 1000'lik)	Beher (250'lik, 500'lük)
Falkon tüpü (50'lik)	Ependorf tüpü (1.5 ml 'lik)
PCR tüpleri (strip)	

### 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Buffer 1 (Diagen)	Buffer 2 (Diagen)	Buffer 3 (Diagen)
Buffer 4 (Diagen)	Buffer 5 (Diagen)	Proteinaz K (Diagen)
dNTP (Biotools)	MgCl <sub>2</sub> (Biotools)	10XPCR Buffer (Biotools)
Taq DNA polimeraz (Biotools)		Agaroz (Sigma)
Tris (Sigma)	Borik asit (Sigma)	EDTA (Sigma)
Moleküler weight marker (Fermantase)		

### 3.2. Yöntemler

Çalışmamızda olgular ile kontrol grubu bireylerinden alınan periferik kan örneklerinde DNA izolasyon işlemlerini takiben DNA konsantrasyon ve kalite değerlendirmeleri, PCR reaksiyonları ve ARMS yöntemi ile analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir. Aşağıda uygulanan yöntemlerin aşamaları maddeler halinde belirtilmiştir:

### 3.2.1. DNA Ekstraksiyonu

Kan örneklemlerinden DNA ekstraksiyonunda Mobia UltraClean DNA Ekstraksiyon Kiti kullanılmış olup uygulama aşamaları üretici firma protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir:

1. Eppendorf tüplerinin üzerlerine olgu protokol numaraları yazılmıştır.
2. Her eppendorf tüpüne 20 mikrolitre Proteinase K ile 200 mikrolitre kan ve 200 mikrolitre B1 solüsyonu eklenmiştir.
3. Kapaktaki damlacıkları düşürmek için kısa bir süre spin atırılıp, tüplerin üstüne 200 mikrolitre B2 solüsyonu eklenmiştir.
4. Tüpler 15 saniye vortekslenip, kapaktaki damlacıkları düşürmek için kısa bir süre spin atıldıktan sonra tüm karışım filtreli tüpe aktarılmıştır.
5. Tüpler 1300 rpm'de 1 dakika santrifüj edilip, spin tüpler yeni tüplere aktarıldıktan sonra üzerlerine 500 mikrolitre B3 solüsyonu eklenmiştir.
6. Tüpler 1300 rpm'de 30 saniye santrifüj edildikten sonra spin filtreleri çıkarılıp, süzüntü dökülmüştür ve spin filtreleri tüplere geri yerleştirilmiştir.
7. Tüplerin üzerine 500 mikrolitre B3 solüsyonu eklenerek, 13000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildikten sonra spin kolonları çıkarılıp, süzüntü dökülmüştür, spin kolonları tekrar geri yerleştirilmiştir.
8. Tüplerin üzerine 500 mikrolitre B4 solüsyonu eklenerek, 13000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildikten sonra spin filtreleri dikkatlice çıkarılmıştır.
9. Üzerine protokol yazılmış olan tüplere spin kolonları yerleştirilip, üzerlerine su banyosunda 65 santigrat derecede ısıtılan 200mikrolitre B5 solüsyonu eklenmiştir
10. Tüpler 65 santigrat derecede 5 dakika etüvde inkübe edilip, 1300 rpm'de 2dakika santrifüj edildikten sonra filtreli tüpler atılmış, süzüntü gerekli saklama kutusuna yerleştirilmiştir.

### **3.2.2. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi**

DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin ölçülmesinde Nanodrop Spektro kullanılmıştır. Ölçümler 1.5mikrolitre DNA ile gerçekleştirilmiş olup, hasta ve kontrollerin absorbans oranı 1.8 ile 2.2 arasında bulunmuştur.

### **3.2.3. Kullanılan Moleküler Tanı Teknikleri**

#### **3.2.3.1. ARMS (Amplification Refractory Mutation System) Yöntemi**

Genomik DNA'daki nokta mutasyonlarının, küçük delesyonların ve insersiyonların saptanmasında kullanılan ARMS yöntemi birbirini tamamlayan iki reaksiyon basamağından oluşmaktadır. Bu reaksiyon basamaklarından ilkinde mutant diziye özgü, ikincisinde ise normal diziye özgü primerler kullanılmıştır. Bu yöntemle hedef DNA bölgesinde mutasyon varlığı/yokluğu saptanmıştır. Homozigot, heterozigot veya normal ayrımı ise her iki reaksiyonun sonuçları birlikte değerlendirilerek yapılmıştır. İki farklı reaksiyon tüpünde gerçekleştirilen yöntemde tüplerden birinde (I. tüp) normal diziye, diğerinde ise (II. tüp) mutant diziye özgün forward primer kullanılmıştır. Her iki tüpte de reverse ve internal primerler ortaktır. Her iki tüpte (tüp I ve II ayrı ayrı ve aynı kişiye ait genomik DNA'daki hedef gen bölgesi PCR ile çoğaltıldıktan (amplifikasyon) sonra ürünler agaroz jel elektroforezde yürütülmüştür. Çoğalma sadece I.tüpte gerçekleşmişse birey araştırılan mutasyon yönünden normal, sadece II.tüpte gerçekleşmişse homozigot mutant, her iki tüpte de gerçekleşmişse heterozigot olarak kabul edilmiştir. İnternal primer PCR'da sorun olup olmadığını kontrol etmek için koyulmuştur. Özetle, her genomik DNA ve mutasyon noktası için, iki farklı tüpte iki PCR ve toplam 3 farklı primer kullanılarak elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirilmiştir.

