



**T.C  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTAT  
KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN PROSTAT  
DOKULARINDA MİKOPLAZMA DNA YAPISININ  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mehmet Hanifi ÖZGÜL  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

**Haziran – 2009**

**T.C  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTAT  
KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN PROSTAT  
DOKULARINDA MİKOPLAZMA DNA YAPISININ  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mehmet Hanifi ÖZGÜL  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi tarafından TF08.10 proje numarası ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım sayın Prof. Dr. Faruk Yağcı'ya, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sakıp Erturhan'a, hocalarım Prof. Dr. Ahmet Erbağcı'ya ve sayın Doç. Dr. İlker Seçkiner'e sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.*

*Birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Abdulkerim Üstün'e, Dr. Haluk Şen'e, Dr. Mehmet Solakhan'a, Dr. Mehmet Çelik'e, Dr. Ömer Bayrak'a, Dr. Sedat Mızrak'a, Dr. Ersan Bulut'a, Dr. Gökhan Urgan'a, Dr. İsmail Basmacı'ya ayrıca teknisyen arkadaşlarımız Ahmet Temir ve İbrahim Çelik'e teşekkür ederim.*

*Tez çalışmalarımda benden yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D öğretim üyesi Doç. Dr. Sacide Pehlivan'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.*

*Dr. Mehmet Hanifi Özgül  
GAZİANTEP 2009*

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ÖZET .....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR .....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
RESİM LİSTESİ.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. PROSTAT ANATOMİSİ.....</b>	<b>5</b>
2.2.1. Prostatın Genel Anatomisi .....	5
2.2.2. Prostatın Histolojik Yapısı.....	7
2.2.3. Prostatın Zonal Anatomisi .....	8
2.2.4. Prostatın Vasküler Dolaşımı .....	11
2.2.5. Prostatın İnnervasyonu .....	11
<b>2.3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....</b>	<b>12</b>
2.3.1. İnsidans .....	12
2.3.2. Etiyoloji .....	13
2.3.3. Patofizyoloji.....	13
2.3.4. Histoloji .....	14
2.3.5. Hiperplazi.....	15
2.3.6. Komplikasyonlar.....	17
<b>2.4. PROSTAT KANSERİ.....</b>	<b>17</b>
2.4.1. İnsidans .....	18
2.4.2. Risk Faktörleri .....	18
2.4.3. Prostat Kanserinin Patolojisi.....	20
2.4.4. Prostat Kanserinin Tanısı.....	21
2.4.5. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması.....	21
2.4.6. Gleason Skorlaması .....	22
<b>2.5. MİKOPLAZMA.....</b>	<b>23</b>
2.5.1. Mikoplazma Türleri .....	23
2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri.....	23
2.5.3. Epidemiyoloji.....	24
2.5.4. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Patogenezi .....	26
2.5.5. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Kliniği .....	26
2.5.6. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Tanısı.....	26
2.5.7. Genital Mikoplazma Enfeksiyonları .....	27
2.5.7.1. Erkeklerde Nongonokokal Üretrit (NGÜ) .....	27
2.5.7.2. Kadında Mikoplazma Enfeksiyonları .....	27
2.5.7.3. Yeni Önem Kazanan Mikoplazmalar .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
3.1. Çalışma Düzeni.....	29
3.2. DNA Araştırma Doku Grupları .....	29
3.3. Parafin Bloktan DNA İzolasyonu .....	29
3.3.1. Deparafinizasyon .....	30
3.3.2. Proteinaz Aşaması.....	30
3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Aşaması.....	30
3.3.3.1. Amplifikasyon Analizi.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
4.1. Prostat Kanserli Hasta Grubu Bulguları .....	36
4.2. Benign Prostat Dokusu Saptanan Hasta Grubu .....	39
4.3. Grupların Karşılaştırılması .....	41
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>46</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>

## ÖZET

### **BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE PROSTAT KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN PROSTAT DOKULARINDA MİKOPLAZMA DNA YAPISININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Hanifi Özgül  
Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. M.Sakıp ERTURHAN  
Haziran 2009, 67 sayfa

Araştırmamızda benign prostat hiperplazisi tanısı almış hastaların prostat dokularında, prostat kanserli hastaların kanserli ve normal prostat dokularında mikoplazma DNA' sını araştırılması amaçlandı.

Çalışmada benign prostat hiperplazisi tanısı almış 31 hastanın patolojik preparatı ile 31 adet prostat kanseri tanısı almış hastanın doku preparatları kullanıldı ve üç çalışma grubu oluşturuldu. Grup 1, prostat kanseri tanısı almış hastalara ait kanserli doku, grup 2 prostat kanseri tanısı almış hastalara ait benign doku, grup 3 (kontrol grubu) benign prostat hiperplazisi tanısı almış hastalara ait doku örnekleri ile oluşturuldu. Her bir grupta 31 preparat incelendi. Preparatlarda PCR yöntemi ile mikoplazma DNA' sını araştırıldı.

Yapılan incelemede grup 1'deki 31 hastanın 11'inde, grup 2'deki 31 hastanın 4'ünde mikoplazma DNA' sını saptandı. Grup 3'teki 31 hastanın hiçbirisinde mikoplazma DNA' sını saptanmadı.

Sonuç olarak; verilerimiz prostat kanseri etyolojisinde mikoplazma enfeksiyonlarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak diğer klinik ve deneysel çalışmalarla birlikte gerek prostat kanserinin erken tanısında ve gerekse tedavisinde yeni bir adım atılabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi; Mikoplazma; Prostat kanseri

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF MYCOPLASMA DNA STRUCTURE IN PROSTATE TISSUES OF PATIENTS WHO HAVE BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

Dr. Mehmet Hanifi ÖZGÜL  
Residency Thesis, Urology Department  
Thesis Administrator: Ass. Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN  
June 2009, 67 pages

In our study, to investigate mycoplasma DNA in benign and malignant prostate tissues of patients with a diagnosis of cancer and prostate tissues of patients with diagnosis of benign prostate hyperplasia were aimed. In this study tissue preparations of 31 patients with a diagnosis of benign prostate hyperplasia and 31 patients with prostate cancer diagnosis have been used and three study groups were composed. Group 1 was composed of tissues containing cancer of patients with prostate cancer diagnosis, group 2 included benign tissues of patients with prostate cancer diagnosis, and finally group 3 was composed of tissues of patients with a diagnosis of benign prostate hyperplasia (control group). Thirty-one preparations have been studied in each group. Mycoplasma DNA was investigated in preparations with PCR technique.

Mycoplasma DNA was determined in 11 preparation of 31 patients in group 1 and 4 preparations of 31 patients in group 2. No mycoplasma DNA was determined in tissues of 31 patients in group 3.

In conclusion, our data suggest that mycoplasma infections could be play a role in the etiology of prostate cancer. Further experimental and clinical studies are needed for development of a tool for early diagnosis and treatment of prostate cancer.

**Key words:** Benign prostate hyperplasia, Mycoplasma, Prostate cancer

## KISALTMALAR

<b>BPH</b>	Benign prostat hiperplazisi
<b>AÜSS</b>	Alt üriner sistem semptomları
<b>PRM</b>	Parmakla rektal muayene
<b>PSA</b>	Prostat spesifik antijen
<b>TRUS</b>	Trans rektal ultrasonografi
<b>NGÜ</b>	Non gonokoksik üretrit
<b>GİS</b>	Gastro intestinal Sistem
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>IGF-1</b>	Insulin like growth factor – 1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
<b>O/N</b>	Over Night
<b>PTI-1</b>	Prostat Tumor Inducing Gen-1
<b>DHT</b>	Dihidrotestesteron
<b>PIN</b>	Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
<b>HIV</b>	Human Immundeficiency Virus
<b>MSR</b>	Macrophage Scavenger Receptors
<b>TBE</b>	Tris Boric EDTA



**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. TNM sınıflaması.....	22
Tablo 2. Önemli mikoplazmalar ve izole edildikleri yerler.....	25
Tablo 3. Çalışma grupları .....	29
Tablo 4. Amplifikasyon şartları .....	31
Tablo 5. Amplifikasyon koşulları .....	32
Tablo 6. Grup I ve II sonuçları .....	36
Tablo 7. Grup III sonuçları .....	39
Tablo 8. Prostat kanseri ve kontrol prostat dokularındaki enfeksiyon oranları .....	40
Tablo 9. Çalışma grupları arasındaki istatistiksel ilişki.....	41

## RESİM LİSTESİ

Resim 1. Prostatın anatomik lokalizasyonu.....	7
Resim 2. Prostatın zonal anatomisi.....	9
Resim 3. Saggital kesitten prostat zonları.....	10
Resim 4. PCR aleti (Gene Amp PCR System 9700) .....	31
Resim 5. Agaroz jel elektroforezinin hazırlanışı .....	33
Resim 6. Mikoplazma DNA amplifikasyon örnekleri (Timenetsky ve ark.- 2006) .....	34
Resim 7. Mikoplazma DNA amplifikasyon örnekleri (Tang ve ark - 2000).....	34
Resim 8. Hastalara ait amplifikasyon örnekleri.....	35

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, tüm kanserler içerisinde Dünya’da erkekler arasında tanı konulan ve kanserden ölümlerden 2. sırada sorumlu tutulan hastalıktır. Tüm erkek kanserlerinin %11’ini ve erkekler arasında kanserden ölümlerin de %9’unu oluşturmaktadır (1). İnsidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. Elli-ellidokuz yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansının 1970’lerden bugüne gelindiğinde belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu gelişme, tarama çalışmalarına bağlı olarak sağlanmıştır ve yeni prostat kanserlerine daha erken yaşta tanı konulmaya başlanmıştır. Bununla birlikte organize bir tarama programı yokluğundan dolayı, tanı anında tümörlerin sadece %55’i klinik olarak organa sınırlıdır (1).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. Benign prostat hiperplazisi, progresif bir hastalık olarak düşünülebilir. Hayatı tehdit edici bir hastalık olmamasına karşın, meydana getirdiği semptomlarla yaşam kalitesini belirgin derecede düşürdüğü için, BPH erkeklerin en önemli hastalıklarından birisidir (2). Bu AÜSS, 65 yaş üzeri erkeklerin %30’unda görülmektedir (2).

Prostat kanseri ile BPH’nin takip ve tedavi şekilleri tamamen farklı olduğundan, bu iki hastalığın ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda prostat kanserinde sağlanacak erken tanı, hastalığın seyrini büyük ölçüde değiştirebilmektedir. Dolayısıyla, günümüzde pek çok araştırmacı, agresif tarama ve tedavinin, prostat kanseri mortalitesindeki azalmadan sorumlu olduğu konusunda görüş birliği içinde bulunmaktadır. Böylece konulacak prostat kanseri tanısı ile BPH gibi çok yaygın bir prostat patolojisinden de ayırım yapılmış olacaktır.

Güncel olarak, bu ayırıcı tanı ve genel tarama için; parmakla rektal muayene (PRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonu ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) kullanılmaktadır (3).

Bu yöntemlerle elde edilen bulgular ışığında, prostat kanseri ile benign prostat hiperplazisinin net ayrımında, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ve patolojik

değerlendirme bugün için altın standart olarak kabul edilmektedir. Genelde TRUS eşliğinde biopsi PSA değeri 4 ng/dl nin üzerinde olduğunda önerilmekle birlikte bu konuda yapılan yeni çalışmalarda erken evre hastalığa daha fazla tanı koymak amaçlı PSA eşik değerini daha aşağıya çekme eğilimi gözlenmektedir. Nitekim PSA değeri 2.5-4 ng/dl arasındaki hastalarda %22 oranında kanser tanısı gösterilmiş ve bu hastaların %81'inin organa sınırlı olduğu gösterilmiştir (4).

Kanser hücresinin gelişiminde temel faktörün normal hücre genetik yapısının transformasyonundaki bozulma olduğu bilinmektedir ki buna bağlı hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması sözkonusudur (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı enfeksiyon ajanlarının hücre genetik yapısını bozarak moleküler transformasyona neden olarak kanser biyogenezindeki ilk adımı oluşturabileceği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda; özellikle sık tekrarlayan ve kronik enfeksiyöz ajanların kanser oluşturma potansiyeli üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu bağlamda human papilloma virüslerinin serviks kanserleriyle ilişkisi özellikle HPV 16 ve 18 günümüzde yapılan çalışmalarda ispatlanmıştır.

Bu noktadan hareketle özellikle erkeklerde sık gözlenen ve çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza gelebilen genitoüriner enfeksiyon ajanlarının genitoüriner sistem kanser genetiğinde rolleri olabileceği düşünülebilir. Bu gruptan üretrit özellikle seksüel aktif erişkinlerdeki yaygın olarak gözlenmektedir. Erişkinlerde non gonokoksik üretrit (NGÜ) gonokoksik üretritten daha yaygındır. Erişkinlerdeki üretritlerin %60' ı NGÜ, %40'ı gonokoksik üretrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Non-gonokoksik üretritlerin en sık sebebi %40'la klamidyä trakomatistir. NGÜ geriye kalan kısmından ise üreoplazma ürealitikum, üreaplazma parvum, mikoplazma hominis, mikoplazma genitalum, herpes simpleks virüs-1, gardnerella vaginalis sorumlu tutulmaktadır (6). Mikoplazma'lar ilk kez 1898'de sığırların alt solunum yolları enfeksiyonlarından, insanlarda ise ilk kez 1937'de bartholin bezi iltihabından izole edilmiştir (7). Takip eden yıllarda her geçen gün değişik kaynaklardan, değişik türleri izole edilmeye başlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Mikoplazma enfeksiyonlarının GİS (Gastro İntestinal Sistem) tümörlerinde rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalar vardır (7,8).

Pehlivan S ve ark (9), renal hücreli kanser (RHK) olgularında mikoplazma DNA (Deosiribonükleik asit)'sını araştırdıkları çalışmalarında; renal hücreli kanserli dokularda %82 oranında mikoplazma DNA (Deosiribonükleik asit)'sı saptamışken

kontrol grubu olan sağlam böbrek dokusuna sahip hastalarda sadece %14 oranında hastada mikoplazma DNA'sını pozitif bulmuşlardır ( $p=0,036$ ) (9). Bruna S. Ve ark (10), yaptığı bir çalışmada prostat kanserli hastalarda prostat tümör-uyarıcı gen-1 analizinin yapıldığı ve mikoplazma enfeksiyonuyla bağlantılı olduğunu belirten çalışmalar vardır. Bu çalışmada PTI-1 genini kodlayan kromozom koluyla mikoplazma hyopnömonianın 23s RNA yapısının benzer olduğu görülmüş ve prostat kanserinde etyolojide rolü olacağı düşünülerek bu çalışma yapılmış (10).

