

T.C  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT KANSER DOKUSUNDA ESER MİKTARDA  
BULUNAN METAL KONSANTRASYONLARININ ÖNEMİ:  
HİSTOPATOLOJİK EVRE, PSA, KLİNİK SEYİR İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlker ÇELEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU

MANİSA 2011

## ÖNSÖZ

Üroloji ihtisasım boyunca tüm bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan ve her koşulda bizleri en iyi olma yönünde teşvik eden ve destekleyen, yalnız üroloji konusunda değil hayata dair tecrübelerinden çok şey öğrendiğimiz değerli anabilim dalı başkanı hocamız sayın Prof. Dr. Coşkun BÜYÜKSU'ya, uzmanlık tezimin her aşamasında her türlü bilgi, deneyim ve ilgisini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU' na, tez çalışmalarım süresince değerli katkılarını esirgemeyen ve üroloji ihtisasım boyunca tüm bilgi deneyimlerini bizlere aktaran sayın Prof. Dr. Murat LEKİLİ'ye, sayın Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ'e ve sayın Doç. Dr. Gökhan TEMELTAŞ' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın analizlerinin yapılmasında büyük emeği olan proje araştırmacıları ODTÜ Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. O. Yavuz ATAMAN' a, Araştırma Görevlisi Sezgin BAKIRDERE' ye, Feriye ŞENOL' a, CBÜ Tıp fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç.Dr.Mehmet KORKMAZ' a, CBÜ Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç.Dr. Nalan NEŞE'ye, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Dr. Oktay ÜÇER, Dr. Cüneyt KARATAŞ, Dr. Zafer AKAR, Dr. Mustafa YILDIRIM, Dr.M. Fatih ZEREN, Dr. Mehmet UYANIK, Dr. Erdem ÖZBEK, Dr. Serkan BORAZAN, Dr. Volkan TATLI ve hemşire Rahime SEVİNÇ başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Kendimi onlara her zaman yakışacak ve gurur duyacakları bir evlatları olmaya adanmış, beni yetiştirip bu günlere getiren, doğduğum ilk günden beri beni hiçbir zaman yalnız bırakmayıp, hayatımın her döneminde kendilerini benim için en iyiyi yapabilmeye adanmış, iyi ve kötü günde her türlü desteklerini benden esirgemeyen, sevgileri, anlayışları ve sabırlarıyla desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme; babam İsa ÇELEN, annem Zeynep ÇELEN ve kardeşim İlkur ÇELEN' e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İlker ÇELEN

Manisa 2011

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
IV. BULGULAR.....	33
V. TARTIŞMA.....	44
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
VII. ÖZET.....	56
VIII. ABSTRACT.....	57
IX. KAYNAKLAR.....	58

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipi olup etyolojisinde rol alan faktörler yaş, coğrafi özellik ve farklılıklar, ırk, heredite, genetik özellikler, sigara kullanımı, hormonal faktörler, meslek, anti enflamatuar ajanlar, diyet ve çevresel faktörlerdir. Son zamanlarda prostat kanseri etyolojisinde günümüzde artan sanayileşme ve çevresel kirlenmeyle maruz kalınan ve vücutta depolanan eser elementlerin rolü üzerinde de durulmaktadır. Bu nedenle bu eser elementlerin tespiti, doğru ölçümlerinin yapılması ve kanser etyolojisindeki rollerinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Prostat kanseri rektal muayenede şüpheli nodül ve/veya yükselmiş serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ile tespit edilir. PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilmektedir. Prostat kanserinin histolojik değerlendirilme aşamasında alınan doku örneklerinde, en sık ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenerek Gleason sisteminde tanımlama yapılır. Primer ve sekonder paternlerin ikisinin de prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemler metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Bu araştırmaya 1996-2010 yılları arasında kliniğimizde daha önce

histopatolojik olarak "Prostat Adenokarsinomu" tanısı almış ve bu sebeple Radikal Prostatektomi yapılmış olan hastalar ile serum PSA değeri 2,5 ng/ml' nin altında olup alt üriner sistem tıkanıklığı tanısı ile Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ya da Açık Prostatektomi yapıp histopatolojik olarak "Benign Prostat Hiperplazisi" tanısı almış olan hastalar dahil edilerek bu hastaların patoloji preparatları patoloji kliniğinden temin edildi ve örneklerde bulunan eser element tayinlerinin Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarında yapılarak bu hastaların histopatolojik evre ve klinik evrelerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## II.GENEL BİLGİLER

### PSA Hakkında Genel Bilgiler

#### PSA:

Prostat spesifik antijen (PSA), temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (1). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür.

PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstrelerinde tespit edilmiş olup 1980 yılında serumda saptanmıştır (2-4). 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir (5).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır: 1) Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, 2) Alfa-2-makroglobulin'e bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA), 3) alfa-1-antikimotripsin'e bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immuno-blotting ile tespit edilmesi mümkündür. Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçülen ve serum yarı ömrü 3 gün olan toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir (6). Bağlı PSA serumdan karaciğer yoluyla atılır (7).

#### Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA prostat kanseri tanısında, tedavi planlanmasında ve tedavi sonrası izlemde tümör biliminde bugüne dek eşine az rastlanmış bir başarı ve yaygınlıkla kullanılmış bir belirteçtir. PSA, prostat dışında çok az oranda periüretal bezler, endometrium ve normal meme dokusundan da sentezlenir. Meme, adrenal bezi ve böbrek kanserlerinde de kanda ölçülebilir (8-10). Hiç şüphesiz hastalığa değil ama organa özgü karakteri ile prostata ait tüm klinik durumlarda da düzeyi yükselebilir.