Kullanılan XPD kodon 312 için primerler aşağıda verilmiştir:

G allel Forward: CTGGCCAACCCCGTGCTGCCCG TM: 69.8

A allel Forward: CTGGCCAACCCCGTGCTGCCAA

G ve A alleli range aralığı 271bp

Internal forward: GCGTCAACCTCACCCGCCGGACCC TM: 69.8

Reverse: TTGCGCTGGATGCACACGCGCTGG TM: 68.2

Internal kontrol range aralığı 556bp

**Tablo 3.1.** XPD kodon 312 polimorfizmi için uygun reaksiyon karışımları ve miktarları

Reaksiyon karışımı	Miktar ( $\mu$ l)
Buffer	5
MgCl <sub>2</sub>	5
Dntp	0.4
Primer reverse	4
G forward, A forward, internal forward	2
Taq	0.2
Su	26.4
DNA	5
Toplam miktar	50

**Tablo 3.2.** PCR koşulları

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık <sup>0</sup> C	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyon	94	5dk.	1
Denatürasyon	94	45sn.	40
Annealing	67.5	45sn.	
Extension	72	45sn.	
Son uzama	72	5dk.	1

### **3.2.4. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroferezi ile Ayrılması**

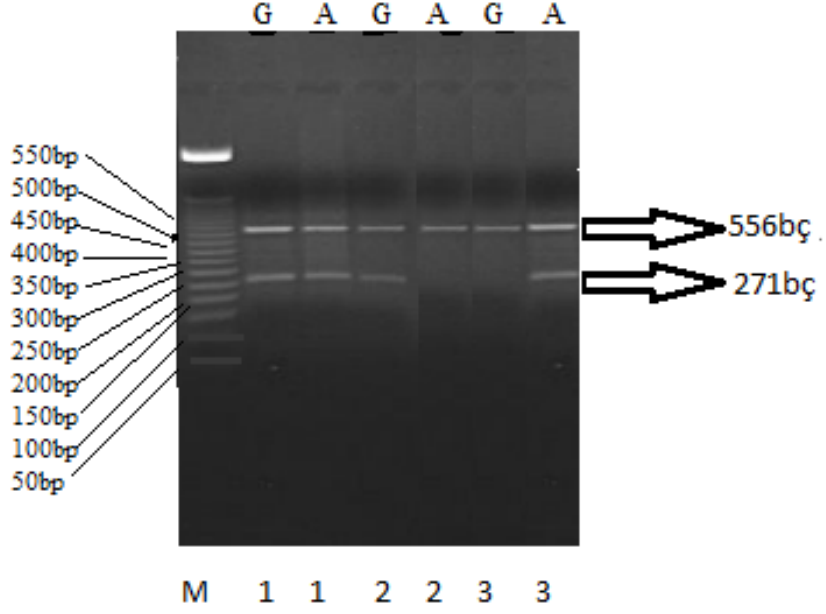
PCR örneklerinin incelenmesinde %2'lik agaroz jel kullanılmıştır. Bunun için agaroz, 5XTBE solusyonu içerisinde mikrodalgada çözdürülmüş ve oluşan çözeltiye etidyum bromür konulmuştur.

Elektroforeze başlamadan önce tank, taraklar ve jel yatağı distile su ile temizlenmiştir. Jel yatağına taraklar yerleştirilmiş hazırlanan jel dökülmüş ve soğutmaya bırakılmıştır. Soğuyan jelden alınmış taraklar çıkarılıp, TBE ile doldurulmuş ve benç üzerinde dengesi sağlanmış tank içine konulmuştur.

10µl PCR ürünü 2.5µl 6X'lik yükleme tamponu ile karıştırılarak kuyulara yüklenmiştir. Yükleme işleminden sonra elektrodlar yerleştirerek 220 voltta yürütülmüştür. Elektroferez işleminden sonra jel, görüntüleme ve dökümantasyon sistemi ile değerlendirilmiştir.

### **3.2.5. Jelin Görüntüleme Sistemi ile Değerlendirilmesi**

Agaroz jel elektroferezi ile ayrılmış DNA örneklerindeki allel dağılımları jel görüntüleme sistemi aracılığıyla GG, GA, AA genotipleri olarak tanımlanmışlardır. Sonuçlara göre bireyler homozigot wild, homozigot mutant, heterozigot olarak adlandırılmışlardır. Şekil 3.1.'de genotiplemede kullanılan jel görüntüsü gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** ARMS tekniği kullanarak oluşan frankmantların jel elektroforezinde görüntüsü (M: markır, 1:G ve A allelerini taşıyan heterozigot hasta, ; 2: G alleli taşıyan homozigot hasta; 3: A alleli taşıyan heterozigot hasta)

### 3.2.6. Kullanılan Çözeltiler

#### 3.2.6.1. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler

##### 3.2.6.1.1. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (2X)

300ml 5XTBE ‘den alınarak beher içine konulmuş ve üzerine 6gr agaroz ilave edilerek karıştırılıp, mikro dalga fırın içinde 5 dakika %100’lük güç ile başlanarak %10’luğa kadar kaynadıkça düşürülmüştür. Süre tamamlandıktan sonra alınan karışıma

16mikrolitre etidyum bromür eklenmiş ve solusyon tanka dökülmüş, 1 saat sonra tankdan çıkarılarak kullanılmaya hazır +4 °C' de saklanmıştır.

20X Tris-Borik Asit-Etilendiamintetraasetat (TBE) hazırlanması için;

121 gram Tris baz (1M) ve 61.7 gram borik asit (1M) ve 7.44 gram EDTA (20mM) tartılarak beher içine aktarılmıştır. Üzerine 1000ml distile su ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü ve oda ısısında saklanmıştır.

### **3.2.7. İstatiksel Analizler**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasında genotip dağılımları kıkare ( $X^2$ ) testi ile değerlendirilmiştir. Odds Ratio oranları hesaplanmıştır.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 40-80 yaşları arasında yaş ortalaması  $70.4 \pm 7.71$  olan 100 PK olgusu ile 36-88 yaşları arasında yaş ortalaması  $61.51 \pm 17.12$  olan 150 sağlıklı kontrol grubu bireyleri ile XPD kodon 312 polimorfizimine ilişkin genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırılmıştır.