Çalışmamızda; literatürde mikoplazma enfeksiyonu – kanser biyogenezi ile ilişkili çalışmalar ışığında, prostat kanser gelişiminde mikoplazma enfeksiyonu birlikteliğinin araştırılması ve bu yolla gerek tarama ve erken tanıda yeni bir biyomarkır elde edilmesi ve gerekse tedavide yeni bir açılım amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Yardımcı seks bezleri embriyonik orjin ve kendilerinin gelişimsel büyümesini indükleyen steroid tiplerine göre farklılaşırlar. Wolffian kanalları seminal veziküllere, epididimise, vas deferense, ampullaya ve ejakülatör kanala gelişir ve bu grup bezlerin gelişimsel büyümesi dihidrotestosteron (DHT) tarafından değil, fetal testosteron tarafından stimüle edilir. Wolffian köken alan yardımcı seks bezlerinin gelişimsel büyümesi 13. haftada tamamlanır. Bunun aksine, prostat fetal gelişimin 3. ayı süresince ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar ve gelişim primer olarak DHT tarafından yürütülür ve testosteron bu süreçte etkili değildir. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatör duktuslar ve etrafındaki mezenkimal dokusu, wolffian duktus kökenlidir. Bu nedenle prostatın çift embriyonik gelişimli olduğu düşünülmektedir (11).

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral tomurcuklarından gelişir (12). Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm. büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. Yirmiikinci haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (13).

Beş tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezenşime hareket ederler. Alt tomurcuklar endodermal orjinli görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk prostatın iç zonunu şekillendirir. Bu potansiyel bir öneme sahiptir çünkü dış zon kanserin primer orjinini içerirken, iç zondan BPH gelişir. Bu her iki prostat zonu, üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir.

Bu zonun dış tarafı boyunca uzun, dallanmış kanallar gerçek prostat glandının kalın dış tabakasını oluşturur. Merkez kısım, küçük prostatik utrikulu oluşturan küçük müllerian kanal kalıntıları (utriculus prostaticus) gibi mukozal ile submukozal bez ve ejakülatör kanallar içerir. Prostat fetal gelişimin 4. ayında iyi farklılaşmıştır. Prostat küçük bir ağaca benzer şekilde, üretranın içine doğru ağacın dallanması şeklinde asini ve toplayıcı kanalları şekillendirir. Bu gelişim sürecinde kanallarda genişleme ve dallanma şeklinde, primer olarak uçlarda görülen büyüme ile birlikte (13).

Fetal gelişimin 14. haftasında yaklaşık %70 oranında duktal yapılardan oluşan prostat, mezonefrik ve paramezonefrik mezenşimden doğan stromal komponentler ile çevrelenmiştir. Gelişimin 5. ayında geniş bir skuamöz hücre metaplazisi başlar, 36. haftada pike ulaşır ve sonra durmaya başlar. Doğumdan 6-7 hafta sonrasına kadar glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Daha sonra skuamöz hücre metaplazisindeki azalma başlar ve yaşamın 3. ayında prostat boyutunda azalma ile sonuçlanır. Bu süre sonundan puberteye dek prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları 6 ay gibi kısa bir zamanda 2 misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır (13).

## **2.2. PROSTAT ANATOMİSİ**

### **2.2.1. Prostatın Genel Anatomisi**

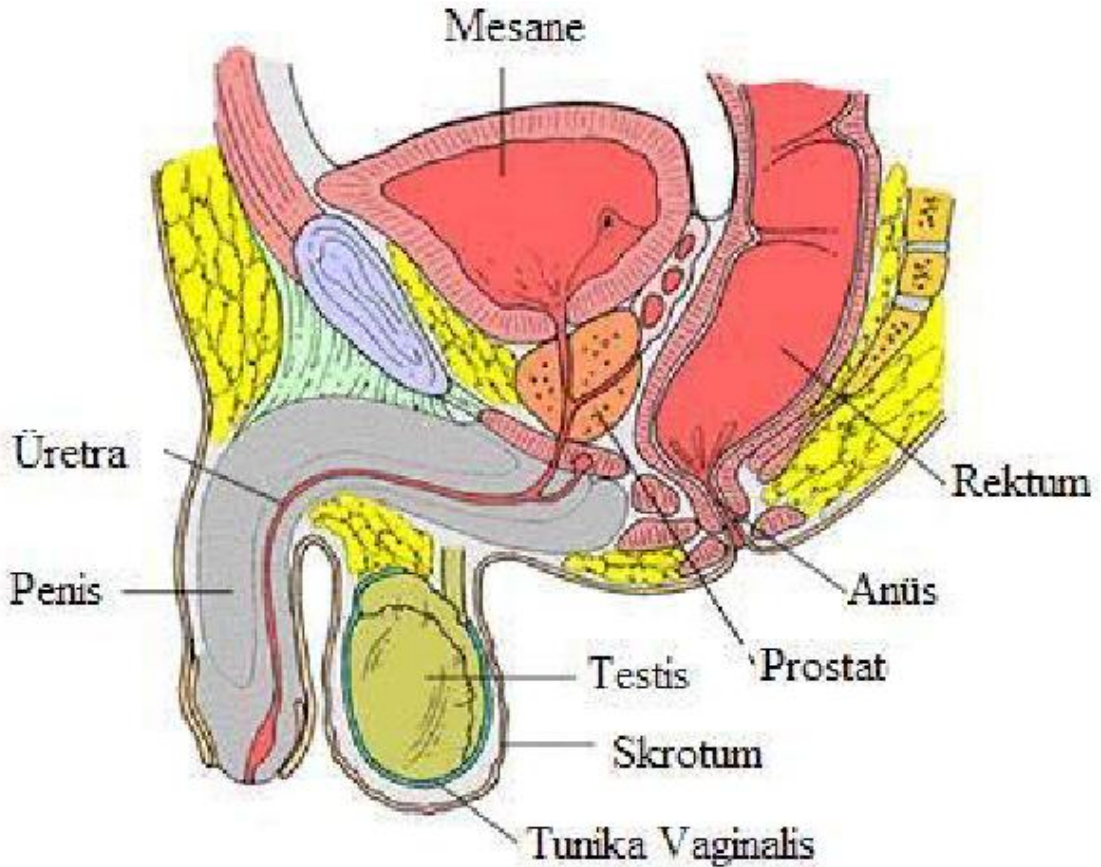
Normal prostat 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup, içerisinden prostatik üretra geçer. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir. Altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir (Resim 1).

Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0.5 mm olup, kapsül bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Düz kasın mikroskobik bantları, kapsülün posterior yüzeyinden denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Denonvillier fasyası ve rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar bir doku vardır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül,

endopelvik fasya ile karışır. Apeksine doğru pubo-prostatikligamentler prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyal dalı, retropubik yağ dokusu içerisinde bu fasyanın dışından seyrederek ve dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için fasyayı deler. Prostatın basis denen taban kısmı yukarıda olup, mesane alt yüzüne denk gelir. Bu kısmı ortada üretra delmektedir. Prostat apeksi ise aşağıya bakar ve ürogenital diafragmanın derin yaprağının üzerine oturur. Arka yüz rektumdan fascia rectovesicalis ile ayrılır. Üst kenarda ductus ejaculatoriusların girdiği küçük bir çukur bulunur. Bu çukur prostatın arka yüzünü, büyük alt ve küçük üst parçaya böler. Üst parça ductus ejaculatorius ile üretra arasında yer alır. Buraya lobus medius denir. Altta kalan büyük bölümünde hafif bir median oluk vardır. Bu oluk lobus dekstra ve sinistrayı ayırır. Bu lobların asıl kitlesi glandüler dokudur. Üretranın önünden iki lobu birbirine bağlayan parçaya isthmus denir. Ön yüz symphysis pubisin 2 cm arkasında bulunur. Yanlarda pubis kemiğine ligamentum pubo-prostaticuslar ile bağlanır. Lateralde prostat, levator aninin pubokoksik kısmı ile komşu olup, levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın bittiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır. Arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur (14).

Kavernozal sinirler, paryetal pelvik fasyanın içinde prostatın posterolateralinde seyrederek. Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın, çizgili kaslara uzandığı görülür. Prostatın tabanında detrusörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile kaynaşır (14).





**Resim 1. Prostatın anatomik lokalizasyonu.**

(Şekil, Sobotta insan anatomisi atlası, 3. Baskı, sayfa 216'dan değiştirilerek alınmıştır.)

### 2.2.2. Prostatın Histolojik Yapısı

Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşur. Stroma kapsülle devam edip, kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat bezlerinin içeriğini ve ejakülasyon esnasında prostat sekresyonunu üretraya boşaltmak için kontrakte olur. Prostat bezleri, kanallarında bir miktar salgıyı depo ederler ve ejakülasyon sırasında ara dokuda bulunan kasların kasılması ile buradaki salgı üretraya boşaltılır. Prostat salgısı hacim bakımından ejakülatın en büyük kısmını oluşturur. Prostat salgısı, içindeki spermin denilen maddeden dolayı spesifik keskin bir kokuya sahiptir (15).

Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyrederek ve genellikle anterior yüzünde prostata en yakındır. Prostatik duktusların içine kadar uzanan transizyonel epitel ile döşelidir. Bu ürotelyum içte longitudinal, dışta sirküler kas tabakası ile çevrilidir. Arka orta hattan iç kısımda üretral kabartı doğar, prostatik üretra boyunca seyrederek ve çizgili

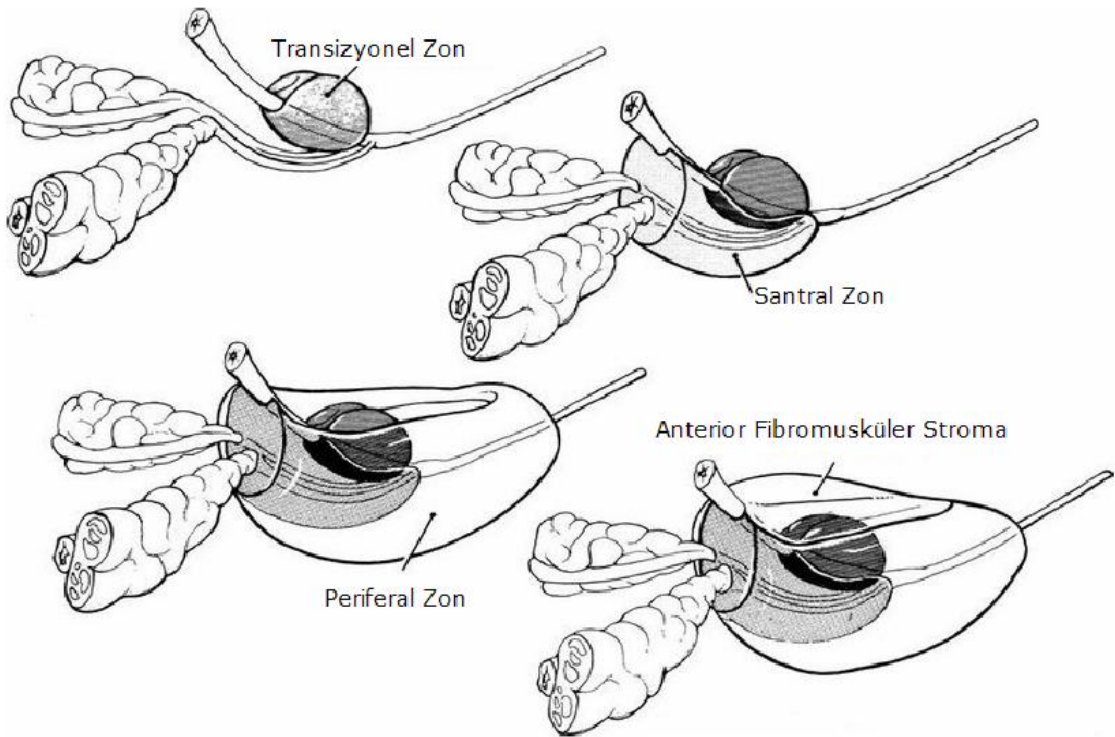
sfinkterde yok olur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elemanların drene olduğu bir yiv oluşur. Bu noktanın tam ortasında üretra yaklaşık 35 derece öne doğru döner. Bu açı prostatik üretrayı proksimal ve distal segmentler olarak ikiye ayırır. Proksimal segmentte sirküler düz kas yapısı istem dışı çalışan internal üretral sfinkteri oluşturmak için kalınlaşmıştır. Küçük periüretral bezler, longitudinal düz kasların lifleri arasında uzanırlar. Bu bezler prostatın sekretuar elementlerinin %1'inden azını teşkil etmelerine rağmen, yaşlı erkeklerde BPH'nın orjin noktalarından biri olarak prostat volümüne oldukça katkıda bulunurlar. Bu üretral açının üzerinden prostatın tüm büyük glandüler elementleri prostatik üretraya açılırlar. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak belirir. Prostatik utrikülün küçük yarık şeklindeki orifisi, verumontanumun apeksinde bulunur. Bu utrikül 6 mm kalınlığında bir müllerian kalıntı olup, prostat içinde yukarıdan aşağıya uzanır. Bu utriküler orifisin her iki yanına doğru ejakülatör kanalların küçük delikleri görülür. Ejakülatör kanallar, vaz deferens ve seminal veziküllerin birleşim yerinde oluşurlar ve prostatın tabanından girerler. Prostatın içinde yaklaşık 2 cm distal prostatik üretra ile birlikte seyrederek ve sirküler düz kaslarla çevrilidirler. Genelde prostatın bezleri tubuloalveolar yapıda olup, kübik ya da kolumnar epitel ile döşelidir. Dağınık nöroendokrin hücreler sekretuar hücrelerin arasında bulunurlar ki, bunların fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Epitel hücrelerin altında bulunan her bir asinüsü döşeyen yassı bazal hücrelerin, sekretuar epitelin kök hücreleri olduğuna inanılır. Her bir asinüs ince bir stromal düz kas ve bağ doku ile çevrelenmiştir (15).

### **2.2.3. Prostatın Zonal Anatomisi**

Prostatın glandüler elemanları, üretradaki kanallarının farklı lokalizasyonları, farklı patolojik lezyonlara yol açmaları ve bazı olgularda farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır (Resim 2). Bu zonlar TRUS (Transrektal Ultrasonografi) ile açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan, transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu, transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır ve bu da prostata yönelik TRUS ile görülebilir. Benign prostat hiperplazisi transizyonel zondan kaynaklanır ve

adenom enükleasyonunda gözüken cerrahi kapsülü oluşturmak için bu fibromusküler banta bası yapar. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomunun %20'sinin bu zondan köken aldığı gösterilmiştir (15).

Santral zonun kanalları, ejakülatör kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakülatör kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Bu glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır (15).