PSA' nın yoğun kullanımı, diğer tümörlerde pek az rastlanır bir şekilde TNM sınıflamasında özel bir T evresi doğmasına yol açmış, prostat kanseri tanısında ileri evreden erken evreye doğru dramatik bir kaymaya neden olmuş ve bunun sonucu olarak yeni tanı konan olguların en az yarısı radikal tedavi yaklaşımları ile tam sağkalım şansı yakalamıştır.

Prostat kanseri tanısı serum PSA değeri ve parmakla rektal muayene (PRM)' nin birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir. PSA' nın ve PRM' nin ayrı ayrı pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42 ve %31 olarak saptanmıştır. Birlikte değerlendirildiğinde bu oran %60' a yükselmektedir (11). Amerikan Üroloji derneği ve Amerikan Kanser Derneği 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa serum PSA değerine bakılmasını önermektedir (12). Ayrıca aile öyküsü olanlarda yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması önerilmektedir.

Geleneksel olarak serum PSA değeri için üst sınır 4 ng/ml kabul edilmiştir. Oysa ki, kanserli olguların yaklaşık %20-25' inde PSA değeri normal sınırlar içindedir (13). Bu nedenle PSA' nın özgüllüğünü arttırmak için serum PSA değerinin yaşa göre değerlendirilmesi, serum PSA değerinin prostat hacmine göre ayarlanması (PSA dansitesi), yıllık PSA artışı (PSA hızı), serbest PSA ve kompleks PSA oranı gibi yöntemler bu amaçla gündeme gelmiştir.

#### **Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler:**

Serum PSA düzeyleri prostat kanserinden başka, hastaya bağlı çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir.

BPH tedavisinde kullanılan finasterid ve dutasterid, 3-6 aylık tedavi sonrasında hastaların serum PSA değerlerini yaklaşık %50 oranında düşürmekte ancak serbest/total PSA oranını etkilememektedir (14).

Ejakülasyon serum PSA değerinde 49 yaş üzeri erkeklerde artışa neden olabilmekte iken, yapılan çalışmalar 40 yaş altında böyle bir etki göstermemektedir (15).

Bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkilemektedir (16-19).

Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir (16,20,21). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (22). Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (23,24).

PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi için; ejakülasyon ve üriner retansiyon sonrası 48 saat, akut prostatit, prostat biyopsisi sonrası 6-8 hafta beklemek akılcı bir düşüncedir.

Intravezikal BCG tedavisi de serum PSA seviyelerini etkilemekte olup 3 ay içerisinde normal değerlere döndüğü bildirilmiştir (25-27).

## **PROSTAT KANSERİ**

### **İnsidans ve Epidemiyoloji:**

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (28-31). Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin % 9.7' sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki epidemiyolojik anlamda ilk insidans çalışması İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri en sık görülen 5. kanser ve 1995-1996 yılları arasında insidans 9.1/100000 bulunmuştur (32). Ayrıca Üroonkoloji Derneği' nin Türkiye genelinde 12 ilde yapmış olduğu prostat kanser insidans çalışması vardır. Bu çalışmanın ön verileri açıklanmış ancak henüz bilimsel rapor olarak sunulmamıştır.

ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975- 1985 yılları arasında %2.3, 1985-1989 yılları arasında %6, 1989-1992 yılları arasında %18.4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir (33). ABD' de yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde prostat



kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır (34).

**Risk Faktörleri:**

**Yaş:** Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir. 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30' u, 50 yaşındaki erkeklerin %50' si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1' in altındadır (35).

**Coğrafi Özellikler:** Prostat kanseri insidansı etnik populasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000 ) (29,35,36).

**İrk:** Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kat daha fazladır (28,36).

**Heredite ve Genetik:** Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (37,38). Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler (28,30,34). Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır (28,34).

**Sigara:** Sigara içiminin fatal prostat kanseri ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir (39). Sigaranın derin inhalasyonu (OR=2.01 ve %95 CI=1.20-3.37) ya da çok içilmesi (OR=1.67 ve %95 CI=1.01-2.76) ile prostat kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle çay içme alışkanlığı olanlara göre sigarayı çaysız içenlerde (OR=4.27) bu riskin daha fazla arttığı belirtilmiştir (40). Sigaranın, özellikle detoksifiye edici genlerde (GSTM1) meydana

gelen delesyon, DNA hasarı (41), CpG hipermetilasyonu (42) ile birlikteliğinde prostat kanserinin artmış riskinden söz etmek mümkündür. Bugün için, sigaranın prostat kanseri riskini arttırmasının etki mekanizmasının sorunlu genlerle sinerji veya karsinojenik etkisiyle gen hasarı oluşturarak yaptığı tam olarak bilinmemektedir.

**Hormonal Faktörler:** Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler (28,30,36). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır (30,34).

**Meslek:** Prostat kanseri için artmış risk, böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde ve petrol endüstrisinde çalışanlarda bildirilmiştir (43). Yüksek elektromanyetik alanlarda çalışan elektrik sağlayıcı işçiler arasında artmış prostat kanser mortalitesi saptanmıştır (44).

**Diyet:** Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (34). Hayvansal yağ tüketimi, kırmızı et (etlerin yüksek ısıda pişirilmesi ve heterosiklik aminlerin oluşması) (45), alfa-linolenik asit (bitkisel yağlarda, yeşil yapraklı bitkilerde ve hayvansal yağlarda bulunan bir yağ asidi) (46), süt (47,48) ve kalsiyum (48) ile prostat kanserinin artmış riski gösterilmiştir. Günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir (35).