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşa Göre Genotip Dağılımları

Çalışmamızda hastaların ve kontrol gruplarının yaşa göre genotip frekansları bakılmış olup herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Yaşa göre heterozigot (GA) ve mutant (AA) genotiplerinde artış ya da azalış gözlenmemiştir. Tablo 4.1.'de hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre genotip dağılımları verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaşa Göre Genotip Dağılımları

GENOTİP	HASTA YAŞ ORTALAMASI	KONTROLGRUBU YAŞ ORTALAMASI
GG	$71.46 \pm 7.61$	$61.14 \pm 17.68$
GA	$67.31 \pm 8.42s$	$61.47 \pm 17.24$
AA	$73.12 \pm 4.09$	$63.55 \pm 14.24$

### 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip Frekansının Karşılaştırılması

Çalışmamızda hastaların %52'si yabanıl (GG), %32'si heterozigot (GA), %16'sı mutant (AA) genotipte olduğu ve bu sonuçlar doğrultusunda hastaların çoğunluğunda yabanıl genotip gözlenmiştir. Tablo 4.1' de hasta genotip dağılımları verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta genotip dağılımları

Genotipler	PROSTAT KANSER GRUBU	
	N	%
GG	52	52
GA	32	32
AA	16	16

Çalışmamızda kontrol grubunun %64'ü yabanıl (GG), %24'ü heterozigot (GA), %12'si mutant (AA) genotipte olduğu ve hastalarda olduğu gibi çoğunluğunda yabanıl genotip gözlenmiştir. Tablo 4.2'de kontrol grubu genotip dağılımları verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu genotip dağılımları

Genotipler	KONTROL GRUBU	
	N	%
GG	96	64
GA	36	24
AA	18	12

Hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları kıkare ( $x^2$ ) testi ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.4'de hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımları verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastalar ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları

Genotipler	PROSTAT KANSER GRUBU		KONTROL GRUBU	
	N	%	N	%
GG	52	52	96	64
GA	32	32	36	24
AA	16	16	18	12

Kikare testi sonucu XPD geni kodon 312 polimorfizminin meydana getirdiği üç farklı genotip açısından (GG ,GA ,AA) kanser olguları ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.167 , p>0.05).

#### 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Allel Frekansının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında allel frekansları kikare ( $\chi^2$ ) testi ile karşılaştırılmıştır. Kikare testi sonucu XPD kodon 312 polimorfizminin meydana getirdiği iki allel (G, A) kanser olguları ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.136 p>0.05). Tablo 4.5'te hasta ve kontrol grubunun allel frekansları verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastalar ve kontrol gruplarının allel frekanslarının karşılaştırılması

Allel	Hasta	Kontrol	p değeri
G alleli (Asp)	136	228	0.136
A alleli (Asn)	64	72	

#### 4.4. Hastaların Kontrol Grubuna Göre Taşındığı Risk Faktörü (OR)

Hastalığın ortaya çıkmasında, hasta grubuna göre taşındığı risk 1.64 olarak çıkmış fakat bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Tablo 4.6'da hasta ve kontrol grubunun OR değerleri verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hastalığın ortaya çıkmasında, hasta grubunun kontrol grubuna göre taşıdığı risk oranı (A alleli için)

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>OR(CI%95)</b>
GA	32	36	1.64(0.915-2.942)
GG	52	96	
AA	16	18	1.64(0.773-3.485)
GG	52	96	

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır. Bu faktörlerin etkisi ile sinyal ileti sistemi, apoptoz ve hücre siklusunda yer alan gen ekspresyon bozuklukları rol almaktadır. Genetik polimorfizmler DNA tamir kapasitesinde kişisel farklılıklara yol açabilmekte ve kısmen de olsa hücrelerin genotoksik ajanlara karşı hassasiyetini değiştirerek kanser hücresine dönüşmesine sebep olabilmektedir. Karsinogen ve antikanser ajanların neden olduğu DNA hasarlarını düzelten DNA tamir sistemlerinin, yetersiz ya da hatalı DNA tamir mekanizmalarının çeşitli maliniteler için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (31).

Xeroderma pigmentosum group D nükleotid kesip çıkarma tamiri mekanizması ile DNA tamirinde görev alan bir genidir. Nükleotid kesip çıkarma tamirinde hasarlı bazlar oligonükleotid parçaları olarak kesilir ve bu sayede birçok DNA hasarının özellikle de heliks distorsiyonuna neden olanların onarımında etkilidir. Nükleotid kesip çıkarma tamir mekanizması daha çok ultraviyole ışığı ve polisiklik hidrokarbonlara bağlı DNA hasarının tamirinde görev alır. Kalıtsal sendromları (Xeroderma pigmentosum 'XP', Cockayne sendromu 'CS', Trichothiodystrophy 'TTD') olan bireylerde NER mekanizmasında bozukluklar saptanmıştır, bu bireylerde güneşe duyarlılık, bazı dokularda erken yaşlanma, nörolojik bozukluklar ve genellikle UV kaynaklı cilt kanseri insidansında artış gözlenmiştir. Xeroderma pigmentosum group D genindeki tek nükleotid değişimleri birçok çalışmaya konu olmuştur (31). Xeroderma pigmentosum group D kodon 312Asn varyantı ile PK arasındaki ilişki araştırılmış ve çalışmaların grup özellikleri Tablo 5.1'de, genotip frekansları Tablo 5.2'de verilmiştir.