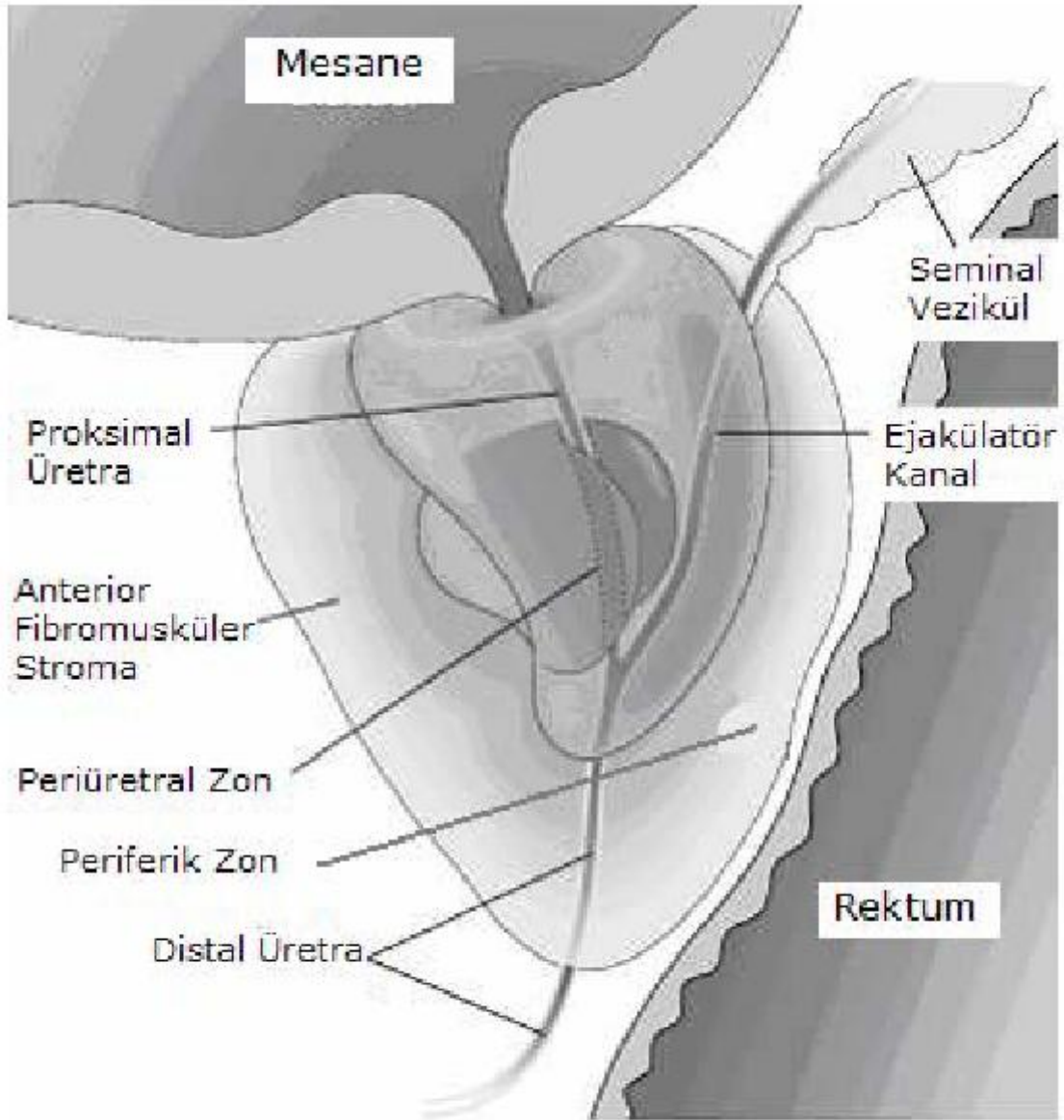


### Resim 2. Prostatın zonal anatomisi

(Şekil, Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 1. cilt, sayfa 64'ten değiştirilerek alınmıştır.)

Bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir (15). Adenokarsinomların %1-5'inin bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de, komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebilir. Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur (Resim 3) (15).

Bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca (postsfinkterik) prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır (15).



**Resim 3. Saggital kesitten prostat zonları**

(Şekil, Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 4. cilt, sayfa 3044'ten değiştirilerek alınmıştır.)

TRUS'ta normal santral ve periferik zon, prostatın posterior 1/3'ünü kaplayan, homojen, açık-orta gri tonlarındaki alan şeklinde izlenir. Santral zon ve periferik zon histolojik olarak farklı yapıda olmalarına rağmen, ikisi arasındaki ayırım TRUS'la izlenememektedir. Anteriorda lokalize olan transizyonel zon, bu iki zona oranla TRUS'ta heterojen ekojenitede izlenir. Normal prostatın %5'ini transizyonel zon oluştururken, BPH'lı prostatın %90'dan fazlasını oluşturur (15).

Prostatik kitlenin yaklaşık %30'u non-glandüler anterior fibromusküler stromaya bağlıdır. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır,

ancak büyük bir kısmı prostatın adenomatöz büyümesinde glandüler doku tarafından kaplanır. Bu anterior fibromusküler stroma prostatik kapsül, anterior visseral iske ve preprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen, düz ve çizgili kattan oluşmuştur. Nadiren karsinom tarafından invaze edilir (15).

Klinik olarak prostatın santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lobtan ve yaşlı erkeklerde mesane içine projekte olan median bir lobtan oluştuğu bilinmektedir. Bu loblar normal prostat dokusundaki histolojik yapılara tekabül etmez ancak, transizyonel zonun lateral olarak ve periüretral bezlerin santral olarak patolojik büyümesine tekabül eder (15).

#### **2.2.4. Prostatın Vasküler Dolaşımı**

Sıklıkla prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, mesanenin arkasında prostat ile mesanenin oluşturduğu birleşimi posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar ve en büyük dallar posteriora lokalizedir. Sonra üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH'daki adenomun temel arterleridir. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder (nörovasküler yapı) ve pelvik diaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur. Pleksus venosus vesicalis ve pleksus venosus prostaticus yolu ile vena iliaca internaya dökülür (16).

Lenfatik dolaşım primer olarak obturator ve internal iliak nodlara olur. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir (17).

#### **2.2.5. Prostatın İnnervasyonu**

Prostatın pelvik pleksustan sağlanan sempatik ve parasempatik innervasyonu, kavernoöz sinirler aracılığıyla olur. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanlara ulaşırlar. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve

sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Otonom sinir sisteminin plexus hipogastrikus adı verilen sinir ağından çıkan sinir dalları prostatın çevresinde plexus prostatikus meydana getirirler ve bu sinir ağından çıkan sinir dalları da prostatın içine girerek dağılırlar. Prostattan kalkan afferent nöronlar, pelvik plexus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar (16).

### **2.3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ**

Benign prostat hiperplazisi, yaşlanan erkeklerde AÜSS'na neden olan patolojik bir durumdur. Bindokuzyüztümüşü yılların başından itibaren yapılan yoğun araştırmalara rağmen, erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyojisi ve sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha önceki yıllarda sanıldığı gibi, BPH'nın klinik semptomlarının sadece kitlenin üretral direnci arttırmasına bağlı olduğu açıklaması yetersizdir. Günümüzde AÜSS'nın önemli bir bölümünün yaşlanmaya bağlı oluşan detrusör disfonksiyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Diğer yandan mesane çıkım obstrüksiyonunun kendisi de mesanede semptomlara neden olan bazı nöral değişikliklere yolaçmaktadır. AÜSS'na neden olan hücrel patolojik süreç çok karmaşıktır. Bu karmaşık durumun aydınlatılmasıyla, BPH'nın alt üriner sistem fonksiyonlarına olan zararlı etkileri önlenabilir ve başarılı tedavi alternatifleri geliştirilebilir (18).

#### **2.3.1. İnsidans**

Benign prostat hiperplazisi yaşlanma ile yakından ilişkili bir durumdur (18). Yaşamı tehdit edici olmamasına karşın, AÜSS şeklinde ortaya çıkan klinik görünüm hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır (2). Atmışbeş yaş üzerindeki erkeklerin %30 kadarında rahatsız edici AÜSS meydana gelebilir (19). Son 20 yıl içerisinde dünya çapında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yapılmış olmasına karşın, klinik BPH'nın görülme sıklığını belirlemek halen güçtür. Benign prostat hiperplazisinin standardize edilmiş bir klinik tanımının olmaması, uygun epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, BPH'nin değerlendirme yöntemleri olarak, değişik anketler ve bunların uygulanışı yönlerinden homojen değildir.

Histolojik olarak BPH 30 yaş altı erkeklerde görülmemiştir. Ancak insidans yaşla birlikte artmakta ve 9. dekatta histolojik örneklerin %88'inde BPH tespit edilmektedir (20). Palpabl prostat büyümesi 60'lı yaşlardaki erkeklerin %20'sinde, 80'li yaşlarda olanların ise yaklaşık %43'ünde saptanmıştır. Baltimore yaşlanan erkek çalışmasında, 60 yaşlarındaki erkeklerin %60'ında değişik derecelerde klinik BPH olduğu bulunmuştur (21).

### **2.3.2. Etiyoloji**

Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretal alanlarında epitelin ve stromal hücre sayısının artmasıyla karakterizedir. Sadece fetal gelişim döneminde görülen yeni histolojik gland oluşumunun gözlemlenmesi, stromal hücrelerin embriyonik tekrar uyanma potansiyeli konseptini düşündürmektedir (22). Bu hiperplastik sürecin moleküler etiyojisi tam olarak belli değildir. Hücre sayısında artışın gözlemlenmesi, glandüler ve stromal hücrelerin çoğalması ya da programlanmış hücre ölümünün bozulması sonucu oluşan hücresel birikimin sonucudur (22).

Benign prostat hiperplazisinin etiyojisi birçok etkene bağlıdır. Günümüzde klinik BPH'nın gelişimi ile ilgili elde edilmiş gerçek etmenler yalnızca yaş ve hormonal durumdur Androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tek başına ya da birlikte hiperplastik sürecin etiyojisinde rol alırlar (23).

### **2.3.3. Patofizyoloji**

Benign prostat hiperplazisinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Prostatik hiperplazi, mesane fonksiyonundaki kompensatuar değişikliklerle sonuçlanan üretral rezistansı artırır. Bununla birlikte, artmış çıkış rezistansının varlığında normal mesane depolama fonksiyonunu sağlayabilmek için, artmış detrüsor basıncına ihtiyaç vardır. Obstrüksiyonun neden olduğu detrüsor fonksiyonundaki değişiklikler, mesane ve onun sinir sisteminde yaşa bağlı görülen değişikliklerle birleşince sık idrara çıkma, acil idrar hissi ve noktüri gibi BPH ile ilişkili en rahatsız edici şikâyetler ortaya çıkar (1).

Mc Neal (24), BPH'nın ilk önce periüretal transizyonel zonda geliştiğini göstermiştir. Başlangıçta transizyonel zon nodülleri preprostatik sfinkterin içinde ya da hemen komşuluğunda olmalarına rağmen, hastalık ilerledikçe ve küçük nodüllerin

sayısı arttıkça, transizyonel ve periüretral zonun hemen hemen bütün bölümlerinde görülebilir. Bununla birlikte transizyonel zon nodül gelişimi ile ilişkisiz olarak yaşın ilerlemesiyle de büyür (24).

İnsan prostatının en önemli özelliklerinden biri AÜSS'nin oluşmasında önemli role sahip olan prostatik kapsülün bulunmasıdır. Doğal olarak BPH gelişiminin olduğu bilinen diğer tek tür olan köpeklerde, prostat kapsülü olmadığı için alt üriner sistem semptomları ve mesane çıkım obstrüksiyonu semptomları nadiren görülür. Prostat kapsülü doku genişlemesinin oluşturduğu basıncı üretraya iletir ve üretral rezistansta artışa neden olur. Prostat hacmi obstrüksiyonun derecesi ile uyumlu değildir. Yani, dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm gibi diğer faktörler klinik semptomların oluşmasında prostat hacminden daha önemlidir (24).

#### **2.3.4. Histoloji**

Benign prostat hiperplazisi gerçek bir hiperplastik süreçtir. Histolojik çalışmalar hücre sayısındaki artışı göstermiştir. Başlangıçta periüretral nodüllerin büyük çoğunluğu tamamen stromal karakterdedir (24). Buna karşın erken dönemdeki transizyonel zon nodülleri, stroma miktarındaki rölatif azalma ile birlikte olabilen glandüler doku proliferasyonu gösterir. Bu tip yeni gland oluşumu embriyonik gelişim dışında oldukça nadir görülür. Bu proliferatif süreç dar bir alan içinde glandların sıkı paketler oluşturmasına yol açtığı gibi, içini döşeyen epitel boyunda artışa da sebep olur. Aynı zamanda epitelyal hücrelerde, hipertrofi de ortaya çıkar. Ayrıca transizyonel zon hacminde yaşla birlikte gözlenen artış, sadece nodüllerin sayısındaki yükselmeye bağlı olmayıp, aynı zamanda toplam zon hacminin artışı ile de ilgilidir (24).

Benign prostat hiperplazisi gelişiminin ilk 20 yılı boyunca, hastalık esas olarak nodüllerin sayısında artış ile karakterize iken, daha sonra her bir yeni nodüldeki büyüme genellikle yavaştır (24). Daha sonra büyük nodüllerdeki belirgin artışın izlendiği, gelişimin ikinci fazı ortaya çıkar. Birinci fazda glandüler nodüller, stromal nodüllere göre daha büyük olma eğilimindedir. İkinci fazda her bir nodülün hacmi arttığında, glandüler nodüllerin hacmi belirgin bir şekilde daha baskındır (24).

Hiperplastik prostatta epitelyum-stromal hücre oranı ne olursa olsun, prostatik düz kaslar gland hacminde önemli bir yer tutar (25). İnsan prostatında aktif düz kas tonusu, adrenerjik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. İnsan prostatında en fazla



bulunan adrenoreseptör alt tipinin alfa 1a olduğu, reseptör bağlanma çalışmaları ile açıkça gösterilmiştir. Alfa 1a reseptörleri prostat düz kaslarındaki aktif tansiyonda mediatör rol oynar (26).

### 2.3.5. Hiperplazi

Bir organda hücre sayısı ve böylece organ büyüklüğü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Bir organda büyüme sadece hücre çoğalması ile olmaz, aynı zamanda hücre ölümünde azalma ile de olur. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyarmalarına rağmen, insan prostatında hücre çoğalmasının kanıtları henüz kesin değildir. Benign prostat hiperplazisinin erken dönemlerinde hızlı bir hücre çoğalması olmasına rağmen, hastalık oluştuktan sonra bu çoğalma dengede kalır ya da azalır. Androjenler prostatta hem normal hücre çoğalması ve değişimi için gereklidir, hem de aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmektedirler. Köpeklerde androjen ve östradiol kombinasyonu ile deneysel BPH oluşturulabilmektedir (27).

Benign prostat hiperplazisi bir “kök hücre” hastalığı gibi görülebilir. Tahminen normal prostattaki uyuyan kök hücreler nadiren bölünür, fakat bölünme olduğunda da DNA sentez ve çoğalmasına gidişte ikinci tip geçici hücre çoğalma kapasitesinde bir artış yapar ve böylece prostattaki hücre sayısı korunur. Çoğalan hücreler son değişim safhasından geçip bir kez olgun hale geldikten sonra, programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce belirli bir yaşam ömrü vardır. Yaşlanma süreci bu matürasyon sürecinde bir blok oluşturarak, son değişim safhasına ulaşan hücre sayısını azaltır ve böylece toplam ölüm oranını düşürür. İnsan BPH spesmenlerinde yapılan bir çalışmada, büyük prostatlarda hücresel duyarlılık markırı yüksek oranda bulunmuş ve bu hücrelerin birikiminin prostat büyümesi ile gelişiminde etiyolojik rol oynayabileceği düşünülmüştür. Hormonların kök hücre popülasyonu üzerindeki etkileri sadece ilerleyen yaşla ortaya çıkmaz, aynı zamanda embriyonik ve neonatal gelişimde de etkilidir (28).