Asya ülkelerinde prostat kanserinin düşük oranda görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazlı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domates karotenoid ve potent antioksidan olan lycopene içerir. Lycopene, prostatın oksidatif hasarında bir azalma yapar (34,35). Bir çalışmada vitamin E (alfatokoferol) alan hasta grubunda, almayanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır (34-36).

İlk defa 1937' de, Peller ve Stephenson güneş ışınlarına maruz kalmanın kanser riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir (49) ve 1941' de Apperly tarafından enlemler arası fark ile kanser mortalitesi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (50). Bundan 50 yıl sonra yetersiz Vitamin-D düzeyinin, prostat kanserinin artmış riskinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (51,52). 1 alfa-hidroksilaz, 25-hidroksi-vitamin D' yi [25 (OH)D] 1.25-dihidroksi-vitamin D' ye [1.25 (OH) 2D] dönüştürür. 1.25 (OH)2D tarafından vitamin D reseptörünün aktivasyonu diferansiyasyona ve apoptozise neden olur ve proliferasyonu, invazivliği, anjiogenesi ve metastatik potansiyeli inhibe eder (53).

**Aspirin ve Diğer Anti-Enflamatuar İlaçlar:** Yapılan çalışmalarda, insan prostat kanser hücrelerinde Siklooksijenaz-2 (COX-2)' nin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (54,55). Deneysel çalışmalar, aspirinin ve non-steroidal anti-enflamatuar ilaçların, prostaglandin sentezinde rol oynayan COX enziminin inhibisyonu yoluyla, prostat kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği ve prostat kanser metastazını azalttığını göstermiştir (56-58)

### **Klinik Özellikler:**

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskopik kanserler asemptomatiktirler. Otopsielerde veya BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tespit edilirler. Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde oluşur ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir (36). Dikkatli dijital rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; diagnostik kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır (36). TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoekoik prostat tümörlerini

saptayabilmesine rağmen, izoekoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir (28). Kesin tanı için transperineal veya transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodundaki mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için bir çok merkez evreleme için pelvik lenfadenektomi kullanır. PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir (59). Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir (36). Kanserli prostat dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir (28). Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40' ı 4.0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir (28,36,59).

### **Histolojik Dereceleme**

Gleason sisteminde alınan doku örneklerinde, en sık ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinin de prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir.

### **Klinik Evreleme:**

Evreleme; klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri ve muayene bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Günümüzde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar ABD'deki birçok klinikte kullanılan ABCD sistemi (Jewet-Withmore sistemi) ile IUAC (İnternational Union Against Cancer) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ

dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemler metastazlar açısından değerlendirilmelidir.

## **PROSTAT KANSERİ TNM EVRELEMESİ**

**Tx**.....Değerlendirilemeyen primer tümör

**T0**.....Primer tümör bulgusu yok

**T1**.....Palpe edilemeyen, görüntülenemeyen klinik olarak belirgin olmayan tümör

T1a....Benign hastalık için yapılan rezeksiyonda % 5 veya daha az insidental tümör (DRE normal)

T1b....Rezeke edilen dokuların %5'den fazlasında insidental tümör (DRE normal)

T1c....PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tümör tespiti (DRE ve TRUS normal)

**T2**.....Tümör prostat içinde sınırlı ( palpabl tümör)

T2a....Tümör bir lobu tutmuş ( palpabl veya TRUS +)

T2b...Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş (palpabl ve TRUS +)

T2c....Tümör her iki lobu tutmuş ( palpabl veya TRUS +)

**T3**.....Tümör prostat kapsülünü aşmış

T3a....Bir veya iki taraflı ekstrakapsüler yayılım

T3b....Seminal vezikül tutulumu

**T4**.....Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapıları tutmuş

T4a...Mesane boynu, external sfinkter, levator kası, rektum

T4b...Uzak organ metastazı

**N0**: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1**: Bölgesel lenf nodu metastazı

**M0** :Uzak metastaz yok

**M1**: Uzak metastaz

M1a: Bölge dışı lenf nodu metastazı

M1b: Kemik metastazları

M1c: Diğer saha metastazları

**Prognostik Faktörler:**

**Evre:** Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birlikte (28,59,60).

**Derece:** Prostat kanser derecesi ile evre, hastalığın lokal boyutu, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (28,60,61). Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir (28,29).

**Cerrahi Sınırlar:** Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (28).

**Tümör volümü:** Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör hacmi; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vezikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (28,29,60). 0.5 cm<sup>2</sup>' den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm<sup>2</sup>' den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vesikula seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör hacmi derece ile de orantılıdır. Tümörün lokalizasyonu ve derecesi tümörün etkisini kontrol eder. Örneğin transizyonel zon tümörleri, periferik zon tümörlerine göre daha büyük volümle prostat dışına yayılır.

**Yaş:** 35 yaşın altındaki hastalar kötü diferansiyasyon ve çok agresif davranışla karakterize olsa da; hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir (28).

**İrk:** Daha ileri evrede tespit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir (28).

**Serum PSA düzeyleri:** Tümör hacminin, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28,61,62). İleri evre hastalığı olanlar daha yüksek derece ve daha yüksek hacime sahiptir, tümörün gramı başına oluşturdukları PSA miktarı daha azdır.

**PAP ve PSA immünoaktivitesi:** Dokularında PAP ve PSA immünoaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat kansinömlü vakalar, daha agresif davranış gösterirler (61-63).

**Perinöral invazyon:** Perinöral invazyon, prostat kansinöm tanısında değeri zamanla anlaşılan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (28). Prostatın periferal zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. Perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir (28,29). İğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığı, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüller penetrasyon için spesifik bir belirleyicidir (60).