Çalışmamızda 100 PK'lı olgu ve 150 kontrol grubundan oluşmuş bir Türk populasyonu, XPD 10. ekzonunda yer alan XPD G23591A polimorfizmi ile PK arasındaki ilişkisi incelenmiş olup anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Rybicki ve arkadaşlarının Amerika'da 2004 yılında 637 beyaz ırk kökenli prostat kanseri olgusu ve 480 kontrolle yapılan çalışmada XPD kodon 312, XPD kodon 751 ve XRCC1 kodon 399 polimorfizmleri incelenmiş olup literatürden ulaşılabildiğimiz

kadarıyla yapılan ilk çalışmadır. Akciğer kanserinde XPD kodon Asp312Asn ve XRCC1 kodon Arg399Gln varyantlarına bakılmış ve bu iki gendeki tek nükleotid değişimi polimorfizmle ilişkilendirilerek anlamlı bulunmuştur (10). Rybicki ve arkadaşları bu çalışmadan yola çıkarak prostat kanserinde de polimorfizmle ilişkisi olup olmadığına bakmışlar ve çalıştıkları üç genden XPD kodon 312'de A alleli taşıyan bireylerin özellikle homozigot taşıyıcısı iseler PK riskini arttırdığını gözlemlemişlerdir. Bununla beraber XPD kodon 312 Asn varyantı taşıyanların XRCC1 kodon 399 Gln varyantını da beraberinde taşıması durumunda PK riskini 4.8 kat arttırdığı gözlenmiştir. Mekanik olarak genetik etkileşimler aynı biyolojik yolları içeren genler arasında daha olası düşünülürken, farklı yollarda görev alan genler arasında da etkileşim görülebilmektedir. Çünkü, XRCC1 kodon 399 Gln ve XPD kodon 312 Asn varyantı durumunda çevresel faktörlere maruz kalarak DNA hasarı oluşmuş ve bu hasar tamirinde baz eksizyon tamiri ve nükleotid eksizyon tamir yollarına ihtiyaç duyulabileceği öne sürülmüştür. Bu yollardan yalnız birinin verimli çalışmasını engelleyen bir hasar, her iki yolda sorun olduğunda etkileşimleri artarak hastalık riskinin artabileceği gözlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada aile öyküsü, yaş ve PSA seviyelerine göre karşılaştırmalar yapılmış aile öyküsü pozitif olan, 62 yaşın üstünde olanlar ve PSA seviyesi yüksek olanlarda XPD kodon 312 Asn varyantının taşınması 2 kat oranında arttığı gözlemlenmiştir. Xeroderma pigmentosum group D kodon 312 Asn varyantının 1.61 oranında prostat kanserini arttırdığı gözlemlenmiş olup (53), bizim yaptığımız çalışmayı desteklememektedir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız aynı yöntemle yapılmıştır, yöntemden kaynaklanan bir farklılık söz konusu değildir. Farklı sonuçların nedeni popülasyonların farklı olmasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda bu çalışmada belirtilen; yaşa bağlı XPD kodon 312 Asn taşıyıcılığının artması durumu da bizim çalışmamızı desteklememiştir.

Bau ve arkadaşlarının Tayvan 'da 2007 yılında, 123 prostat kanserli olgu ve 479 kontrol ile yapılan çalışmada, XPD kodon 312 polimorfizmine RFLP yöntemi ile HPY99I enzimi kullanılarak çalışılmıştır. Referans olarak XPD kodon 312 G alınmış, heterozigot ve homozigot XPD kodon 312 A ile PK riski  $X^2$  testi ile  $p=0.003$  ( $p<0.05$ ) bulunan değere ve istatistiksel olarak hesaplanmış risk faktörü; heterozigot 1.84,

homozigot 1.75 değerlerine dayanarak PK riski açısından belirgin bir bağlantının olacağı belirtilmiştir. Homozigot ya da heterozigot A allellerinden herhangi birisi XPD kodon 312’de olması durumunda PK riskinin arttığı ve PK için markır olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (3). Bunun yanı sıra bu konuda çok fazla çalışmanın olmadığı daha kapsamlı bir çalışmanın yapılması gerektiği ileri sürülmüş olup, bu çalışmanın sonuçları Rbicky ve arkadaşlarını desteklerken bizim çalışmamızı desteklememektedir. Bu çalışmada yaş faktörü bildirilmemiştir, yöntemlerin ve popülasyonların farklılığından kaynaklanan sonuç uyumsuzluğu söz konusu olabilir.

Eric Yeoh ve arkadaşlarının 2009’da Güney Avusturalya’da beyaz ırklarla 118 prostat kanserli olgu ve yaşları birbiri ile uyuşan 132 kontolle yaptıkları ve DNA tamir sistemlerinden baz ekzisyon tamirinden sorumlu hOGG1 C1245G, XRCC1 G28152A; nükleotid ekzisyon tamirinde rol alan XPD G23591A; homolog rekombinasyon tamir sisteminde rol alan RAD51, G135C, XRCC3 C18067T ile yaptıkları pilot çalışmada hOGG1 C1245G tek nükleotid değişiminin dışındaki diğer genlerin polimorfizm ile ilişkisinin bulunmadığını gözlemlemişlerdir. Çalışmada RFLP yöntemi kullanılmış genotip frekansları  $X^2$  testi ile değerlendirilmiş olup, XPD kodon 312 Asn taşıyan hasta ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır. Risk faktörünün de 0.98 çıkması bu sonucu desteklemiştir (17). Bu çalışma bizimle aynı istatistiksel yöntemleri kullanarak diğer çalışmaların aksine anlamlı olmadığını bulan ve bu sonuç ile Rbicky, Bau ve arkadaşlarının çalışmalarıyla çelişirken, bizim çalışmamızı destekleyen literatürden ulaşabildiğimiz tek çalışmadır. Çalışmada yöntem olarak RFLP kullanılmış olup Rbicky ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile yöntemlerinin de tutup sonucun tutmaması farklılığın yöntemden kaynaklanmadığını göstermektedir.