Prostat hacmi glandda bulunan potansiyel kök hücre sayısı ile orantılı olarak ifade edilebilir. Postnatal androjen etkisi ile oluşacak erken prostatik dokunun daha sonra gelişecek hormonal etkili prostatik büyümede kritik değeri vardır. Androjenler BPH'ya neden olmamakla beraber, puberte ve yaşlanmadaki testiküler androjenlerin varlığı BPH gelişimi için gereklidir. Puberteden önce kastre edilen hastalar ya da

androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir. Prostatik DHT ve androjen reseptörleri yaşlanma ile beraber yüksek kalırken, periferik testosteron seviyesi düşmektedir. Prostatta nükleer membrana bağlı olan 5 alfa redüktaz enzimi, testosteronu dokulardaki esas androjen olan DHT'a çevirir. Prostatik androjenin %90'ını oluşturan DHT, esas olarak testiküler androjenlerden oluşur. Adrenal androjenler prostatik androjenin %10'unu oluşturmasına rağmen, bu hormon kaynağının BPH etyolojisindeki rolü fazla değildir. Hücre içerisinde testosteron ve DHT aynı androjen reseptör proteinine bağlanır. Dihidrotestosteron, testosterondan daha güçlü bir androjen olduğu için androjen reseptörüne olan affinitesi daha fazladır. Dihidrotestosteron androjen reseptörüne bağlandıktan sonra, bu reseptör kompleksi çekirdekteki DNA bağlanma bölgesine bağlanarak, androjen bağımlı transkripsiyonun artmasına neden olur ve sonuçta protein sentezi stimüle edilir (29).

Normal prostatik gelişim ve sekretuar fizyoloji için androjenlerin önemine rağmen, ne testosteron ne de DHT yaşlı insan prostatında büyümeye neden olan direkt mitojenik etkiye sahip değildir. Prostat diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilme yeteneğini sürdürür. Örneğin peniste puberte tamamlandıktan sonra androjen reseptör salınımı önemsiz değerlere kadar azalır. Prostatik stromal ve epitel hücrelerin sofistike bir parakrin tipte bağlantıları vardır. Stromal hücre sekresyon proteini, epitel hücre değişimini regüle eder. Böylece BPH, normalde hücre çoğalmasını inhibe eden stromal komponentteki defekte bağlı olarak çoğalma için bir fren mekanizmasının kaybıyla oluşmaktadır. Yine büyüme faktörleri ile steroid hormonlar arasındaki ilişki, hücre çoğalmasına karşı hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ya neden olmaktadır. Bu konumda en etkili büyüme faktörünün, temel fibroblastik büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (29).

Benign prostat hiperplazisinin ailesel genetik komponenti olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Sanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (30), BPH hastalarının birinci derecede erkek akrabalarının, kontrol grubunun birinci derece erkek akrabaları ile karşılaştırıldığında, BPH hastalarının akrabalarında cerrahi olarak tedavi edilmiş BPH için tehlike oranı güçlü bir ilişki göstermiştir (30). Benign prostat hiperplazisi nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiş 60 yaşından küçük erkeklerin %50'sinde hastalığın kalıtsal bir form olduğu düşünülmektedir (30).

### 2.3.6. Komplikasyonlar

Benign prostat hiperplazili hastalarda artmış rezidüel idrar miktarının, idrar yolu enfeksiyonlarının gelişmesine zemin hazırladığı tam olarak ispat edilememesine rağmen, artmış rezidüel idrarın enfeksiyona neden olduğu ağırlıklı olarak düşünülmektedir. Benign prostat hiperplazi varlığında hemen her zaman başka bir sebep bulunmadan hematüri ve pıhtı teşekkülü görülebilir. Yine BPH'nın uzun dönem etkilerine bağlı olarak, mesanede ilerlemiş trabekülasyon, detrüsor kas yetmezliği, sellül ve divertikül oluşumu gibi çeşitli değişiklikler görülebilmektedir. Bu bulgulara bağlı olarak, gecikmiş medikal ve cerrahi tedavi mesane fonksiyonlarının geri dönüşsüz olarak kaybına ve tedavi şansının kaçırılmasına yol açabilir. Benign prostat hiperplazisi neticesinde mesane aşırı distansiyonuna sekonder olarak ya da tüm obstrüksiyonlu hastaların yaklaşık yarısında görülen detrüsor instabilitesi nedeniyle, bu hastalarda inkontinans izlenebilmektedir. İnkontinans aynı zamanda BPH nedeniyle yapılan cerrahi girişimin en çok korkulan komplikasyonudur. Akut idrar retansiyonu BPH'da görülen en önemli komplikasyonlardan birisi olup cerrahi girişim için güçlü endikasyonlardan sayılmaktadır. Prostat enfeksiyonu, mesane aşırı distansiyonu, aşırı sıvı alınması, alkol kullanımı, seksüel aktivite ve debilite bu konuda suçlanan etkenlerdir. Asemptomatik BPH'lı hastalarda mesane çıkım obstrüksiyonundan kaynaklanan, nadir olarak görülen renal yetmezlik ve azotemi görülebilmektedir (31).

Benign prostat hiperplazisi nedeniyle mortalite oranları ülke tabanlı geniş verilerle elde edilmiş ve 10/100.000'den daha az olarak tespit edilmiştir (31).

## 2.4. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri, Dünya genelinde erkekler arasında görülen dördüncü en sık kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise prostat kanseri, erkeklerde kanser tanısı ve kanserle ilgili ölümlerde ikinci en sık nedendir (32). Bütün kanserler arasında prostat kanseri yaşla birlikte en hızlı artış gösteren kanser türüdür. Prostat kanserinin biyolojik davranışı çok değişken olup bazı hastalarda agresif klinik seyir ve yüksek mortalite oranları ile seyrederken daha yüksek oranda hastalık subklinik seyretmekte ve ancak otopsielerde tanı konulmaktadır. Önümüzdeki 15 yılda en sık görülen kanser türünün, prostat kanseri olacağı tahmin edilmektedir (32).

### 2.4.1. İnsidans

Yapılan bir istatistik çalışmasına göre 2007 yılı içerisinde Amerika'da 200.000'den fazla erkek prostat kanseri tanısı alacaktır ve bu hastaların yaklaşık 29.000'i metastatik hastalık nedeniyle ölecektir (30). Prostat kanserinin histolojik yani latent formu 50 yaş üstü erkeklerin %30'unda, 80 yaş üstü erkeklerin %60-70'inde bulunurken, klinik formu yaklaşık her 6 Amerikalı erkekte birini etkilemektedir (30).

Doksanlı yıllardan itibaren yeni tarama testleri ve tedavideki iyileştirmeler, bu hastalığın tanı evresinde, insidansında ve mortalitesinde dramatik düzelmelere neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenli Amerikalı erkekler, prostat kanseri açısından en yüksek insidansa sahiptir. İnsidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. Bu değişkenlikte iki major neden olarak genetik ve çevre şartları sorumlu tutulmaktadır. Seksenli yılların ortalarından itibaren PSA tetkikinin uygulanmaya başlamasından sonra, prostat kanseri insidansında yıllar içinde belirgin artış izlenmiştir. İskandinav ülkeleri prostat kanseri bakımından özellikle yüksek tanı ve ölüm oranlarına sahiptir. Çin ve Japonya ise, Dünyada en düşük prostat kanseri insidansı ve mortalite oranına sahiptir. Afrikalıların klinik prostat kanseri gelişmesi bakımından genetik bir yatkınlığa sahip oldukları gözlenmektedir (32, 33).

### 2.4.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserinin başlangıcına ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bazı prostat kanserlerinin kalıtsal olduğunu düşündüren, prostat kanserli aileler ortaya çıkmıştır.

Steinberg ve arkadaşları (34), 691 prostat kanserli hastayı inceledikleri çalışmalarında, prostat kanserli hastaların birinci derece akrabalarının prostat kanseri gelişimi açısından, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek riske sahip olduğunu bulmuşlardır. Birinci dereceden iki ya da üç akrabası etkilenmiş bir erkek, prostat kanserine yakalanma açısından 5-11 kat artmış riske sahipken, birinci derecede bir tane prostat kanserli akrabası olan bir erkek 2 kat artmış riske sahiptir (34).

Prostat kanserinin ilerlemesi androjenler tarafından etkilenir. Prostat tümörleri androjenlere aşırı derecede duyarlıdır ve medikal veya cerrahi kastrasyon sonrası geriler. Ancak halen androjen ve androjen metabolitlerinin prostat kanser riskine

katkısının derecesi tartışmalıdır. Prostat kanserinin yalnızca yaklaşık %10'nunun nadir görülen yüksek penetran genlerle geçiş gösterdiğine inanılmaktadır (35). Oysa daha çok sayıda ve sık bulunan daha düşük penetran sahip genlerin, prostat kanseri gelişmesine katkıda bulunması daha olasıdır. Bu genler, diğer genlerle birlikte davranarak ya da bazı çevresel faktörlere hastanın cevabını etkileyerek prostat kanserinin gelişmesine zemin hazırlayabilirler (35).

IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) normal ve transforme prostat dokusu üzerinde hem mitojenik hem de antiapoptotik etkiye sahiptir (36). Bazı veriler IGF-1'in prostat kanserinin başlamasında ve ilerlemesinde yer aldığını göstermektedir. En yüksek IGF-1 düzeylerine sahip erkeklerde, düşük IGF-1 seviyelerine sahip erkeklerle karşılaştırıldığında, prostat kanseri gelişme riskinin 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (37).

Uzun yıllardır yağ tüketiminin, prostat kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Prostat kanserinin mortalite oranları tüm Dünyada ortalama yağ tüketimi ile sıkı korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda da, yüksek yağ içeren diyetin prostat kanseri hücrelerinin büyümesine neden olduğu gösterilmiştir (38). Benzer şekilde yüksek kalsiyum tüketiminin de prostat kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (39). Domateste yüksek oranda bulunan bir karotenoid olan likopenin, kanserde potansiyel bir negatif faktör olduğuna dair kanıtlar vardır (40). Topraklarında yüksek selenyum konsantrasyonu bulunan yerlerde prostat kanseri insidansında belirgin bir azalma tespit edilmiştir. E vitamini kullanımı ile de yine benzer bulgular elde edilmiştir (41). Sigara ve alkol kullanımı ile prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki henüz tespit edilememiştir (42,43).

Prostat kanserli hastalarda prostat tümör-uyarıcı gen-1 analizinin yapıldığı ve Mikoplazma enfeksiyonuyla bağlantılı olduğunu belirten çalışmalar vardır (10). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Geniş kapsamlı, populasyon bazlı yapılan çalışmada özellikle sifiliz ve gonore enfeksiyonlarında prostat kanseri riskinin 2-3 kat arttığı gözlenmiştir (44). Viral enfeksiyonlardan human papillomavirus-16,18 ve HIV ile enfekte olanlarda artmış prostat kanseri riski mevcuttur (45-47). Etiyolojinin tam olarak bilinmemesine rağmen artan riskin enfeksiyöz ajanların prostatta kronik inflamasyon yaptığı ve bunun da prostat kanserine neden olduğu düşünülmektedir.

### 2.4.3. Prostat Kanserinin Patolojisi

Serum PSA'sının bulunması ve ince iğne biyopsi düzeneklerinin gelişmesi, prostat adenokarsinomu tanısı için yapılan iğne biyopsisi sayısını ciddi şekilde artırmıştır. Patolojik tabir olarak prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), yapı olarak benign karakterde prostatik asinüs ya da duktusları tanımlar. Kanserli prostatlarda büyüklük ve sayı olarak yüksek dereceli PIN odakları, normal prostatlardan çok daha fazla görülmektedir. Yüksek dereceli PIN de, tıpkı prostat adenokarsinomu odakları gibi periferik zonda daha fazla görülür. İğne biyopsilerinde yüksek dereceli PIN tespit edilme insidansı ortalama olarak %6 olarak bildirilmektedir (48).

Sadece iğne biyopsisi ile tespit edilebilen non-palpabl tümörlerin %85'i periferik zon yerleşimlidir. Geriye kalan tümörler en çok transizyonel zonda bulunurlar. Prostat adenokarsinomu olgularının yaklaşık %80-90'ı multifokaldir. Sadece birkaç malign gland içeren, bu nedenle tanısı güç olup birkaç kez TRUS biyopsi gerektiren durumlar hiç de az değildir (48). Ekstraprostatik yayılım çoğu adenokarsinomun lokalizasyonu ile uyumlu olarak, posterior ve posterolateralden olur. Sonraki lokal yayılım seminal veziküllere olabilir. Prostat karsinomunun en sık metastaz yaptığı organlar lenf düğümü, kemikler ve akciğerlerdir. Prostat karsinomlarının değerlendirilmesinde bazı derecelendirme sistemleri olmasına karşın, en yaygın kabul gören sistem Gleason dereceleme sistemidir. Bu sistemde, mikroskopun küçük büyütme alanında izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri temel alınarak dereceleme yapılır. Bu noktada sitolojik incelemenin derecelemede rolü yoktur. Düşük dereceli adenokarsinom ile en çok karışan olgu, atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) vakalarıdır. Atipik adenomatöz hiperplazi adenokarsinoma benzese de, tespit edilen hastalarda prostat adenokarsinomu gelişme riski diğer erkeklerden farklı değildir (49).

Prostat adenokarsinomunun nadir görülen alt tipleri mevcuttur. Bu alt tiplerden prostat müsinöz adenokarsinomu, biyolojik davranış olarak agresiftir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, akciğerin küçük hücreli karsinomu ile benzerdir. Bu olguların %50'si, bilinen prostat adenokarsinom paternini de içerecek şekilde mikst tiptedir. Bu hastaların ortalama sağ kalım süresi 1 yıldan azdır (50). Prostat adenokarsinomlarının çok az bir kısmı duktuslardan kaynaklanır ve semptom verdiklerinde ileri evrede olup, agresif seyredirler (51). Rabdomyosarkom prostatın en sık görülen mezenkimal tümörü

olup, özellikle çocukluk çağında görülür. Leiomyosarkomlar ise yetişkinlerde prostatın en sık görülen mezenkimal sarkomudur (52). Prostatın mesaneyi tutmamış primer transizyonel hücreli karsinomu, tüm prostat kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur (53).

#### **2.4.4. Prostat Kanserinin Tanısı**

Prostat kanserinin histolojik tanısı olguların büyük bir çoğunluğunda prostat iğne biyopsisi ile konulur. Prostat kanseri ileri evre hastalığa dönüşmeden nadiren semptom verir. Bu nedenle, PRM'de anormal bir bulgunun saptanması ve/veya PSA değerinde yükseklik prostat kanseri olasılığını akla getirmelidir. Bunun sonucunda kesin ayırıcı tanı için prostat biyopsisi yapılmaktadır.

Günümüzde TRUS eşliğinde sistematik prostat iğne biyopsisi, PRM ve PSA bulguları da göz önüne alınarak prostat kanseri tanısında kullanılan en geçerli metot olarak kabul görmektedir.

Prostat adenokanseri genellikle üretradan uzakta, glandın periferinde ortaya çıktığından, erken dönemde nadiren semptomlara neden olur. Prostat kanserinin üretra içine ya da mesane boynuna doğru büyümesi, AÜSS'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bununla birlikte prostat kanseri tanısı konulan hastaların büyük bir kısmına semptomlar nedeniyle değil, anormal PRM bulguları ya da yüksek serum PSA seviyeleri nedeniyle kanserden şüphelenilerek tanı konulmaktadır.