**Lenfovasküler invazyon:** Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tesbit edilir. 4 cc' den küçük tümörlerin sadece %7' sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur (28,29).

**Prostata spesifik membran antijeni (PSMA) :** Prostata spesifik membran antijeni prostat kanseri için nispeten yeni bir belirleyicidir. Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli olan primer ve metastatik prostat kansinömlarına ek olarak, intraepitelyal neoplazmların çoğu tarafından salınır. Günümüzde PSMA'nın prostat kanserlerindeki prognostik belirleyici olarak rolü belirsizdir. Oldukça kötü diferansiyasyon ve metastatik kanserlerden salınır, fakat lenf nodu metastazı, seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korele değildir (59,60).

**Nöroendokrin özellikler:** Nöroendokrin diferansiyasyonlu prostat kansinömlüne ek olarak nöroendokrin hücreler, prostatik duktus ve asinusun komponentleridir. Nöroendokrin özellikler kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birlikte (28,59).

**Androjen–reseptör durumu:** Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat karsinomunda androjen-reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir (28,60,64).

**DNA flowsitometri durumu:** Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır (28,59-61). Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir (28).

**p53 tümör süpresor gen:** p53 geni hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresor genidir. G1 fazını bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. p53 genindeki mutasyonlar (kromozom 17'nin kısa kolunda lokalizedir) kanserlerdeki en yaygın değişikliktir. p53 fonksiyon kaybı ile hücre siklusu ve DNA replikasyonu bozular. Defektif DNA tamiri ve selektif büyümenin kazanılması, tümör oluşumu ve pograsyonu ile sonuçlanır (28,59,64). Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrekdir. Fakat ileri evrede ve yüksek dereceli, metastatik prostat tümörlerinde daha sıktır (60,61).

**Ras onkogeni:** Ras onkogen p21'in ekspresyonu, nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görülmektedir. Erken prostat kanserlerinde nadir bir bulgudur. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu onkogenin ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir (28,36,62).

**Apoptozis:** Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. bcl-2 proteini apoptotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Normal prostat dokusunda bcl-2 glandın bazal hücre tabakasından salgınır, sekretuar hücrelerden salgınmaz. Hormon dirençli prostat kanserinde bcl-2'nin ekspresyonu belirgin olarak



artmıştır. Bu proteinin yükselmiş düzeyleri prostat kanser hücrelerine çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır (59,61,64). Bu onkoprotein pozitifliği istatistiksel olarak prostat karsinomunun rekürrensi ile ilişkili olabilir (28).

**Epitelyal kadherinler:** Kanser hücrelerinde normalde mevcut olan hücre-hücre etkileşimi kaybolmuştur. E-kadherin, adhezyon proteinlerinden biridir. Kromozom 16q23'de haritalanır

ve prostat kanserinde allelik kayıp bölgesidir. Prostat kanserinde özellikle kötü diferansiye tümörlerde E-Kadherin ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır (59,60,64).

**Dolaşımdaki tümör hücreleri:** RT-PCR tekniği ile dolaşımdaki PSA oluşturan tümör hücrelerinin saptanması, tümör rekürrensini ve tümörün prostat glandına sınırlı olmama ihtimalinin yüksekliğini gösterebilir (28,61).

**Diğer moleküler genetik markerlar:** Distal 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, çeşitli siklinler ve katepsin-D gibi genetik moleküler belirleyiciler prostat karsinomuna prognostik değer kazandırabilir (28).

## **RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PSA VE PROSTAT KANSERİ İLİŞKİSİ:**

Organa sınırlı hastalık tanısı alan hastaların 2/3' ü radikal prostatektomi (RP), 1/3' ü ise primer radyoterapi (RT) ile tedavi edilmektedir. Bu tedavi alternatifleri haricinde kriyoterapi, brakiterapi ve diğer yöntemler de az oranda da olsa tedavide kullanılmaktadır. PSA bu tedavilerin etkinliğini ve süregenliğini izlemek için de kullanılmakta, PSA seviyesindeki artış kanserin progresyonu veya rekürrensi lehine değerlendirilmektedir. Primer lokal tedaviden sonra serum PSA düzeylerindeki yükselme, bir diğer ifade ile biyokimyasal nüks (BKN), yetersiz tedavinin erken ve ilk göstergesi olarak tanımlanmıştır. Küratif tedavi sonrasında hastalarda 10 yıl içinde %30-40 oranında BKN nüks görülmektedir (65).

Normalde RP sonrasında PSA' nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi beklenilmektedir. RP' den sonra yüksek kalan PSA,

görüntelenemeyen metastazı veya artık doku olduğunu gösterir. Cerrahi sonrası önce düşen, sonra tekrar yükselen PSA, lokal nüks, progresyon veya mevcut bir metastatik odağın ilerlemesi ile ilgili olabilir (66,67). RP sonrasında PSA kontrolleri 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda birer kez yapılması önerilmektedir (68). RP sonrasında biyokimyasal nükslerin %45' i ilk 2 yıl içinde, %77' si ilk 5 yıl içinde ve sadece %23' ü 5 yıldan sonra görülmekte olup RP sonrasındaki her türlü PSA artışı nüks kabul edilmekle birlikte, nüksün yerini belirlemek için taramanın yapılması veya ek tedavinin başlanması için eşik değer olarak PSA' nın 0.2-0.4 ng/ml' ye ulaşması biyokimyasal nüks olarak kabul edilmektedir (67,68). Çalışmalarda PSA değeri 0.2-0.3 ng/ml olan hastalarda %38-51, 0.4 ng/ml olanlarda ise %72 oranında klinik nüks geliştiği saptanmıştır (69,70).