Mandal ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan’da 2010 yılında 171 prostat kanserli olgu ve 200 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, XPD kodon 312, XPD kodon 751 ve XRCC1 399 varyantlarının polimorfizm ile ilişkilendirilmesi çalışılmıştır. İstatistiksel olarak  $X^2$  testi sonucu  $p=0.003$  bulunmuştur (41). Çalışmanın sonucunda XPD kodon 312 ve XRCC1 kodon 399 varyantlarının PK riskini arttırmış olduğunu gözlemlemiş olup, bizim çalışmamızı desteklememektedir.

Lavender ve arkadaşlarının 2010 yılında, 208 Afrika kökenli PK hasta ve 665 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, DNA tamirinden sorumlu 6 gendeki tek nükleotid değişiminin polimorfizm ile ilişkisi incelenmiştir. Bu genler NER ve BER DNA tamir mekanizmalarında görev alan; OGG1 326 Cys, XPA-4A, XPD 312 Asn, XPD 751Gln, XRCC1 399 Gln ve APEX1 148 Glu genleri olup, varyantlarından en az biri kalıtsaldır. Özellikle XPD kodon 312 Asn allelinden en az birine sahip olan bireylerde homozigot XPD kodon 312 Asp taşıyanlara göre 1.3 ila 8.6 arasındaki bir değerle PK riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. İstatiksel olarak LR sistemine göre; 2 alleli de taşıyan bireylerde yüksek oranda artmış risk olarak değerlendirilirken, MDR modeli ile elde edilmiş sonuçlar XPD kodon 312 Asn alleli taşıyanların PK riskini artırıcı olduğunu onaylamamıştır. DNA tamir mekanizmasından sorumlu genlerdeki tek nükleotid değişimleri incelendiğinde homojenliği için her seferinde bir  $X^2$  testi kullanılmış olup, bu teste göre bakılan 6 gende hasta ve kontrol grubu arasında MDR modelini destekler nitelikte olup, hiçbir farklılık bulunmamıştır. Literatürdeki bu bulgular Afrika kökenli erkeklerde yapılan ve LR analizi ile 8.6 oranında artmış risk gözlenen bu çalışmayı onaylamaktadır. Bunun yanı sıra bu çalışmada gen etkileşimleri kontrol edilmiş olup, çalışılan grup arasında XPD kodon 312 Asn ile XRCC1 399 Gln allel varyantları arasında potansiyel etkileşim bulunmuştur. İlerlemiş PK'lı olgularda LR analizine göre, 8 kat artmış risk taşındığı gözlemlenmiştir. Bu sonucu Rybicki ve arkadaşlarının yaptığı çalışma onaylamıştır (35). Bu çalışmada verilen LR yöntemi tek değişkene bakılarak yapılan bir analiz olduğundan bizim çalışmamızda karşılaştırmayı onu baz olarak almamız gerekmektedir ve Eric Eoh ve bizim çalışmamızı desteklemezen yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir.

Nükleotid ekzisyon tamirinden sorumlu olan XPD, helikaz aktivitesinden sorumlu olup kodon Asy312Asp varyantı bir çok hastalıkta polimorfizm çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda genotip frekansları popülasyondan popülasyona değişmekle beraber çelişkili veriler elde edilmiştir (31). Gerek Tayvan'da ve Hindistan popülasyonunda gerekse beyaz ırk olarak anılan Avrupa popülasyonlarında XPD gen polimorfizmleri PK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılması, bizim de çalışmamızda XPD gen polimorfizminin Türk popülasyonunda PK



ile ilişkisinin olmadığını ortaya koymamız, aynı zamanda literatürden ulaştığımız kaynakların sınırlı olması XPD polimorfizminin daha kapsamlı çalışılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Yaptığımız çalışma XPD kodon 312Asn polimorfizmi ile PK arasında ilişkiyi Türk popülasyonunda araştıran ilk çalışmadır.

**Tablo 5.1.** Çalışmalardaki grupların özellikleri

<b>Çalışmalardaki Grupların Özellikleri</b>					
<b>Araştırmacı, Yıl</b>	<b>Ülke</b>	<b>Populasyon</b>	<b>Prostat Kanseri Olguları</b>	<b>Kontrol Grubu Bireyleri</b>	<b>Metod</b>
Rybicki ve arkadaşları, 2004 (53)	Amerika	Avrupa	637	480	ARMS
Bau ve arkadaşları, 2007 (3)	Tayvan	Asya	123	479	RFLP
Eric Yeoh ve arkadaşları, 2009 (17)	Avustralya	Asya	118	132	RFLP
Lavender ve arkadaşları, 2010 (35)	Afrika	Afrika	208	665	Dizileme
Mandal ve arkadaşları, 2010 (41)	Hindistan	-	171	200	ARMS
Bizim çalışmamız	Türkiye	Türk	100	150	RFLP

**Tablo 5.2.** Çalışmalarda elde edilen XPD kodon 312 genotip dağılımları

<b>Çalışmalarda Elde Edilen XPD kodon 312 Genotip Dağılımları</b>							
<b>Araştırmacı, Yıl</b>	<b>Prostat Kanseri Hastaları</b>			<b>Kontroller</b>			<b>p-value<sup>a</sup></b>
	<b>GG %</b>	<b>GA %</b>	<b>AA %</b>	<b>GG %</b>	<b>GA %</b>	<b>AA %</b>	
Rybicki ve arkadaşları, 2004 (53)	40.3	47.1	12.6	41.2	49.9	8.9	0.05
Bau ve arkadaşları, 2007 (3)	50.4	31.7	17.9	64.7	22.1	13.2	0.003
Eric Yeoh ve arkadaşları, 2009 (17)	69.1	40.9	6.1	77.3	47.4	7.3	1.0
Lavender ve arkadaşları, 2010 (35)	76.8	20.5	2.6	80.8	18.4	0.8	0.095
Mandal ve arkadaşları,2010 (41)	-	-	-	-	-	-	0.003
Bizim çalışmamız	52	32	16	64	24	12	0.167