Seksenli yılların ortalarında anatomik radikal prostatektomi ve PSA testinin geliştirilmesinin prostat kanserini erken saptama fikrine ilgi çekmesiyle, prostat biyopsisi gerektiren hastaların sayısında dramatik bir artış meydana gelmiş ve TRUS eşliğinde prostat biyopsisi popülarite kazanmıştır. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PRM'si anormal olarak değerlendirilen ve yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde, PSA düzeyi nasıl olursa olsun kesin olarak endikedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'i, prostat kanseri riski için sınır değer olarak kabul edilen 4 ng/dl değerinden daha düşük seviyede PSA değerine sahiptir (54).

#### **2.4.5. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması**

Prostat Kanserinin anatomik sınıflandırılması, UICC (Union Internationale Controle Cancer = International Union Against Cancer) organizasyonu tarafından belirlenen ve tüm Dünya'da kullanılan ve Tablo 1.'de görülen TNM (Tumor Nod

Metastasis) sınıflaması ile yapılmaktadır. Sınıflandırılma sadece adenokarsinomaları içermekte ve prostat dokusunun transizyonel hücre karsinomları, üretral tümörler olarak kabul edilmektedir (55,56).

**Tablo 1. TNM sınıflaması**

<b>T – Primer Tümör</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
T1	Görüntüleme ile saptanamayan veya palpe edilemeyen tümör T1a TUR materyalinde %5 in altında saptanan tümör T1b TUR materyalinde %5 in üstünde saptanan tümör T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biopsisinde tümör saptanması
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör T2a Tümör bir lobun yarısından azını kapsıyor T2b Tümör bir lobun yarısından fazlasını kapsıyor ancak her iki lobu içermiyor T2c Tümör bir lobtan fazlasını kapsıyor
T3	Tümör prostatik kapsüle ulaşmış T3a Ekstracapsüler yayılmış tümör (tek veya çift taraflı yayılmış) T3b Tümör seminal vezikülün birisine veya her ikisine yayılmış
T4	Tümör seminal veziküllere fiske yada mesane boynu, external sfinkter, levator kasları veya pelvik duvara yayılmış
<b>N – Rejyonel lenf nodları<sup>3</sup></b>	
	NX Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor. N0 Rejyonel lenf nodları metastazı yok N1 Rejyonel lenf nodları
<b>M - Uzak metastaz<sup>4</sup></b>	
	MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz M1a Non rejyonel lenf nodlarına M1b Kemiklere M1c Diğer organlar

<sup>1</sup> Tümör bir veya iki lobta biopside saptanırsa palpe edilmez veya görüntülenemezse T1c.

<sup>2</sup> Tümör prostaik apekse veya kapsül altına yayılmışsa T3değil aslında T2 değerlendirilir.

<sup>3</sup> Metastazlar 0,2 cm den büyük olmalı

<sup>4</sup> Uzak metastaz saptandığında gelişmiş sınıflama kullanılmalıdır.

#### 2.4.6. Gleason Skorlaması

Bu skorlamada sitolojik preparatlar kullanılmaz. Bu sistemde skor 2 ila 10 arasındadır. İki en az saldırgan tümörü 10 en saldırgan tümör tipini tarifler. Bu skor en yaygın iki hücre kalıbının toplamından (1 ila 5 arası) oluşur. İğne biopsisinde tümör %5 in altında dahi olsa gleason skoru belirtilmelidir (57). Gleason skorlaması iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere üçe ayrılır. Gleason skoru 2-4 olanlar iyi diferansiye, 5-6 olanlar orta, 7-10 olanlar kötü diferansiye olarak ayrılmaktadır (58).



## 2.5. MİKOPLAZMA

### 2.5.1. Mikoplazma Türleri

Mollicutes sınıfında, Mikoplazmatales takımında yer alan mikoplazma ve ureaplazma türleri, bilinen en küçük serbest yaşama yeteneğindeki canlılardır. Doğada çok yaygın olan bu mikroorganizmalar insan oral ve genital mukozasına yerleşme eğilimindedirler. Mikoplazmataceae familyasından mikoplazma, cinsine ait ilk mikroorganizma 1898 yılında Nocard ve Roux tarafından sığırlardan alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak soyutlanmış ve “Pleuro Pneumonia Organismus” (PPO) adı verilmiştir. Daha sonra koyun ve keçilerde meme enfeksiyonu etkeni olan ve doğal ortamlarda da saprofit olarak bulunan benzer mikroorganizmaların soyutlanması ile grup Pleuro Pneumonia Like Organismus (PPLO) adını almıştır. Diğer mikroorganizmalardan farklı özellikleri olan bu grup Mikoplazma adı altında toplanmıştır. Kırklı yıllarda sülfonamid ve penisilinlerin kullanıma girmesinden sonra bu antibiyotiklere yanıt vermeyen pnömoniler dikkati çekmeye başlamış, 1944 yılında Eaton ve arkadaşları bakteriyel filtrelerden geçebilen bir etkeni primer atipik pnömoninin etkeni olarak tanımlamışlar ve Eaton ajanı adını vermişlerdir. 1961 yılında Clyde ve arkadaşları Eaton ajanını mikoplazma olarak tanımlamışlardır (59,60).

### 2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

Mollicutes sınıfından Mikoplazmatales takımının Mikoplazmataceae ailesine dahil olan mikroorganizmalardır. Bu sınıfta ayrıca Entemoplasmatales, Acheloplasmatales ve Anaeroplasmatales takımları da mevcuttur. Mikoplazmataceae ailesinde Mikoplazma ve Ureaplazma cinsleri bulunmaktadır.

Mikoplazmaların çoğu doğal ortamda veya hayvanlarda kolonizan olarak bulunabilir. Bu nedenle bir klinik örnekten soyutlandığında enfeksiyon etkeni olup olmadığının anlaşılması oldukça güçtür. Pek çok mikoplazmanın insandan soyutlanmasına karşın enfeksiyon etkeni olup olmadığı hala kuşkuludur. İnsandan soyutlanan mikoplazmalar, mikoplazma hominis, Mikoplazma ovale, Mikoplazma pnömonia, Mikoplazma salivarium, Mikoplazma bukkale, Mikoplazma faucium, Mikoplazma fermentans, Mikoplazma genitalium, Mikoplazma lipofilum, Mikoplazma primatum, Mikoplazma penetrans, Mikoplazma pirum ve Mikoplazma

spermatophilumdur (60,61). Bunlardan M. Pnömonia primer atipik pnömoni etkeni olup, diğerleri sıklıkla ürogenital sistemde, nadiren de üst solunum yollarında patojen olabilmektedirler. Mikoplazmalar hücre duvarı olmayan prokaryot hücrelerdir. Sterol içeren üç katmanlı bir hücre membranı ile çevrilidirler. Mikoplazmalar 150-250 nm'lik boyutları ile diğer bakterileri süzebilen filtrelerden geçebilirler. Başlangıçta çok küçük olmaları ve bakteriyel filtrelerden geçebilmeleri nedeniyle virus sanılmış, ancak hücre içermeyen ortamlarda serbest yaşayabilmeleri, DNA ve RNA içermeleri, in vivo koşullarda ekstrasellüler parazit olabilmeleri nedeniyle bu gruptan ayrılmışlardır. Hücre duvarlarının olmayışı nedeniyle diğer bakteri türlerinin L formları sanılan mikoplazmaların; L formlarının aksine hücre membranında sterol içermeleri, ortam koşulları uygun olduğunda hücre duvarı olan forma dönüşmemeleri ve bilinen bakterilerle DNA homolojisi göstermemeleri nedeniyle ayrı bir cins oldukları kabul edilmiştir. Pleomorfik yapıdadırlar. Hücre duvarları olmadığı için beta laktam antibiyotiklere doğal dirençlidirler ve gram boyası ile boyanmazlar. Giemsa veya Castaneda boyaları ile daha iyi boyanırlar. Hareketsiz ve kapsülsüz olmalarına karşın bir kısmının dış yüzeyinde kapsül maddeleri bulunabilir. Karanlık saha mikroskopisi veya faz kontrast mikroskopi yöntemleri ile görüntülenebilirler (59,60,62).

Genel kullanım besiyerlerinde üretilemezler. Üremeleri için besiyerinde %20-30 serum veya haben sıvısı, sterol, pepton, maya ekstresi ve kalp infüzyon buyyonu gibi zenginleştirici maddeler olmalıdır. Birçok kökenleri fakültatif anaeroptur ve %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda iyi ürerler. Mikoplazmalar 37°C' de, serumlu buyyonda 30-35 gün, -120°C'de 6-12 ay canlı kalabilirler. Liyofilize şekilde uzun süre saklanabilirler. Biyokimyasal özellikleri çeşitlilik göstermekte olup, birbirinden ayrılmasında yararlıdır (59,60,62).

### **2.5.3. Epidemiyoloji**

Mikoplazmalar doğada, hayvanlarda ve insanda kolonizan olarak sıklıkla bulunabilen mikroorganizmalardır. Yeni doğanlar mikoplazmalar ile doğum esnasında kolonize olurlar. Yeni doğan kızların 1/3'inin ürogenital bölgesinden ureaplazmalar ve daha azından M. Hominis izole edilmişken yeni doğan erkeklerin çok daha azının ürogenital bölgesinden elde edilir. Özellikle ureaplazmalar infantların yaklaşık %15'inin burun ve boğazlarından da izole edilir. Kolonizasyon genellikle 2 yaştan sonra

devam etmez veya yalnızca kızlarda devam eder. Puberteden sonra kolonizasyon ise cinsel yaşam ve sosyoekonomik düzey ile ilişkilidir. Genital mikoplazma kolonizasyonu 50 yaş altında %33-%50'sinde bulunmakta olup ureaplazma kolonizasyonu *M. Hominis*'e göre 4 kat ve kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (60). Belli başlı mikoplazmalar ve soyutlandıkları yerler Tablo 2'de verilmiştir. *M. Pnömonia* dışındaki mikoplazmalar sıklıkla urogenital kanal veya orofarinksten soyutlanırlar. *M. Hominis* ve diğer urogenital kaynaklı mikoplazmalar nongonokoksik üretrit ve urogenital sistemi enfeksiyonlarından sorumludur. *M. Fermentans* ise genitoüriner kanaldan soyutlanmış olup, bu bölgedeki enfeksiyonlardan sorumlu olmasının fulminan gidişli ve multisistem tutulum gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır. İlk olarak AIDS'li hastalarda saptanan bu enfeksiyonlar bağışık yetmezliği olmayan bireylerde de gösterilmiştir (60,63,64).

**Tablo 2. Önemli mikoplazmalar ve izole edildikleri yerler**

	Soyutlandığı yer	Hastalık
<i>M. hominis</i>	Genitoüriner kanal Konjunktiva (Yenidoğan) Kan (Peripartum) Cerrahi yaralar ve eklem	Servisit, vajinit, prostatit, konjonktivit, puerperal sepsis, cerrahi yara enfeksiyonu, protez enfeksiyonları, neonatal enfeksiyonlar, amniyonit
<i>M. orale</i>	Orofarinks ve nazofarinks	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor. Lösemik hastalarda kemik iliği ve lenf bezinden soyutlanmış
<i>M. pneumoniae</i>	Solunum sistemi, eklem sıvısı (çok nadir), genital kanal (çok nadir)	Üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni
<i>M. salivarium</i>	Orofarinks, gingival	Periodontal enfeksiyon
<i>M. buccale</i>	Orofarinks	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor.
<i>M. faucium</i>	Orofarinks	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor.
<i>M. fermentans</i>	Genitoüriner kanal, solunum sistemi, kan	AIDS'li veya normal kişilerde fulminan sepsis
<i>M. genitalium</i>	Genitoüriner kanal, orofarinks	Üretrit, bakteriyemi, eklem enfeksiyonu?
<i>M. lipophilum</i>	Orofarinks	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor.
<i>M. primatum</i>	Orofarinks, kadın genitoüriner kanal	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor.
<i>M. penetrans</i>	Genitoüriner kanal, idrar	AIDS'li hastalarda fırsatçı enfeksiyon
<i>M. pirum</i>	Kan (nadir).	Herhangi bir hastalıkla ilişkisi bilinmiyor. İnsan kökenli hücre kültürü kontaminanı, HIV patogeneğinde rolü?

Avrupa ülkeleri ve Amerika için 50 yaşın altında mikoplazma kolonizasyon sıklığı %33 - %50 oranında verilmektedir (60,62). Ülkemizde daha çok *M. Hominis* ve Ureaplazma ürealitikum araştırılmış olup, *M. Hominis* sıklığı %2-%27 arasında bildirilmiştir (65,66).

#### **2.5.4. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Patogenezi**

Mikoplazmalar ekstrasellüler parazitler olarak enfeksiyon meydana getiren primer mukozal patojendir. Özellikle solunum ve urogenital sistem mukozasında epitel hücrelerinin yüzeyine tutunabilirler. Bundan sonraki patogenetik mekanizmalar açık olmamakla birlikte, hidrojen peroksit üretimine bağlı doğrudan sitotoksik etkiyle, enflamatuvar yanıtta yer alan mononükleer hücrelerin enfekte hücreyi doğrudan ya da sitokinler aracılığıyla sitolize uğratmaları ile veya antijen-antikor komplekslerinin etkisiyle hücre hasarının olduğu düşünülmektedir. Mikoplazmalar poliklonal T ve B hücre aktivasyonu yanı sıra lenfosit ve makrofaj uyarımı ile koloni stimulan faktörler ve interferon gibi sitokinlerinde uyarımına yol açarlar. Oluşan antikorlar içinde nötralizan olan antikorlar yanında kas, beyin ve akciğer gibi dokulara karşı otoantikorlar da vardır (60,67,68).

#### **2.5.5. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Kliniği**

Mikoplazmalar başlıca solunum sistemi enfeksiyonları ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarından sorumludurlar. Özellikle M. Pnömoni'nin üst solunum yolu enfeksiyonu ve atipik pnömonilerdeki rolü ayrıntılı olarak incelenmiştir. M. Hominis başta olmak üzere genitoüriner bölgeden soyutlanan mikoplazmalar cinsel yolla bulaşan urogenital enfeksiyonlar, pyelonefrit, Bartholin apsesi, vajinit, servisit, pelvik yangısal hastalık, yenidoğanda konjonktivit, menenjit ve beyin apsesi ile puerperal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca solunum sistemi, kalp, santral sinir sistemi, kalp kapağı protezlerinde enfeksiyonlara ve sepsise yol açabildikleri de gösterilmiştir. Bu grup normal genitoüriner bölgede de kolonize olabildiğinden gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadıklarının ortaya konması güçtür. Bu nedenle klinik örnekten üretilmesi yanında, antikor yanıtının ölçülmesi, antibiyotik tedavisine klinik yanıtın olması gibi ölçütler de kullanılarak oluşturdukları klinikler saptanmaktadır (59,62).

#### **2.5.6. Mikoplazma Enfeksiyonlarının Tanısı**

Tanıda klinik örneklerde etkenin üretilmesi yanında, antijen aranması, DNA hibridizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) tetkikleri kullanılabilir (69).