## **ESER ELEMENT**

Eser elementler diyetten çevre kirlenmelerine ve mesleki maruziyete kadar birçok şekilde maruz kalınan çok sayıda elementten oluşmaktadır. Biyolojik sistemler, fonksiyonları için birçok eser elemente gereksinim duymaktadırlar. Bunlar insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde önemli bir role sahiptirler. Eser elementlerden bazıları hücre fonksiyon regülasyonu ve onarımı, gen regülasyonu, enzimatik reaksiyonların aktivasyonu ya da inhibisyonu ve hücre membran fonksiyonu regülasyonu gibi birçok temel fizyolojik fonksiyonlarda rol almaktadır. Az sayıda eser element antiproliferatif ve antikarsinojenik olarak bilinmektedir. Diğer birçoğu ise toksik, mutajenik veya karsinojenik olarak tanımlanır. Eser elementler insan vücudu kompartmanlarına bir defa yerleştikten sonra bunların ekskresyonu için yıllar hatta dekatlar gerekmektedir. Eser elementlerin aşırı ya da dengesiz birikimi hücre fonksiyonlarını bozup dejenerasyona ya da hücre ölümüne neden olabilir (71).

Eser elementler çevrede doğal olarak bulunur ve insanlar bunlara hava, içme suyu ve yiyecekler gibi değişik kaynaklarla maruz kalır. Dünya Sağlık

Örgütü insan sağlığı için önemli olan 19 adet eser element tanımlamıştır. As, Cd, Ni, Se ve Zn bunların içerisinde ayrı bir öneme sahiptir (72).

Eser elementlere maruziyeti ölçmek için kullanılabilecek yöntemlerden bazıları mesleki öykü, mevcut kirlilik ve havadaki ölçümler, kişisel gözlem simgeleridir. Ancak bu yöntemler arasındaki ölçüm farklılıklarından dolayı bu sonuçları birbiriyle karşılaştırmak oldukça zordur.

Diğer bir ölçüm yöntemi olan kişisel diyet incelemesinde ise kişilerin günlük ve 7 günlük diyet öyküleri diyet sıklık anketi (FFQ) ile sorgulanmaktadır (73). Diyetel ölçüm metodlarının zorlukları ise kişilerin geçmiş diyet öyküsündeki olan yanılgılar (74), besinlerin hazırlanış biçimlerindeki farklılıklara bağlı olarak absorpsiyon seviyelerindeki değişim ve besinlerin yetiştirildiği yerlerdeki eser elementlerin farklı oranlarda bulunması (75) gibi oldukça belirgin sebeplerdir.

Biyolojik ve çevresel örneklerde bulunan eser elementleri ölçmek için kullanılan metodların ölçme kabiliyetleri spesmene (kan, idrar, saç, tırnak) ve spesmenlerin analize hazırlanma sırasındaki hazırlanış biçimine bağlıdır. Kanseri etyolojisinde kümülatif maruziyet önemlidir. Plazma ve serum ölçümleri kısa süreli maruziyeti, eritrositlerdeki ölçüm ise uzun süreli maruziyeti göstermektedir (76). Daha uzun süreli olan maruziyeti göstermesinden dolayı ayak tırnağı diğer biyolojik spesmenlere tercih edilmektedir. Ayak tırnaklarının kullanımının geçerlik ve tekrarlanabilirliğini göstermiş olan çok sayıda çalışma mevcut olup Selenyum alımı ile ayak tırnağı ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (74,77-79). Agahian 1990 yılında tırnaklarda As seviyelerini ölçme metodunu özetlemiş olup az sayıda çalışma bu metodu uygulamıştır. Garland ayak tırnağı çinko ölçümlerinin uzun dönem çinko maruziyetini gösteren iyi bir belirteç olduğunu belirtmiştir (77). Ancak buna karşıt olarak çinkonun serum ve plazma belirteci olarak kullanılmasının maruziyetin uzun dönem göstergesi olarak zayıf bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Buna gerekçe olarak da serum Zn seviyesinin hemostatik olarak regüle edildiği ve diğer faktörlerin bunun dağılımını etkileyebilmesi gösterilmiştir (80,81).

## **ESER ELEMENT ANALİZ VE ÖNEMİ**

Eser analiz (Kimyasal iz analiz) deyimi eser yani çok küçük miktardaki maddelerin saptanmasını açıklamaktadır. Bu eser madde örnek olarak ele alınan karışım içerisinde çok küçük düzeyde olmakla birlikte çoğu kez bu karışımın özelliğinde büyük etkinliğe sahiptir.

Günümüzde organik, inorganik ve organometalik maddelerin eser düzeylerinin çevre ve klinik örneklerde izlenmesi oldukça önem kazanmıştır. Bunun yanı sıra ürün kalitesinin artırılmasında ve ürün alım ve satımında denetim mekanizmalarında da eser analiz önemli bir rol oynamaktadır.

Çevremizde bulunabilen ağır metaller hem doğal hem de insan kaynaklıdır. Sanayi devrimi öncesi madenler ve volkanlar en önemli kirlilik kaynaklarını oluştururken, 19. yüzyıldaki sanayi devrimi ile başlayan teknolojik alandaki ilerlemeler dünyamızı çevre kirliliği sorunları açısından kritik bir noktaya getirmiştir. Sanayileşme ve kentleşmenin artışı, havada, suda ve toprakta kirlenmenin artışına yol açmış ve bu kirlilik günümüzde kimi bölgelerde biyolojik tolerans sınırlarını aşmıştır. ABD Ulusal Bilimler Akademisi'nin kirlilik raporundaki tanımına göre kirlilik; "İnsan ya da yararlı canlıların yaşamını, endüstriyel düzeni, yaşam koşullarını ve kültürel değerleri zararlı biçimde etkileyen, hammadde kaynaklarını azaltan ya da değerden düşüren, hava, su ve toprağın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerindeki istenmeyen değişikliklerdir".