Sonuç olarak , XPD kodon 312Asn polimorfizmi, Türk popülasyonunda PK için ayırıcı bir genetik markır olmaktan uzaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, PK 100 olgu ve PK olmayan 150 erkek kontrolde, ARMS yöntemi kullanılarak XPD kodon 312Asn polimorfizmi araştırılmıştır. Bu polimorfizmlerin hasta ve kontroller arasında genotip dağılımı açısından farklılık gösterip göstermediğini ve PK için genetik markır olarak kullanılabilirliğini belirlemek amaçlanmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda;

- Türk populasyonunda XPD kodon 312Asn polimorfizmi GG, GA, AA genotiplerinin dağılımının PK hastaları ve kontrol gruplarında birbirine çok yakın oldukları, genotip dağılımları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.136$  ,  $p>0.05$ ).

## 7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Baltacı, S., K., Anafarta, Y., Bedük, N., 2007, Prostat Kanseri, Temel Üroloji, 3. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 740-766s.
2. Barış, S., Celkan, T., Batar, B., Guven, M., Ozdil, M., Ozkan, A., Apak, H., Yıldız, I., 2009, Association between genetic polymorphism in DNA repair genes and risk of B-cell lymphoma, *Pediatr Hematol Oncol*, 26 (6): 467-72p.
3. Bau, D., T., Wu, H., C., Chiu, C., F., Lin, C., C., Hsu, C., M., Wang, C., L., Wang, R., F., TSAI, F., J., 2007, Association of XPD polymorphisms with prostate cancer in Taiwanese patients, *Anticancer Res.* 27: 2893-6p.
4. Batar, B., Güven, M., Barış, S., Celkan, T., Yıldız, I., 2009, DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia, *Leuk Res.*, 33 (6): 759-63p.
5. Berger, M., F., Lawrence, M., S., Demichelis, F., Drier, Y., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Y., Sboner, A., Esgueva, R., Pflueger, D., Sougnez, C., Onofrio, R., Carter, S., L., Park, K., Habegger, L., Ambrogio, L., Fennell, T., Parkin, M., Saksena, G., Voet, D., Ramos, A., H., Pugh, T., J., Wilkinson, J., Fisher, S., Winckler, W., Mahan, S., Ardlie, K., Baldwin, J., Simons, J., W., Kitabayashi, N., MacDonald, T., Y., Kantoff, P., W., Chin, L., Gabriel, S., B., Gerstein, M., B., Golub, T., R., Meyerson, M., Tewari, A., Lander, E., S., Getz, G., Rubin, M., A., Garraway, L., A., 2011, The genomic complexity of primary human prostate cancer, *Nature*, vol 470:214-220p.
6. Birben, E., 2006, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), *Astım Allerji İmmünoloji*, 4(2), 92-94.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

7. Camps, C., Sarries, C., Roig, B., Sanchez, J., J., Queralt, C., Sanco, E., Martinez, N., Taron, M., Rosell, R., 2003, Assessment of nucleotide excision repair XPD polymorphisms in the peripheral blood of gemcitabine/cisplatin –treated advanced non-small-cell lung cancer patients, *Clin Lung Cancer*, 4(4):237-41p.
8. Chan, J., M., Jou, R., M., Carroll, P., R., 2004, The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States, 172;13-17p.
9. Chang, C., H., Wang, R., F., Tsai, R., Y., Wu, H., C., Wang, C., H., Tsai, C., W., Chang, C., L., Tsou, Y., A., Liu, C., S., Bau, D., T., 2009, Significant association of XPD codon 312 single nucleotide polymorphism with bladder cancer susceptibility in Taiwan, *Anticancer Res.*, 29; (10): 3903-7p.
10. Chen, S., Tang, D., Xue, K., Xu, L., Ma, G., Hsu, Y., Cho, S., S., 2002 DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis (Lond.)*, 23: 1321–1325p.
11. Clarkson, S., G., Wood, R., D., 2005, Polymorphisms in the human XPD (ERCC2) gene, DNA repair capacity and cancer susceptibility: An appraisal DNA repair; 4: 1068–74p.
12. Cornetta, T., Festa, F., Testa, A., Cozzi, R., 2006, DNA damage repair and genetic polymorphisms: assessment of individual sensitivity and repair capacity, *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 66, no. 2, pp. 537-545p.
13. Debeleç-Bütüner, B., Kantarcı, G., 2006, Mutasyon, DNA hasarı, onarım mekanizmaları ve kanser ilişkisi, *Ankara Ecz. Fak. Dergisi*, 35:149-170say.
14. Dong, J., T., 2006, Prevalent mutations in prostate cancer , *J Cell Biochem*, 97: 433-447p.
15. Ekmekçi, A., Konaç, E., Önen, H., İ., 2008, Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık, *Marmara Medical Journal*, 21(3):282-295