## **2.5.7. Genital Mikoplazma Enfeksiyonları**

### **2.5.7.1. Erkeklerde Nongonokokal Üretrit (NGÜ)**

Erkek hastada betalaktam antibiyotikle gonokokal üretritin tedavisinin tamamlanmasından sonra, üretrit belirti ve bulgularının devam etmesi ile NGÜ tanısı konur. Mikoplazma ve üreaplazmalar hücre duvarları olmadığından penisilinlerden ve sefalosporinlerden etkilenmezler ve tedavi başarısızlığına yol açarlar. Bu tabloya Mikoplazma genitalum (%15-20 oranında) ve klamidyalar (%40 oranında) sıklıkla neden olurlar. Mikoplazma hominis ve Üreoplazma ürealitikum üretrit olgularında olduğu kadar normal toplumda da saptandığından bu olgularda patojen olarak rolleri açık değildir (70).

### **2.5.7.2. Kadında Mikoplazma Enfeksiyonları**

Sağlıklı ve cinsel yönden aktif kadınların yaklaşık %66'sında vajinal florada üreaplazmalar bulunurken M. Hominis %10 gibi daha düşük bir oranda saptanır. Bakteriyel vajinoz durumunda M. Hominis yoğunluğu artar. M. Genitalum ise Klamidya trakomatis ile hemen hemen aynı hastalık spektrumuna yol açarak, müköpürülan servisit, endometrit, pelvik yangısal hastalık, erken membran rüptürü, erken doğum ve abortuslara yol açabilir (70).

### **2.5.7.3. Yeni Önem Kazanan Mikoplazmalar**

M. fermentans (inkognitus kökeni), M. İnkognitus (M. Fermentans varyantı), M. Penetrans ve M. Pirum sağlıklı veya AIDS'li bireylerde ciddi enfeksiyonlardan soyutlanmaya başlamıştır. M. Fermentans ilk kez AIDS'li bir hastanın kan ve Kaposi Sarkomu lezyonlarından soyutlanmış, daha sonra sağlıklı bireylerde de fulminan enfeksiyonları gösterilmiştir. Enfekte hastaların karaciğer, beyin, dalak, lenf nodları ve timus gibi dokularından soyutlanmıştır (61). M. Fermentans, M. Penetrans ve M. Pirum türleri AIDS ilişkili mikoplazmalar diye de tanımlanmaktadır. Bu etkenlerin patogeneğinde; hücrel bağışıklığın uyarılması, immunomodülatör sitokin ve lenfokinlerin salınmasına yol açan süperantijen ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile enfekte hastalarda gözlenen oksidatif strese katkısı olan serbest radikallerin üretimi yer alır. Her üç mikoplazma da glikoz ve arjinini hidrolize eder. Enfekte makrofajda mikoplazmal arjinin deaminaz enzimi, makrofaj aracılı sitotoksistide

önemli bir öncü molekül olarak görev yapan arjininin azalmasına yol açar (61). Bu mikoplazmaların ayrıca nükleaz enzimine de sahip oldukları gösterilmiştir. M. Penetrans HIV ile enfekte hastaların urogenital örneklerinden, M. Pirum ise kan örneklerinden soyutlanmıştır (60).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Düzeni

Bu deneysel çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi etik kurulunca 02.07.2007 tarihli 07-2007/31 karar numarası ile onaylanmış olup, Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.'nda yapıldı. Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D. da daha önce opere edilmiş ve patolojik incelemeleri sonucu BPH ve prostat kanseri tanısı alan hastalara ait patoloji spesmenleri kullanıldı. Önceki patoloji raporlarından belirlenen hastaların prostat dokuları giemza boyama işleminden sonra ışık mikroskopisi ile incelenerek kanserli ve benign doku ayrımı yapıldı. Doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonlarında bekletildikten sonra parafin bloklara gömüldü ve mikrotomda 5-10 µm'lik kesitler alındı. Prostat dokularından alınan parafin bloklardan mikoplazma DNA izolasyonu Pehlivan ve ark.'nın yöntemine göre yapıldı (9).

#### 3.2. DNA Araştırma Doku Grupları

Çalışmamızda 3 adet çalışma grubu oluşturuldu (Tablo 3). Tüm gruplara aynı DNA izolasyon işlemleri uygulandı.

**Tablo 3. Çalışma grupları**

<b>Grup 1</b>	Prostat kanserli hastanın kanserli dokusu
<b>Grup 2</b>	Prostat kanserli hastanın normal prostat dokusu
<b>Grup 3</b>	BPH tanısı alan hastanın normal prostat dokusu

#### 3.3. Parafin Bloktan DNA İzolasyonu

Parafin bloktan DNA izolasyonu Pehlivan ve ark.'nın yöntemine göre 2 aşamada yapıldı (9).

### 3.3.1. Deparafinizasyon

Ependorf tüpün içine mikrotomla alınan (5-10 um) 3-4 adet parafin kesit konup, 1 ml xylene ilave edildi. Oda sıcaklığında 30 dk. çalkalayıcıda karıştırıldı. 13200 rpm de 3-5 dk. santrifüj edildi. Dokuyu kaybetmemeye dikkat edilerek, pastör pipeti ile süpernatant atıldı. İlk üç aşama tekrar edildi. Tüpe 0.5 ml %100 etanol eklenip tüp kapatılıp ters çevrilerek karıştırıldı 13200 rpm de 3-5 dk. santrifüj edilip dokuyu kaybetmemeye dikkat edilerek, pastör pipetiyle süpernatant atıldı. Son üç aşama tekrarlandı. Etanol uçana kadar örnek vakum altında kurutulur veya 2-3 damla aseton ilave edilerek 37°C de asetonun buharlaşması sağlandı.

### 3.3.2. Proteinaz Aşaması

Deparafinizasyon işlemi uygulanan tüplere 10 µl digestion buffer + 2 µl proteinaz K eklenip 55°C de 3 saat veya 37°C de O/N (Over night) inkübasyona atıldı. Buharlaşmaları dipte toplamak için, tüp çok kısa bir süre santrifüj edildi. Proteaz inhibisyonu için 95 °C de 8-10 dk inkübasyona alınıp 30 sn santrifüj edildikten sonra PCR için 1-10 µl kullanılabilir halde -20°C de saklandı.

### 3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Aşaması

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); DNA'nın incelenmek istenen bölgesinin yapay olarak hazırlanmış oligonükleotit primerler kullanılarak çoğaltılmasıdır. Bu yöntem, çift zincirin birbirinden ayrılması (denatürasyon), primerlerin denatüre edilerek ayrılmış olan DNA zincirlerine bağlanması (annealing) ve hedef bölgeye karşılık gelen zincirin DNA polimeraz enzimi tarafından sentezlenmesi (ekstension) şeklinde 3 temel aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar bir döngü olarak kabul edilir ve ortalama 25-35 döngü uygulanır. Kullanılan PCR aleti aşağıda gösterilmiştir (Resim 4).





**Resim 4. PCR aleti (Gene Amp PCR System 9700)**

Örneklerin PCR yöntemi amplifikasyon koşulları ve şartları Tablo 4 ve Tablo 5 de anlatıldı.

**Tablo 4. Amplifikasyon şartlari**

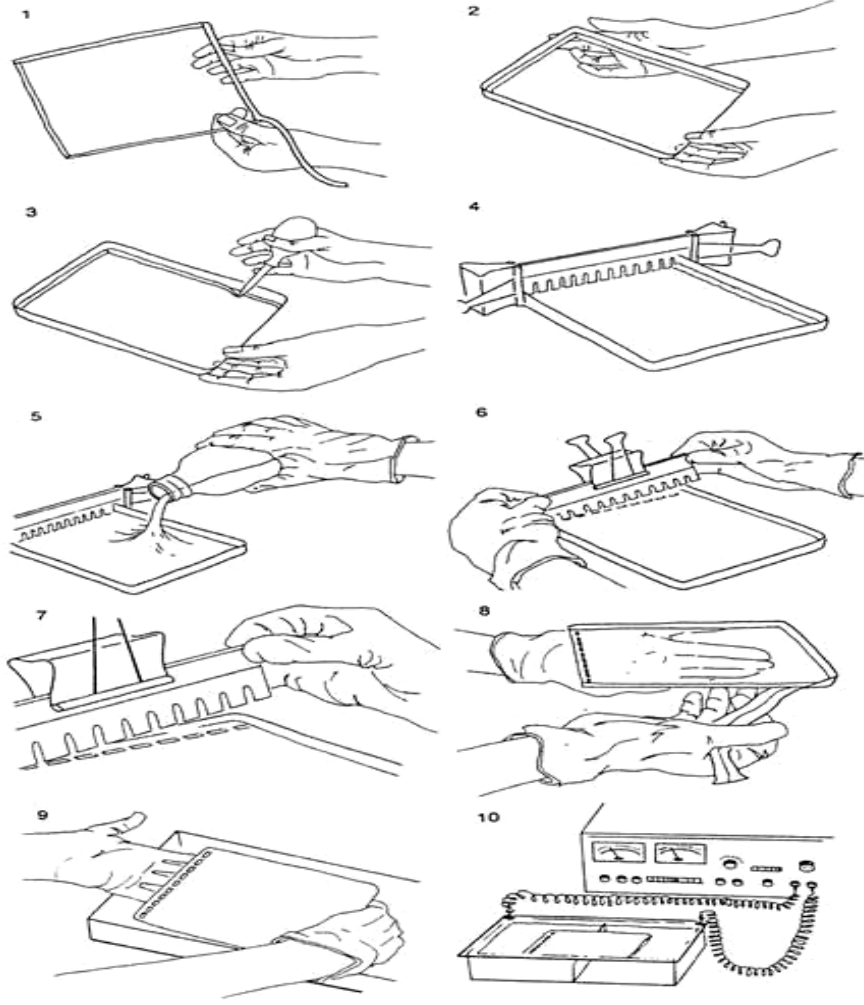
Denatürasyon	94 °C /30 saniye
Bağlanma	94 °C / 30 saniye 55 °C / 2 dakika 72 °C / 2 dakika
Uzama	72 °C / 5 dakika

**Tablo 5. Amplifikasyon koşulları**

PCR reaksiyonu karışımı	$\mu\text{L}$
ddH <sub>2</sub> O	12.3 $\mu\text{L}$
10XPCR buffer (-MgCl <sub>2</sub> )	2.5 $\mu\text{L}$
MgCl <sub>2</sub> (25 nM)	2 $\mu\text{L}$
dNTP (25 mM)	1 $\mu\text{L}$
Reverse Primer (25 pM)	2 $\mu\text{L}$
Forward Primer (25 pM)	2 $\mu\text{L}$
Tag DNA Polimeraz (5 u/ $\mu\text{L}$ )	0.2 $\mu\text{L}$
Genomik DNA (50ng)	3 $\mu\text{L}$

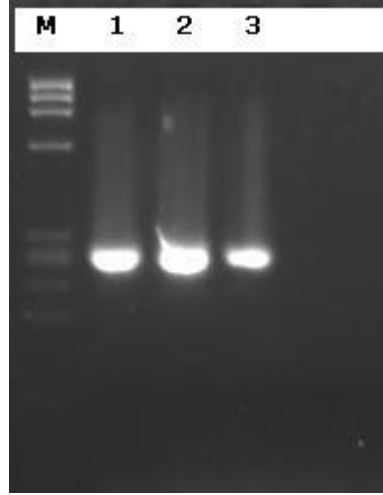
### 3.3.3.1. Amplifikasyon Analizi

Yapılan PCR amplifikasyonun kontrolü %2'lik agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Bunun için önce yatay elektroforez tabağının iki kenarını kapatmak için yapılmış olan kalın lastik bariyerler takıldı. Bunlar 250 ml'lik erlen içerisinde 2 gr. agaroz ve 100 ml 0.5XTBE(Tris Borik EDTA) tamponuna konulup erlenin ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı. Folyo üzerinde birkaç küçük delik açıldıktan sonra bu karışım, arada çalkalayarak homojen olana kadar mikrodalga fırında ısıtıldı. Sonra 14  $\mu\text{L}$  etidyum bromür eklenip karıştırıldı ve daha önce hazırlanan tabağa döküldü. Jel donduktan sonra bariyerler çıkartılıp içinde 0.5xTBE tamponu bulunan elektroforez tankına yerleştirilerek tarak çıkarıldı. Bir parça parafilm üzerinde 6 $\mu\text{L}$  orange G (yükleme tamponu) ile 9  $\mu\text{L}$  PCR ürünü karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendi. 100 voltta 2 cm yürütüldükten sonra ultraviyole altında görüntülendi (Resim 5).



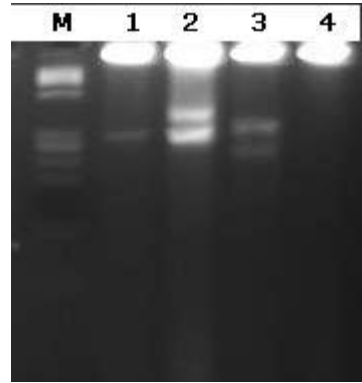
**Resim 5. Agaroz jel elektroforezinin hazırlanışı**

Mikoplazma DNA'sının araştırması için kullanılan primer bölgelerinin araştırılmasında Timenetsky ve ark. ile Tang ve ark.'nın çalışmaları referans alındı (69,71). Alınan DNA referans bölgelerinin resimleri Resim 6 ve Resim 7'de gösterilmiştir.



**Resim 6. Mikoplazma DNA amplifikasyon örnekleri (Timenetsky ve ark.- 2006)**

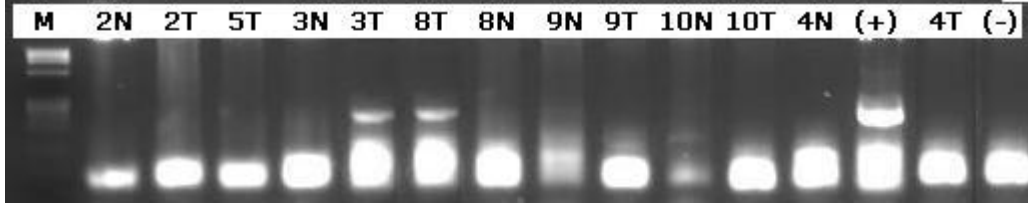
M: Marker 1, 2, 3: Farklı mikoplazmalara ait DNA örnekleri  
Mikoplazma DNA'sı ile PCR standardizasyonu (72)



**Resim 7. Mikoplazma DNA amplifikasyon örnekleri (Tang ve ark - 2000)**

M: Marker 1, 2, 3: Farklı mikoplazmalara ait DNA örnekleri  
Mikoplazma DNA'sı ile PCR standardizasyonu (70)

Aynı DNA ve farklı primerler ile mikoplazma DNA'sının amplifikasyonunun 2. kez kontrolü yapıldı. Standardizasyondan sonra izole edilen DNA'larda bu bölgelerin varlığı araştırıldı. Hastalara ait amplifikasyon örnekleri Resim 8'de gösterilmiştir.