Kirliliğin başlıca nedenleri arasında doğal emisyonlar ve yanma tepkimeleri sayılabilir. Sanayinin neden olduğu kirlilik ise yanlış yer seçimi ve atıkların yeterli önlemler alınmadan çevreye bırakılması sonucu oluşmaktadır. Hava, su ve topraktaki ağır metallerden etkilenen bitkiler, bu metalleri bünyelerinde değişik oranlarda biriktirmektedirler.

Ağır metal doğal sistemlerde ortaya çıkan bir grup elementi ifade edebildiği gibi, organizmalar tarafından az miktarda alınan fakat onların beslenmesi için önemli olan elementler olarak da tanımlanmaktadır. Genel olarak eser elementler doğal ve bozulan sistemlerde düşük derişimlerde

bulunan ve belli derişimlere yükseldiğinde ise canlı organizmalara zehirli etkisi olan elementler olarak tanımlanır.

Ağır metallerin doğal kökenli kaynaklarının başında toprak ana maddesi gelir. Önemli bir diğer kaynak ise metal sanayidir. Çeşitli madenlerin çıkarılmasından işletilmesine kadar olan tüm kademelerde atmosfere belli oranlarda Pb, Cu, Zn, Ni, Co, Mn verilmektedir. Kömür atıkları, ticari gübreler, tarımda kullanılan pestisitler, endüstriyel atık sular, kanalizasyon atıkları, hayvansal atıklar, trafik kökenli atıklar da diğer ağır metal kaynaklarını oluşturur.

Ağır metalleri zehirlilik derecesi ve canlı bünyedeki işlevlerine göre sınıflandırabiliriz. Bilinen en zararlı ağır metaller Pb, Cd ve Hg' dir. Bu metaller her derişimde zehirlidir ve biyolojik işlevleri yoktur.

İkinci grup metaller As, Bi, In, Sb ve Tl insan büyesine biyokimyasal açıdan gerekli değildir ve ancak diğer kimi biyokimyasal sistemlerde eser düzeyleri tolere edilebilir.

Üçüncü grup metaller ise biyokimyasal olarak gerekli metallerdir. Bunlar Cu, Zn, Co, Ni, V, Se, Cr ve Fe' dir. Bununla birlikte bu metaller belli derişim düzeyinin üzerinde zehirli konuma gelmektedir. Bu grup elementlerden Ni, Cr, Cu ve Se nükleik asitlerle etkileşimi nedeniyle kanserojen etki göstermektedirler.

Ağır metallerin zehirli etkisi biyolojik bünyede bozunmaya uğramayıp, biriktikleri için giderek etkin hale gelir. Özellikle beyin, karaciğer gibi diğer yaşamsal organlarda ve kemiklerde birikime uğrarlar. Bununla birlikte bu ağır metallerin biyolojik sistem üzerine etkileri metalin yükseltgenme basamağına ve kimyasal yapısına bağımlıdır (82).

## **ESER ELEMENTLER VE PROSTAT KANSERİ İLİŞKİSİ:**

### **Kadmiyum:**

Kadmiyum (Cd) ABD Ulusal Toksikoloji Programı kapsamında insan toksinogeni olarak kabul edilmiştir (83). Cd hücre içerisinde tek zincir DNA kırılımı gibi genotoksik mekanizmaları aktive ederek DNA tamir

inhibisyonuna neden olur (84,85). Ayrıca protoonkojen aktivasyonu yaparak apoptozu inhibe eder ve kanserleşmeye neden olur (86). West ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan Cd seviyeleri ile prostat ca arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (87). Yapılan diğer çalışmalarda mesleki Cd maruziyeti ile prostat ca arasında ilişki araştırılmış olup bunların bazısında bir ilişki saptanamamış, bir kısmında ise anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (88-91).

#### **Nikel:**

Nikel (Ni) 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından muhtemel esansiyel element olarak tanımlanmıştır (72). Bitkilerde ve mikroorganizmalarda Ni içeren enzimlerin bulunduğu gösterilmiş olup insanda benzer fonksiyonları olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Ni'nin insanda interselüler iletişim mekanizması inhibisyonu, fibroblast ve epitelial hücre ölümsüzlüğü, DNA aberasyon ve delesyon indüklenmesi, DNA-protein çapraz bağ yapımı, oksidatif hasar, nükleotid eksizyon tamiri inhibisyonu, gen ekspresyonu inaktivasyonu ile sonuçlanan DNA metilasyonu gibi mekanizmalarla tümör promotör kapasitesi oluşturabildiği gösterilmiştir (92-100). Sorahan ve Watherhouse mesleki Ni maruziyeti ile prostat kanseri riski arasında artmış bir korelasyon bulmuştur (88).

#### **Selenyum:**

Selenyum (Se) selenoproteinlerin primer yapıtaşı olup oksidatif stresi önlemede görev alıp diğer moleküllerin redoks durum regülasyonunda görev alır ve esansiyel eser element olarak tanımlanır (101). Bu nedenle Se'nin kansere karşı koruyucu etkisi hakkında çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda Se ile prostat ca ilişkisine artan bir dikkat söz konusudur. ABD ve Hollanda' da yapılan çalışmada plazma, serum ve/veya ayak tırnağındaki Se ölçümleri ile prostat ca arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanmış olup (102-107) yine ABD' de Clark' ın yaptığı bir çalışmada 6,5 yıllık takip sonrasında 4,5 yıllık günlük 200 µg Se alımı sonrasında plasebo grubuna nazaran prostat ca riskinde %63' lük bir azalma saptanmıştır (108).