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

16. Emil, A., Tanogho, J., ve Mcaninch, J.W., 2004, Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazisi, Genel Üroloji, 16. Baskı, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 410-418p.
17. Eric Yeoh, M., D., Edin F., Michael, F., 2009, DNA repair gene polymorphisms and prostate cancer risk in South Australia-result of pilot study, Urologic Oncology, 1078-1439p.
18. Ewing, C., M., Ray, A., M., Lange, E., M., Zuhlke, K., A., Robbins, C., M., Tembe, W., D., Wiley, K., E., Isaacs, S., D., Johng, D., Wang, Y., Bizon, C., Yan, G., Gielzak, M., Partin, A., W., Shanmugam, V., IZATT, T., SİNARİ, S., Craig, D., W., Zheng, S., L., Walsh, P., C., Montie, J., E., Xu, J., Carpten, J., D., Isaacs, W., B., Cooney, K., A., 2012, Germline mutations in HOXB13 and Sprostate-cancer risk, USA, N Engl J Med, 12;366(2):141-9
19. Gangwar, R., Ahirwar, D., Mandhani, A., Mittal, R., D., 2009, Influence of XPD and APE1 DNA repair gene polymorphism on bladder cancer susceptibility in north India, Urology, 73 (3): 675-80p.
20. Gao, W., M., Romkes, M., Day, R., D., Siegfried, J., M., Luketich, J., D., Mady H., H., Melhem, M., F., Keohavong, P., 2003, Association of the DNA repair gene XPD Asp 312Asn polymorphism with p53 gene mutations in tobacco-related non-small cell lung cancer, Carcinogenesis, 24 (10): 1671-6p.
21. Gsur, A., Feik, E., ve Madersbacher, S., 2003. Genetic pollymorphisms and prostate cancer risk. World Journal of Urology , 10: 345-378p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

22. Güneş, S., Bağcı, H., Sarıkaya, Ş., 2003, Prostat kanser genetiği, O.M.Ü. Tıp Dergisi, 20:152-158say.
23. Hussien, Y., M., Gharip, A., F., Awad, H., A., Karamir., A., Elsayy, W., H., 2011, Impact of DNA repair genes polymorphism (XPD and XRCC1) on the risk of breast cancer in Egyptian female patients, Mol Biol Rep.
24. <http://ketem.org/istatistik.php>
25. Imyanitov, E., Hanson, K., Zhivotovsky, B., 2005, Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition, Cell Death Differ , 12: 1004–1007p.
26. İzmirli, M., 2010, Prostat Kanserinin ELAC2 ve SRD5A2 Genlerindeki Polimorfizmler ile İlişkinin Araştırılması, Adana
27. Jacobsen, P., B., Lamonde, L., A., Honour, M., 2004, Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior, Psychooncology, 13: 80-85p.
28. Jernal, A., Murray, T., Ward, E., 2005, Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 55: 10-30p.
29. John, E., M., Schwartz, G., G., Koo, J., 2005, Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer, Cancer Res., 65: 5470-5479p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

30. Joshi, A., D., Corral, R., Siegmund, K., D., Haile, R., W., Le Marchand, L., Martinez, M., E., Ahnen, D., J., Sandler, R., S., Lance, P., Stem, M., C., 2009, Red meat and poultry intake, polymorphisms in the nucleotide excision repair and mismatch repair pathways and colorectal cancer risk, *Carcinogenesis*, 30:472-9p.
31. Kulaksız, G., Sancar, A., 2007, Nucleotide Excision Repair and Cancer, *Turk J Biochem*, 32 (3), 104–111.
32. Kumar, R., Angelini, S., Hemminki, K., 2003, Simultaneous detection of the exon 10 polymorphism and a novel intronic single base insertion polymorphism in the XPD gene using single strand conformation polymorphism, *Mutagenesis* vol.18 no.2 pp.207–209.
33. Kuptsova-Clarkson, N., Amprosone, C., B., Weiss, J., Baer, M., R., Sucheston, L., E., Zirpoli, G., Kopecky, K., J., Ford, L., Blanco, J., Wetzler, M., Moysich, K., B., 2010, XPD DNA nucleotide excision repair gene polymorphisms associated with DNA repair deficiency predict better treatment outcomes in secondary acute myeloid leukemia, *Int J Mol Epidemiol Genet.*, 1(4): 278-294p.
34. Laine, J., Mocquet, V., Bonfanti, M., Braun, C., Egly, J., M., Broeset, P., 2007, Common XPD polymorphisms have no measurable effect on nucleotide excision repair and basal transcription, *DNA Repair (Amst)*, 6: 1264-70p.
35. Lavender, N., A., Komolafe, O., O., Benford, M., Brock, G., Moore, J., H., Vancleave, T., T., States, J., C., Kittles, R., A., KIDD, L., R., 2010, No association between variant DNA repair genes and prostate cancer risk among men of African descent, *NIH Public Access*, 70,113-119p.



### KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

36. Li, Y., Marion, M., J., Zipprich, J., Santella, R., M., Freyer, G., Brandt-Rauf, P., W., 2009, Gene-environment interactions between DNA repair polymorphisms and exposure to the carcinogen vinyl chloride, *Biomarkers*, 14 (3): 148-55p.
37. Long, X., D., Ma, Y., Zhou, Y., F., Yao, J., G., Ban, F., Z., Huang, Y., Z., Huang, B., C., 2009, XPD codon 312 and 751 polymorphisms, and AFB1 exposure, and hepatocellular carcinoma risk, 9:400p.
38. Lunn, R., M., Helzlsouer, K., J., Parshad, R., Umbach, D., M., Harris, E., L., Sanford, K., K., Bell, D., A., 2000, XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency, *Carcinogenesis*, 21(4): 551-5p.
39. Lüleyap, H., Ü., 2008, *Moleküler Genetiğin Esasları*, Nobel Kitapevi, Adana, 139-150s.
40. Majumder, M., Sikdar, N., Ghosh, S., Roy, B., 2007, Polymorphisms at XPD and XRCC1 DNA repair loci and increased risk of oral leukoplakia and cancer among NAT2 slow acetylators, *Int J Cancer*, 20:2148-56p.
41. Mandal, R., K., Gangwar, R., Mandhani, A., Mittal, R., D., 2010, DNA repair gene X-ray repair cross-complementing group 1 and xeroderma pigmentosum group D polymorphisms and risk of prostate cancer; a study from North India, *DNA Cell Biol.*, 29:183-90p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