**Resim 8. Hastalara ait amplifikasyon örnekleri**

(+) : Pozitif Kontrol DNA, (-): Negatif Kontrol, N: Normal T: Tümör. Hastalara ait amplifikasyon sonucu

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede “SPSS 11 for Windows” istatistik paket program kullanıldı. Karşılaştırılacak ikili gruplar arasında paried sample t testi uygulandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Prostat Kanserli Hasta Grubu Bulguları

Patalojik inceleme sonucu prostat kanseri tanısı almış olan hastaların normal prostat dokularında ve kanserli dokularında yapılan DNA analizi sonucunda 4 hastanın hem normal hem de tümör dokusunda mikoplazma DNA'sı saptandı. Kanserli 7 hastanın normal prostat dokusunda mikoplazma DNA' sı saptanmazken tümör içeren prostat dokusunda mikoplazma DNA' sı saptandı. Yapılan incelemelerde prostat kanseri tanısı almış 11 hastada mikoplazma DNA'sına rastlandı, geriye kalan 20 hastanın hem tümör hemde normal prostat dokusunda mikoplazma DNA' sı saptanmadı. Yapılan çalışma sonucunda normal ve kanserli prostat dokularında mikoplazma DNA' sı saptanan ve saptanmayan hastalar Tablo 6'da aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 6. Grup I ve II sonuçları**

Hasta No	Yaş (yıl)	Gleason Skoru	Mikoplazma Var (+) Yok (-)
1N	65	5+4	(+)
1T	65	5+4	(+)
2N	68	5+4	(-)
2T	68	5+4	(-)
3N	67	3+3	(-)
3T	67	3+3	(+)
4N	62	3+4	(-)
4T	62	3+4	(-)
5N	70	3+5	DNA Yok
5T	70	3+5	(-)
6N	68	3+3	(-)
6T	68	3+3	(+)

<b>Hasta No</b>	<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Gleason Skoru</b>	<b>Mikoplazma Var (+) Yok (-)</b>
7N	67	3+4	(+)
7T	67	3+4	(+)
8N	67	3+3	(+)
8T	67	3+3	(+)
9N	64	3+3	(-)
9T	64	3+3	(-)
10N	82	5+5	(-)
10T	82	5+5	(-)
11N	66	4+5	(-)
11T	66	4+5	(-)
12N	64	5+4	(-)
12T	64	5+4	(-)
13N	62	3+3	(-)
13T	62	3+3	(+)
14N	71	4+3	(+)
14T	71	4+3	(+)
15N	57	3+3	DNA Yok
15T	57	3+3	(-)
16N	66	3+3	(-)
16T	66	3+3	(-)
17N	71	3+3	(-)
17T	71	3+3	(+)
18N	82	4+3	(-)
18T	82	4+3	(-)
19N	65	3+3	(-)
19T	65	3+3	(+)
20N	69	3+3	(-)
20T	69	3+3	(-)
21N	64	4+4	(-)
21T	64	4+4	(-)
22N	78	4+3	(-)
22T	78	4+3	(-)
23N	70	4+3	(-)

<b>Hasta No</b>	<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Gleason Skoru</b>	<b>Mikoplazma Var (+) Yok (-)</b>
23T	70	4+3	(-)
24N	67	3+3	(-)
24T	67	3+3	(-)
25N	57	3+5	(-)
25T	57	3+5	(-)
26N	59	4+3	(-)
26T	59	4+3	(-)
27N	78	5+3	(-)
27T	78	5+3	(+)
28N	45	4+4	(-)
28T	45	4+4	(-)
29N	74	4+3	(-)
29T	74	4+3	(-)
30N	65	4+4	(-)
30T	65	4+4	(+)
31N	64	4+3	(-)
31T	64	4+3	(-)

N: Normal doku T: Tümör dokusu



## 4.2. Benign Prostat Dokusu Saptanan Hasta Grubu

Benign prostat hiperplazisi saptanan ve kanser saptanmayan hastaların prostat dokularının incelenmesi sonucunda mikoplazma DNA'sı hiçbir hastada saptanmamıştır. Mikoplazma DNA' sı saptanmayan benign prostat hiperplazili hastaların sonuçları aşağıda Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Grup III sonuçları**

Hasta No	Yaş	Mikoplazma Var (+) Yok (-)
UK1	88	(-)
UK2	75	(-)
UK3	69	(-)
UK4	73	(-)
UK5	83	(-)
UK6	72	(-)
UK7	72	(-)
UK8	71	(-)
UK9	79	(-)
UK10	82	(-)
UK11	79	(-)
UK12	56	(-)
UK13	76	(-)
UK14	72	(-)
UK15	67	(-)
UK16	67	(-)
UK17	58	(-)
UK18	64	(-)
UK19	70	(-)
UK20	65	(-)

Hasta No	Yaş	Mikoplazma Var (+) Yok (-)
UK21	58	(-)
UK22	57	(-)
UK23	63	(-)
UK24	66	(-)
UK25	64	(-)
UK26	71	(-)
UK27	57	(-)
UK28	62	(-)
UK29	60	(-)
UK30	76	(-)
UK31	54	(-)

Her 3 grupta saptanan mikoplazma oranları Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8. Prostat kanseri ve kontrol prostat dokularındaki enfeksiyon oranları**

İncelenen hasta ve doku tipleri	Mikoplazma DNA (+) (%)	Mikoplazma DNA (-)
<b>Grup 1 (n=31)</b>	11 (%35.4)	20
<b>Grup 2 (n=31)</b>	4 (%12.9)	27
<b>Grup 3 (n=31)</b>	-	31

### 4.3. Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamızda benign prostat hiperplazisi tanısı almış hastaların yapılan incelemelerinde mikoplazma DNA'sı saptanmadı. Buna karşın prostat kanseri tanısı alan 31 hastanın tümör dokularının 11'inde mikoplazma DNA'sı saptandı. Bu 11 hastanın 4 tanesinin normal dokusunda da mikoplazma DNA'sı saptandı. Benign prostat dokusuna sahip olan hastalarda mikoplazma DNA'sı saptanmazken malign hastaların 11 tanesinde pozitif saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Aynı şekilde prostat kanserli hasta grubunda 4 hastanın kanser içermeyen dokularında da mikoplazma DNA'sı saptanması istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.043$ ). Yapılan çalışmamız sonucunda her 3 grup arasındaki istatistiksel ilişki Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9. Çalışma grupları arasındaki istatistiksel ilişki**

	<b>Değer</b>
<b>Grup I ve Grup II</b>	$p=0.006$
<b>Grup I ve Grup III</b>	$p=0.001$
<b>Grup II ve Grup III</b>	$p=0.043$

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde insanoğlunun ortalama yaşam süresi, yapılan yeni keşifler ve yeni tedavi yöntemleriyle giderek uzamaktadır. Bunun sonucunda çeşitli hastalıkların görülme sıklıkları ve yaşla artış gösteren hastalıkların özellikle kanserlerin tanı konulma sıklıkları da artmaktadır. Bu da doğal olarak araştırmacıları kanserlerin saptanmasında erken tanı ve tedavi için yeni yöntemler geliştirmeye yöneltmektedir.

Prostat kanseri risk faktörlerinin çok çeşitli olması, tanı ve tedavide izlenecek yol haritasının geniş bir yelpazeye sahip olmasına yol açmaktadır. Artık günümüzde hastalığın genel tedavisinden çok kişiye yönelik tedavilerin uygulanması anlayışı yerleşmiştir. Sonuçta kişiye yönelik tedavinin çıkış noktası, çok çeşitli etkenlerin prostat kanseri etyolojisinde rol oynamasıdır.

Mesleklere göre artmış prostat kanseri riskini gösteren çalışmalar vardır. Özellikle böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde ve petrol endüstrisinde çalışan işçilerde bildirilmiştir (72,73).

Çeşitli besinlerinde prostat kanserinde etyolojide rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Özellikle hayvansal yağ tüketimi, kırmızı et (etlerin yüksek ısıda pişirilmesi ve heterosiklik aminlerin oluşması), bitkisel yağlarda, yeşil yapraklı bitkilerde ve hayvansal yağlarda bulunan  $\alpha$ -linolenik asid, süt ve kalsiyum gibi besinlerin kanser gelişimini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (74-77).

Prostat kanseri gelişiminde hereditenin yerinden bahsedilecek olursak ABD 'de yapılan bir çalışmada ailede prostat kanseri öyküsünün olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm kanserler arasında en güçlü risk kabul edilmektedir (78,79). Son 50 yılda, pozitif aile öyküsüne sahip erkeklerde prostat kanseri gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre 1.3–18 kat daha fazladır (80-83).

Kanserin oluşum mekanizmasında temel olan hücre davranışının normalden farklı olmasıdır. Bu durumu ortaya koyabilecek genetik değişiklikler doğuştan olabileceği gibi sonradan ekzojenik faktörler sebebiyle de ortaya çıkabilmektedir. 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. Hücrelerin normal fonksiyonlarını yerine getirirken oluşan mutasyonlar sonucu sözkonusu bu genler kanser geliştirme potansiyeli kazanmaktadır. Prostat kanser gelişiminde de bu bağlamda çok çeşitli genlerin rol aldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Carpten ve ark'nın (83) yaptığı çalışmada herediter prostat kanseri gelişiminde kromozom 1' in uzun kolunda (1q25) bulunan RNASEL geninin Arg462G1 varyantının prostat kanseri ile anlamlı dercede ilişkili bulunmuştur. Tek nükleotid polimorfizmin hem heterozigosite hem de homozigosite genotipleri prostat kanserinin artmış riskine neden olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada ELAC2/HPC2 geni (metal bağımlı hidrolaz) , 17p11' de bulunan ve insan prostat kanseri için ortaya konmuş ilk aday gendir (84). Ayrıca ELAC2/HPC2'de yağın olarak görülen ser217Leu ve Ala541Thr allellerini taşıyanlarda prostat kanseri riskini artmış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (85).

Sporadik prostat kanserinde rol oynayan ve araştırılan çok çeşitli genler ve varyantları vardır. Bunlardan androjen reseptör geni, SRD5A2 geni, KIP (p27) geni, NKX3-1 geni, VDR geni CpG island promotor bölge metilasyonu sonucunda etkilenen GSTP1 geni, ANXA7 geni, pentaeritriyol tetranitrat geni, RAS geni, MYC geni, ATBF-1 geni gibi çeşitli genlerin prostat kanseri ile ilişkilerini gösteren çalışmalar vardır (86-93).

p53, mutasyonları çoğu insan kanserlerinde gösterilmiş tümör baskılayıcı bir gendir. Hatta p53, insan kanserlerinde belki de en sık mutasyona uğrayan gendir. Bugün için, primer prostat kanserinde p53'ün mutasyonunun nadir olduğu bilinen bir gerçektir, bununla birlikte daha yüksek tümör evresinde, daha yüksek tümör derecesinde, metastatik hastalıkta ve androjene duyarsız tümörlerde mutant p53 pozitifliğinin yaygın olduğu gösterilmiştir (94).

MSR1 geni kromozom 8'in p22 bandında yer alır. Prostat kanserinde sıklıkla delesyona uğrayan kromozom bölgelerinden biridir ve herediter prostat kanseri ile ilişkilidir. MSR1, bakteriden silise kadar uzanan aralıkta çeşitli ligandlara bağlanan bir makrofaj spesifik reseptördür (95). MSR' ler (Macrophage scavenger receptors)

bağlanmaya, içeri alınmaya ve negatif olarak yüklenmiş makromoleküllerin geniş bir aralığının işleyişine aracılık eden trimerik membran glikoproteinleridir. MSR1 geni, prostat kanserine duyarlı gen için güçlü bir aday olarak bildirilmiştir. Çünkü MSR1’deki “truncating” mutasyonun hem herediter olgularda hem de sporadik kanserlerde prostat kanser riski ile ilişkisi gösterilmiştir (96). MSR1’in prostat kanserinin patogenezinde nasıl bir rol oynadığı açık olmamasına rağmen, bu genin enfeksiyöz ajanlara karşı rol oynaması, prostat içinde kronik enflamatuvar reaksiyona neden olan bazı enfeksiyöz ajanların mutasyonlara yol açması kanser gelişiminde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir (96).

Ürogenital sistem enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda Kanada, Küba ve ABD’den bildirilen olgu-kontrollü çalışmalarda, cinsel yolla bulaşan hastalık hikâyesi direk olarak prostat kanserinin artmış riskiyle ilişkili bulunmuştur (97–100). Yapılan 17 çalışmayı kapsayan meta-analizde, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü veren erkekler için hesaplanan genel risk 1.4 kat artmış olarak bulunmuş ve en yüksek risk (altı çalışmada 2.3 kat) sfiliz için bildirilmiştir (101).

Prostat inflamasyonunun, prostat kanser oluşum gelişim mekanizmasına katkıda bulunduğu dair kanıtlar ortaya konmuştur. Kronik inflamasyon; özafagus, mide, kolon, karaciğer ve mesane gibi birçok diğer organlardaki kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun hücre ve genom hasarı yaparak hücresel döngüye yardımcı olarak kanser oluşum ve gelişimini körüklediği düşünülmektedir. Genetik ve moleküler çalışmalardan elde edilen kanıtlar da prostat inflamasyonunun ve/veya enfeksiyonun prostat kanserinin bir nedeni olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Kronik üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan ajanların en yaygın olanlarından birisi de mikoplazma enfeksiyonlarıdır. Mikoplazma çeşitleri doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Mikoplazma çeşitleri birçok hücre tipinde kromozomal anomaliye yol açmaktadır ve bu uzayan enfeksiyonlarda (>6 hafta) hücrelerde onkojenik potansiyel oluşmaktadır (102-105). Mikoplazma rDNA’sı; gastrik karsinoma dokularında %56, kronik yüzeysel gastritte %28, gastrik ülserde %30, intestinal metaplazide %37, kolon kanserinde %55, özefajiyal kanserde %51 ve akciğer kanserinde %53 oranında tespit edilmiştir. Bunlara karşın, mikoplazma çeşitleri over tümörlerinde ve çocukluk çağı lösemilerinde (%1.2 ‘den 13’e kadar) çok düşük bir oranda tespit edilmektedir (106).

Prostat kanserinde rolünün olduğu bilinen EEF1A gen ailesinden EEF1A1 kromozomun 6q14 ve EEF1A2 kromozomun 20q13.3 kolunda kodlanmaktadır (107). Bu gen ailesine ait tümör formasyonunda bir başka gen bölgesi tanımlanmış olup: PTI-1 olarak isimlendirilmektedir. PTI-1 geni ökaryotik elangasyon faktör 1-A olarak da bilinmekte olup prostat kanser hücrelerinde ve primer prostat kanser adenokarsinomunda tanımlanmış olup normal hücrelerde saptanmamıştır (108). Bu genin DNA dizilimi mikoplazma hyopnomonia' nın 23S rRNA'sı ile %85 homoloji göstermektedir (109,110). Bruna S ve ark'nın (111) yaptığı çalışmada prostat kanserli hastaların parafin bloklarında PTI-1 gen ekspresyonuna ve mikoplazma DNA'sına bakılmış, çalışma sonucunda mikoplazma enfeksiyonu saptanmış bloklarda PTI-1 gen ekspresyonu saptanmış ancak mikoplazma enfeksiyonu saptanmayan hücrelerde PTI-1 gen ekspresyonu saptanmamıştır. Çalışmadaki bulgular ışığında mikoplazma enfeksiyonu ile PTI-1 geni varlığı paralellik göstermekte birlikte PTI-1 gen ekspresyonunun tek başına yeterli olmadığı ancak mikoplazma ile birlikte prostat kanseri tümörögenезisinde rolü olduğunu belirtmişler (111).

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı alan 31 hastanın tümör dokularının 11'inde mikoplazma DNA'sı saptandı. Bu 11 hastanın 4 tanesinin normal dokusunda da mikoplazma DNA'sı saptandı. Buna karşın benign prostat hiperplazisi tanısı almış hastaların yapılan incelemelerinde mikoplazma DNA'sı saptanmadı ( $p=0.001$ ). Aynı şekilde prostat kanserli hasta grubunda 4 hastanın kanser içermeyen dokularında da mikoplazma DNA'sı saptanması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.043$ ).