#### **Çinko:**

Çinko (Zn) eksikliği ile oluşan rahatsızlıklar ilk defa 1960 larda bildirilmiş olup (109,110) bunlar içerisinde büyüme geriliği, kognitif bozulma ve immün disfonksiyon yer almaktadır (111). Zn serbest radikal üretimi inhibisyonu sağlayan metallothionein sentezinde rol almakla (112) birlikte Çinkoklorid'in UVA1' e maruz kalan insan kütanöz fibroblastlarında DNA zincir kırılmalarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (113). Malign prostat dokusu ve normal prostat dokusu karşılaştırılarak yapılmış olan çalışmalarda malign prostat dokusunda Zn seviyesinin %60-70 daha az olduğu görülmüştür (114). Buna karşıt olarak yine yapılan bazı çalışmalarda Zn seviyesi ile prostat kanseri arasında pozitif korelasyon gösteren sonuçlar da bulunmuştur (115-117).

#### **Bor:**

Bor' un (B) bakteri popülasyonunda gen ekspresyon regülasyonu kontrolünde, bitki ve hayvanlarda ise büyüme ve proliferasyonda etkili olduğu ve plazmadaki B'nin dominant formu olan Borik asitin prostat kanser hücre yolları olan DU-145 ve LNCaP' yi doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda nontümörojenik yollar olan PWR-1E ve RWPE-1, ayrıca kanser yolu olan PC-3'ü de inhibe eder. Fakat buradaki gerekli dozlar insan kanındaki görülen dozlardan daha yüksektir (118).

#### **Demir:**

İndirgeyici aktif bir iyon olan demir (Fe) biyolojik sistemlerde reaktif oksijen radikalleri oluşumunda görev alır (119). Nutrisyonel esansiyel bir element olan Fe eksikliği oksidatif DNA hasarı meydana getirebilmektedir (120). Diyetle alınan Fe reaktif oksijen radikali kaynağı olarak organizmada etkili olabilmesi nedeniyle önem tutmaktadır. Yaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Fe prostat kanser dokusunda benign prostat dokusuna nazaran daha yüksek seviyede bulunmuştur (121).

#### **Bakır:**

Bakır (Cu) insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir element olup yüksek Cu konsantrasyonları toksik serbest hidroksil radikalleri ile DNA hasarı meydana getirerek büyüme proliferasyonunu ve kanser oluşumunu indükleyebilir (119). Cu birçok enzimin aktivasyonunda önemli bir

modülatör role sahiptir ve vücutta redoks tepkimelerinde regülatördür. Cu metabolizması birçok hastalıktan etkilenir. Cu enzim regülasyonu ve redoks durumlarıyla ilgili olarak prostat kanseri progresyonunda etkili bir rol oynayabilir ve prostat kanseri progresyonunda diyagnostik bir değeri olabileceği belirtilmiştir (122).

#### **Kalsiyum:**

Kalsiyum ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki bazı çalışmalarda belirtilmiş olmasına rağmen çoğu epidemiyolojik çalışmalarda yer verilmeyen bir unsurdur. En çok üzerinde durulan hipotez olarak da yüksek kalsiyum seviyelerinin vitamin D' nin hormonal formu olan 1,25 Dihidroksivitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub> D; kalsitriol] seviyelerini azaltması olarak görülmektedir (123). Buna paralel olarak daha önce yapılan bir çalışmada günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksek bulunmuştur (35).

#### **Magnezyum:**

Özellikle doğal içme suyu kaynaklarında bulunan ve bu şekilde maruziyette bulunulan Magnezyum' un (Mg) prostat kanserinden ölüme karşın koruyucu bir etken olabileceği belirtilmiş olup (124) Yaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise malign prostat dokusunda Mg seviyelerinin daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (121).

### **ESER ANALİZDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Eser analizde küçük miktarların saptanmasına elverişli özellikle duyarlı, doğruluğu, kesinliği ve seçimliliği iyi olan yöntemlere gereksinim vardır. Bu amaçla kimyasal analiz türü önemlidir. Genel anlamda kimyasal analiz klasik ve aygıtlı analiz olmak üzere ikiye ayrılabilir. Klasik analiz yöntemleri bir örnekteki bileşenlerin çöktürme, özütleme (ekstraksiyon) ve damıtma gibi tekniklerle ayrılıp, gravimetrik veya titrimetrik yolla tayinine dayanır. Bu yöntemler analitik çalışmalarda gerekli el becerilerini ve diğer bilgileri



kazandırmak açısından idealdir. Ayrıca az sayıda örnekle çalışırken ve standart materyallerin analizinde gereklidir. Ancak günümüzde çoğu eser analiz gelişmiş cihazlarla yürütülmektedir. Bunun nedenlerinin başında aygıtlı (enstrümental) yöntemlerin duyarlılıklarının çok iyi oluşu gelmektedir. Ayrıca aynı anda birçok bileşik veya elementin bir arada analizinin gerçekleştiriliyor olması da bu yöntemleri cazip kılar. Çok sayıda örnekle çalışılırken ve analiz süresinin belirleyici bir hal aldığı konumlarda da bu cihazlar için başlangıçta yapılan yatırımın dışında eğer kullanım sırasında büyük masraflar gerekmiyorsa klasik yöntemlere göre daha ucuz ve zaman kazandırıcıdır.