42. Millikan, R., C., Hummer, A., Begg, C., Player, J., de Cotret, A., R., Winkel, S., Mohrenweiser, H., Thomas, N., Amstrong, B., Krickler, A., Marret, L., D., Gruber, S., B., Culver, H., A., Zanetti, R., Gallagher, R., P., Dwyer, T., Robbeck, T., R., Busam, K., From, L., Mujumdar, U., Berwick, M., 2006, Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of multiple primary melanoma: the genes environment and melanoma study, *Carcinogenesis*, 27: 610-8p.
43. Müftüoğlu, M., 2003, DNA repair and premature aging syndromes, *Turk J Biochem*, 28 (1), 20-24p.
44. Ntais, C., Polycarpou, A., Ioannidis, J., P., 2003, Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 12: 120-126p.
45. Özen, H., Türkeri, L., 2007, Üroonkoloji, 1. Basım, Ertem Basın Yayın, Ankara
46. Özkan, A., 2009, Pediatrik Onkoloji, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri , İstanbul
47. Padma, G., Mamata, M., Reddy, K., R., Padma, T., 2011, Polymorphisms in two DNA repair genes (XPD and XRCC1) association with age related cataracts, *Mol Vis.*, 17:127-33p.
48. Pakakasama, S., Sirirat, T., Kanchhanachumpol, S., Udomsubpayakul, U., Mahasirimongkol, S., Kitpoka, P., Thithapandha, A., Hongeng, S., 2007, Genetic polymorphisms and haplotypes of DNA repair genes in childhood acute lymphoblastic leukemia, *Pediatr Blood Cancer*, 48:16-20p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

49. Parkin, D., M., Bray, F., Ferlay, J., Pisanı, P., 2002, Global cancer statistics, CA Cancer J Clin, 55:74-108p.
50. Pastorelli, R., Cerri, A., Mezzetti, M., Consonni, E., Airolı, L., 2002, Effect of DNA repair gene polymorphisms on BPDE-DNA adducts in human lymphocytes, Int J Cancer, 100: 9-13p.
51. Reiter R.E., ve Dekernion, J.B., Patrick, C., Walsh, M.D., 2005, Epidemiology of prostate cancer, etiology and prevention, Campbell's Urology, 8. baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 3003-3019.
52. Roemeling, S., Roobol , M., J., De Veries, S., H., 2006, Prevalance, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population, J Urol, 175: 1332-1336p.
53. Rybicki, B., A., Conti, D., V., Moreira, A., Çiçek, M., Casey, G., Witte, J., S., 2004, DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of prostate cancer, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 13: 23-9p.
54. Ryu, J., S., Hong, Y., C., Hans, H., S., Lee, J., E., Kim, S., Park, Y., M., Kim, Y., C., Hwang, T., S., 2004, Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy, Lung Cancer, 44:311-6p.
55. Rzeszowska-woly, J., Polanska, J., Pletrowska, M., Palyvoda, O., Jaworska, J., Butkiewicz, D., Hancock, R., 2005, Influence of polimorphisms in DNA repair genes XPD, XRCC1, and MGMT on DNA damage induced by gamma radiation and its repair in lymphocytes in vitro, Radiat Res., 164: 132-40p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ ( devam ediyor )

56. Tang, D., Cho, S., Rundle, A., Chen, S., Phillips, D., Zhou, J., Hsu, Y., Schnabel, F., Estabrook, A., Perera, F., P., 2002, Polymorphisms in the DNA repair enzyme XPD are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer, *Breast Cancer Res Treat.* 75(2): 159-66p.
57. Vogel, U., Hedayati, M., Dybdahl, M., Grossman, L., Nex, B., A., 2001, Polymorphisms of the DNA repair gene XPD: correlations with risk of basal cell carcinoma revisited, *Carcinogenesis*, 22 (6): 899-904p.
58. [www.p://prostatecancerinfolink.net/2011/06/17/acs-projects-33000-prostate-cancer-deaths-in-us-in-2011/](http://www.p://prostatecancerinfolink.net/2011/06/17/acs-projects-33000-prostate-cancer-deaths-in-us-in-2011/)
59. Yang, J., Wu, H., F., Zang, W., 2006, Polimorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility , *Front Biosci*, 11: 2052-2060p.
60. Yousaf, S., Khan, M., I., Micheal, S., Akhtar, F., Ali, S., H., Riaz, M., Ali, M., Laly, P., Waheed, N., K., Den hollander, A., I., AHMED, A., QAMAR, R., 2011, XRCC1 and XPD DNA repair gene polymorphisms: a potential risk factor for glaucoma in the Pakistani population, *Mol Vis.*, 17: 1153-63p.
61. Yu, H., P., Wang, X., L., Sun, X., Su, Y., H., Wang, Y., J., Lu, B., Shi, L., Y., Xiong, C., L., Li, Y., Y., Li, F., Xu, S., Q., 2004, Polymorphisms in the DNA repair gene XPD and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Genet Cytogenet.*, 154: 10-5p.

- 62.** Zeigler-Johnson, C., Friebel, T., Walker, A., H., 2004, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A43 genotypes and haplotypes in the etiology and severity of prostate cancer, *Cancer Res.*, 64: 8461-8467p.
- 63.** Zhang, C., Z., Chen, Z., P., Xu, C., Q., Ning, T., Li, D., P., Hou, R., P., 2009, Correlation of XPD gene with susceptibility to gastric cancer, *Ai Zheng*, 28 (11): 1163-7p.

**ÖZGEÇMİŞ**  
**HİLAL YILDIZ**

**Kişisel bilgiler:**

Doğum Tarihi: 30.06.1987

Doğum Yeri: İstanbul

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Bekar

**Eğitim Durumu:**

Yıl	Üniversite	Ortalama
Yüksek Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	
2009	Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.B.D.	
Üniversite	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	
2005-2009	Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	3.02
Lise	Ahmet Buhan Lisesi	4.75
2001-2005		

**Yabancı Diller:**

İngilizce

(Orta Seviyede)