Prostat kanseri oluşumunda ve klinik prostat kanser progresyonunda çok çeşitli faktörlerin bulunması spesifik tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Elde ettiğimiz bulgular ve literatür ışığında, prostat kanseri gelişiminde kronik üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikoplazmaların rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılacak daha sonraki deneysel ve klinik çalışmalarla birlikte; prostat kanser tanısı, taraması, önlenmesi ve hatta tedavisi konusunda yeni bir boyut oluşabilecektir.

## 6. SONUÇLAR

1. Prostat kanseri insidansı gittikçe artması yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasını gerekli kılmaktadır.
2. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; prostat kanseri oluşumunda ve gelişiminde çok çeşitli faktörlerin rol oynaması spesifik tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir.
3. Prostat kanseri dışında diğer organlardaki tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde mikoplazmanın saptanması, bu enfeksiyöz ajanın genel popülasyonda yaygın olarak bulunduğunu göz önüne aldığımızda, tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.
4. Çalışmamızda benign prostat dokularında mikoplazma DNA'sının saptanmaması, buna karşın prostat kanserli dokularda saptanması mikoplazmanın prostat kanserinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.
5. Prostat kanseri tanı ve tedavisinde kronik enfeksiyonların, özellikle mikoplazma enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavi edilmesinin gerekliliği ortaya konulmuştur. Bu bağlamda mikoplazma enfeksiyonları ve prostat kanseri ile bağlantısını ortaya koyacak hatta erken tanı ve tedavisine yardımcı olacak çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38:99-166.
- 2- Donovan JL, Kay HE, Peters TJ. Using the ICSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-BPH study. *International Continence Society-Benign Prostatic Hyperplasia*. *Br J Urol*. 1997;80:712-721.
- 3- Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of prostate. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:329-335.
- 4- Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology*. 2005;66(3):547-51.
- 5- Cooper GM, Aktas H, Cai H. *Mol Cell Biol*. 1997. 17(7):3850-3857.
- 6- Shawn DH, Quinn PA, Prober C, Jadavji T. Recurrent urethritis associated with *Ureaplasma urealyticum* in a prepubertal boy. *Ped Infect Dis*. 1987;6(7):687-688.
- 7- Taylor R, McCormack WM. The Genital Mikoplazmas (First of two parts). *New Eng. J. Med*. 1980; 302(18):1003-1010.
- 8- Su H, Ji Y Li, Jan W, Lin M. Mikoplazma infections and different human carcinomas. *World J Gasrtroenterology*. 2001;7(2):266-269.
- 9- Pehlivan M, Pehlivan S, Kırkali Z. Can Mikoplazma-mediated oncogenesis be responsible for formation of conventional renal cell carcinoma? *Urology*. 2005;65(2):411-4.
- 10- Scaggiante B, Bonin S, Cristiano L, Siracusano S, Stanta G, Dapas B, Giansante C, Fiotti N, Grassi G. Prostate-tumor-inducing gene-1 analysis in human prostate cancer cells and tissue in relation to Mycoplasma infection. *Cancer Invest*. 2008;26(8):800-8.

- 11- Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (eds). İnsan Embriyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:303-348.
- 12- Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar C. (çeviren). 6.Baskı, Ankara: Palme. 1993:246-282.
- 13- Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Kazancı G. (çeviren). 16. Baskı, İstanbul: Nobel. 2004:18-31.
- 14- Dere F. Anatomi. Adana:Genel Dağıtım Kitapevi. 1996:683-684.
- 15- McNeal JE. Normal histology of prostate. Am J Surg Pathol. 1988;12:619-633.
- 16- Kuran O. Sistemik Anatomi.3. Baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi.1993:506-507.
- 17-Campbell Üroloji Türkçe. 8. Baskı, Ankara; Güneş Kitapevi. 2005;63-65.
- 18- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. J Urol. 1993;150:85-89.
- 19- Chapple CR. BPH disease management. Eur Urol. 1999;36:1-6.
- 20- Barry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984;132:474-479.
- 21- Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology. 1991;35:4-8.
- 22- Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. Recent Prog Hormone Res. 1983;39:559.
- 23- Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1989;2:33-50.

24- McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am.* 1990;17:477.

25- Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of prostate using double-immuno enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol.* 1992;147(4):1167-70.

26- Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol.* 1993;150:546-551.

27- Juniewicz PE, Berry SJ, Coffey DS. Requirement of testis in establishing sensitivity of canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994;152(3):996-1001.

28- Isaacs J, ColTey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1987; Suppl. 2:33-50.

29- McConneli JD et al. Prostatic Growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urol.* 1995;76(1):5-10.

30- Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994;152(1):115-9.

31- Boyle P, Maisonneuve P, Steg A. Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: A major unheralded health triumph. *J Urol.* 1996;155:176-180.

32- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.

33- Klassen AC, Platz EA. What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med.* 2006;30:7-15.

34- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 1990;17(4):337-47.

- 35- Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):404-6.
- 36- Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol*. 2000;183(1):1-9.
- 37- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science*. 1998;279(5350):563-6.
- 38- Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, et al. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):130-6.
- 39- Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium and vitamin D and the risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23 (1):87-92.
- 40- Giovanucci E, Clinton SK. Tomatoes, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:317-331.
- 41- Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP. Prospective study antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2003;157:335-344.
- 42- Enokida H, Shiina H, Urakami S. Smoking influences aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma. *Cancer*. 2006;106(1):79-86.
- 43- Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate*. 2000;42 (1):56-66.
- 44- Hayes, R. B., L. M. Pottern, H. Strickler, C. Rabkin, V. Pope, G. M. Swanson, R. S.Greenberg, J. B. Schoenberg, J. Liff, A. G. Schwartz, R. N. Hoover & J. F.Fraumeni. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000 82, 718-725.

- 45-Adami, H. O., H. Kuper, S. O. Andersson, R. Bergstrom & J. Dillner: Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a populationbased case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12, 872-875.
- 46- Rosenblatt, K. A., J. J. Carter, L. M. Iwasaki, D. A. Galloway & J. L. Stanford: Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 12, 763-768.
- 47- Crum, N. F., C. R. Spencer & C. L. Amling: Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. *Cancer.* 2004 101, 294-299.
- 48- Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:687-692.
- 49- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.
- 50- Epstein JI, Woodruff J. Prostatic carcinomas with endometrioid features: A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer.* 1986;57:111-119.
- 51- Christensen WN, Steinberg WN, Walsh PC, Epstein JI. Prostatic duct adenocarcinoma: Findings at radical prostatectomy. *Cancer.* 1991;67:2118-2124.
- 52- Chevillet JC, Dundore PA, Nascimento AG. Leiomyosarcoma of the prostate. Report of 23 cases. *Cancer.* 1995;76:1422-1427.
- 53- Sawczuk I, Tannenbaum M, Olsson CA. Primary transitional cell carcinoma: Pathogenesis, patterns and prognosis. *J Urol.* 1977;118:399-403.
- 54- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997;277:1452-1455.
- 55- European Association of Urology [<http://www.uroweb.org/index/>]. EAU Urological Guidelines and Practice Recommendations, 2009 [March 2009]. Available from: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf)

56- Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss:New York. 2002.

57- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol. 2005 Suppl; 216: 20-33.

58- Albertsen C, Hanley J, Gleason DF. Competing Risk Analysis of Men Aged 55 to 74 Years at Diagnosis Managed Conservatively for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA. 1998;280:975-980.

59- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları: İzmir; Banş Yayınları; 1996:547.

60- Baum SG. Mikoplazma diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier-Churchill Livingstone; 2005: 2269.

61- Winn W Jr., Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreck-kenberger P, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;2006:1023-1025.

62- Robinson DT. Mikoplazma and Ureaplasma. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover R (eds). Washington: ASM Press; 1995:652.

63- Horner PJ, Gilroy CB, Thomas BJ, Naidoo ROM, Taylor-Robinson D. Association of Mikoplazma genitalium with acute non-gonococcal urethritis. Lancet. 1993;342:582.

64- Katseni VL, Gilroy CBJ, Yait BK, et al. Mikoplazma fermentans in individuals seropositive for HIV-1. Lancet. 1993;341: 271.

65- Shokouhizadeh S, Koksall F, Yarkin F ve ark. Gebe kadınların genitoüriner sistemlerinde Mikoplazma ve B grubu streptokok insidansı ile gebeliğe etkileri. Mikrobiyoloji Bül. 1992; 26:253.

66- Yüce A, Serter D. Mikoplazma hominis ve Ureaplasma urealyticum'un urogenital sistem enfeksiyonlarındaki insidansı. İnfeksiyon Dergisi. 1988;2 (1):43.

- 67- Baum SG. Mikoplazma pneumoniae and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier-Churchill Livingstone. 2005:2271.
- 68- File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: Mikoplazma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and Legionella pneumophila in respiratory infection. In: Mandell LA, Niederman MS (eds). Lower Respiratory Tract Infections. Infectious Diseases Clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1998:569.
- 69- Tang et al. A polymerase chain reaction based method for detecting Mikoplazma/Acholeplasma contaminants in cell culture. Journal of Microbiological Methods. 2000: 39;121-126.
- 70- Kenny GE. Genital Mikoplazmas: Mikoplazma genitalium, Mikoplazma hominis,; and Ureaplasma species. In: Mandell; GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of In-î fectious Diseases. New York: Elsevier-Churchill Livingstone. 2005:2280.
- 71- Timenetsky J, Santos L.M, Buzinhani M. Detection of Mikoplazma infection in cell cultures by PCR. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006: 39; 907-914.
- 72- Parent ME, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer. Epidemiol Rev. 2001;23:138-143.
- 73- Gun RT, Pratt N, Ryan P and Roder D. Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. Occup Environ Med. 2006;63 (7):476-481.
- 74- Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. Epidemiol Rev. 2001;23(1):72-81.
- 75- Augustsson k, Michaud DS, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary fat and the risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst.1993;85:1571-1579.
- 76- Zhang J and Kesteloot H. Milk consumption in relation to incidence of prostate, breast, colon, and rectal cancers: is there an independent effect? Nutr Cancer. 2005;53(1):65-72.

77- Chan JM, Giovannucci El. Dairy products, calcium, and Vitamin D and the risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1)87-92.

78-Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-84.

79- Rodriguez C, Calle EE, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology.* 1997;8:543-657.

80-Romeling S, Robool MJ, de Viries SH, et al. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostat cancer in a screened population. *J Urol.* 1995;154:404-406.

81- Robool M and Schröder FH. Family history and prostate cancer screening (ERSPC Rotterdam). *J Urol.* 2003;169 (suppl):430, abstract 1609.

82-McCahy PJ, Haris CA and Neal DE. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *Br J Urol.* 1996;78:552-556.

83- Carpten J, Nupponen N, Isaacs S. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet.* 2002;30:181-184.

84- Tavgigian SV, Simard J, Teng DH. A candidate prostate cancer suscepibility gene at chosome 17p. *Nat Genet.* 2001;27(2):172-180.

85- Camp NJ and Tavgigian SV. Meta-analysis of associations of the Ser217Leu and Ala541Thr variants in ELAC2 and prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1475-1478.

86- Nam RK, Elhaji Y, Murray KD. The significance of the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene in prostat cancer. *J Urol .* 2000;164:567-572.

87- Powell IJ, Land SJ, Dey J. The impact of CAG repeats in exon 1 of the androgen receptor disease progression after prostatectomy. *Cancer.* 2005;103:528-537.



- 88- Cicek MS, Conti DV, Curan A. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *Prostate*. 2004;59:69-76.
- 89- Thomas GV, Schrage MI, Rosenfelt L. Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason score, and pathological stage. *J Urol*. 2000;164:1987-1991.
- 90- Abdulkadir SA, Magee JA, Peters TJ. Conditional loss of Nkx3.1 in adult mice induces prostatic intraepithelial neoplasia. *Mol Cell Biol*. 2002;22:1495-1503.
- 91- Harries LW, Stubbins MJ, Forman D. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis*. 1997;18:641-644.
- 92- Dong JT, Li CL, Sipe TW, Frierson HFJ. Mutations of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancers from Chinese patients. *Clin Cancer Res*. 2001;7:64-67.
- 93- Jenkins RB, Quian J, Lieber MM, Bostwick DG. Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*. 1997;57:524-531.
- 94- Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH. P53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: A study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:158-165.
- 95- Platt N and Gordon S. Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? The mouse's tale. *J Clin Invest*. 2001;108(5):649-654.
- 96- Xu J, Zheng SL, Komiya A. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet*. 2002;32:321-325.
- 97- Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N. Medical history, sexual and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann. Epidemiol*. 2004;14:655-662.

- 98- Fernandez L, Galan Y, Jimenez R. Sexual behaviour, history of sexually transmitted diseases and prostate cancer: a case-control study in Cuba. *Int j Epidemiol.* 2005;34:193-197.
- 99- Hayes RB, Pottern LB, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82:718-725.
- 100- Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2001;153:1152-1158.
- 101- Dennis LK and Dawson SV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002;13:72-79.
- 102- Tsai S, Wear DJ, Shih JWK, et al: Mikoplazmas and oncogenesis: persistent infections and multistage malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 10197–10201.
- 103- Cimolai N: Do Mikoplazmas cause human cancer? *Can J Microbiol.* 2001 47: 691–697.
- 104- Leung WK, Kim JJ, Graham DY, et al: Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol.* 2000 156: 537–543.
- 105- Feng SH, Tsai S, Rodriguez J, et al: Mikoplazmal infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Molecular Cell Biol.* 1999. 19: 7995–8002.
- 106- Alexander FE: Is Mikoplazma pneumonia associated with childhood acute lymphoblastic leukemia? *Cancer Causes Control.* 1997 8: 803–811.
- 107- Lund, A., Knudsen, S. M., Vissing, H., Clark, B. and Tommerup, N. Assignment of human elongation factor 1alpha genes: EEF1A maps to chromosome 6q14 and EEF1A2 to 20q13.3. 1996 *Genomics* 36 , pp. 359-361.
- 108- Shen, R., Su, Z. Z., Olsson, C. A. and Fisher, P. B. Identification of the human prostatic carcinoma oncogene PTI-1 by rapid expression cloning and differential RNA display. 1995 *Proc Natl Acad Sci USA.* 92, pp. 6778-6782.

109- 3. Mansilla, F., Hansen, L. L., Jakobsen, H., Kjeldgaard, N. O., Clark, B. F. and Knudsen, C. R. Deconstructing PTI-1: PTI-1 is a truncated, but not mutated, form of translation elongation factor 1A1, eEF1A1. *Biochim Biophys Acta*. 2005 1727, pp. 116-124.

110- Sun, Y., Lin, J., Katz, A. E. and Fisher, P. B. Human prostatic carcinoma oncogene PTI-1 is expressed in human tumor cell lines and prostate carcinoma patient blood samples. *Cancer Res*. 1997;57, pp. 18-23.

111- Bruna S, Serena B, Luigi C, Salvatore S. Prostate Tumor-Inducing Gene-1 Analysis in Human Prostate Cancer Cells and Tissue in Relation to Mikoplazma Infection. *Cancer Invest*. 2008;26(8):800-808.