Aygıtlı analiz yöntemlerini temelde ayıran özellik, incelenen maddeye ilişkin bilgiyi taşıyan analitik sinyal türüdür (Çizelge 1). Analitik sinyal maddenin iletkenlik, elektrot potansiyeli gibi elektriksel özellikleri veya ışık ile etkileşimi sonucu oluşan olaylar nedeniyle ışığın soğurulması, saçılması, kırılması, kırınım ve emisyon gibi optik özellikleri olabilir. Analitik sinyal transdüser adı verilen sinyal dönüştürücü kesimde kolay işlenebilir ve katlandırılabilir bir sinyal türüne ve genellikle elektriksel bir bileşene dönüştürülür. Bu sinyal bir skala, kaydedici veya bir sayısal okuyucu yardımıyla analizcinin algılayabileceği bir biçime getirilir.

Aygıtlı analiz yöntemleri daha önceden de bilinmesine karşın, uygulamaları elektronik alandaki gelişmelere koşut olarak son yıllarda artabilmıştır. Çizelge-1' de verilen yöntemler aynı zamanda tekli yöntemler olarak da adlandırılır. Bunların dışında günümüzde özellikle ayırmayı da sağlaması nedeniyle geniş kullanım alanı bulan kromatografik yöntemler de mevcuttur. Kromatografik yöntemlerle etkin bir ayırma sağlandıktan sonra tamamlayıcı olarak bu çizelgede yer alan yöntemlerin kimilerinden dedektör olarak yararlanır. Farklı yöntemlerin bir araya getirildiği bu tür yöntemlere Birleştirilmiş Yöntemler denir. Bunlara örnek olarak gaz kromatografisi ile kütle spektrometresinin bir araya getirildiği GC-MS yöntemi ve amperometrik ölçüm yapan elektrokimyasal almaçların (dedeksiyon sistemi) yer aldığı HPLC-EC yöntemleri verilebilir.

Bunların dışında günümüzün artan gereksinimlerine yanıt vermek üzere otomatik analiz yöntemleri geliştirilmiş ve kullanıcının çok az katkısı ile çok sayıda ve hızlı veri sağlayan ticari sistemler üretilmiştir. Bunlar kesikli ve sürekli yöntemler olarak ikiye ayrılabilir. Örnek sıvısının akışkan sisteme enjekte edildiği Flow Injection Analizler (FIA) de araştırma ve kontrol laboratuvarlarında birçok almaç sistemi ile birlikte kullanılmakta ve örnekleme hızının arttığı analizler yürütülmektedir.

**Çizelge-1 Aygıtlı Analiz Yöntemleri**

Sinyal	Yöntem
Spektroskopik yöntemler Işının yayımı Işığın soğurulması Işığın saçılması, kırılması Işığın kırınımı Işığın rotasyonu	Yayım spektroskopisi, Floresans, Fosferans ve Lüminesans ölçümleri Fotometri, spektrofotometri, NMR ve ESR Refraktometri, interferometri X-ışınları ve elektron difraksiyon spektroskopisi Polarimetri, ORD ve CD
Elektroanalitik yöntemler Elektriksel potansiyel Elektriksel yük Elektriksel akım Elektriksel direnç	Potansiyometri, Kronopotansiyometri Kulometri Polarografi, Amperometri Kondüktometri
Diğer yöntemler Yük/Kütle oranı Tepkime hızı Isısal özellikler Radyoaktivite	Kütle spektrometrisi Kinetik yöntemler Isısal iletkenlik ve entalpi ölçümleri Aktivasyon ve izotop seyreltme yöntemleri

## **PLAZMA YAYIM SPEKTROSKOPİSİ**

Plazma oldukça yüksek derişimde elektron içeren elektriksel olarak iletken bir gaz ortamıdır. Plazma görüntüsü alev gibi olmakla beraber bir yanma olayı yoktur. Plazmanın elde ediliş şekline göre farklı plazma spektroskopileri vardır. Bunlardan en yaygın kullanılanı İndüktif Eşleşmiş Plazma'dır (ICP).

ICP Yayım Spektroskopisi günümüzde iyi optimize edilmiş bir element analiz tekniğidir. Bu tekniğin önemi ilk kez 1964' de Greenfield ve Fassel' in iki ayı çalışma grubu tarafından anlaşılmışsa da yöntemin yaygınlaşmasını sağlayan aletler ancak 1975' ten sonra çıkmıştır.

ICP' nin bazı üstünlükleri şunlardır; Metal ve ametal tayinlerine uygulanabilir, aynı çalışma koşulunda bir seri elementin yüksek duyarlılıkla tayinleri yapılabilir. Çok sayıda elementi aynı anda ölçebilir, ayar grafiğinin doğrusal aralığı çok geniştir ve örneğin yapısının sonuçlar üzerine etkisi (matriks etkisi) daha azdır.

ICP kaynağı iyonlaşmış bir argon gazı akışı ile genellikle 27 veya 40 MHz' lik güçlü bir radyofrekans alanının eşleştirilmesi ile elde edilir. Örnek, genellikle sıvı fazda, aerosol şeklinde yüksek sıcaklıktaki plazmaya gönderilir ve aerosol tanecikleri plazmada sıra ile kurur, parçalanır, atomlaşır, iyonlaşır ve oluşan atom ve iyonlar uyarılır. Analit elementin atomik ve iyonik çizgileri bir spektrometre ve uygun bir yazılıma

sahip bilgisayar ile değerlendirilerek analiz yapılır. 70' ten fazla element için belirtme sınırı ng/ml düzeyindedir. 320nm' nin altındaki bölge, zemin yayımının daha düşük olması ve birçok elementin iyonik ve atomik çizgilerini içermesi nedeni ile analiz için daha uygundur (125).

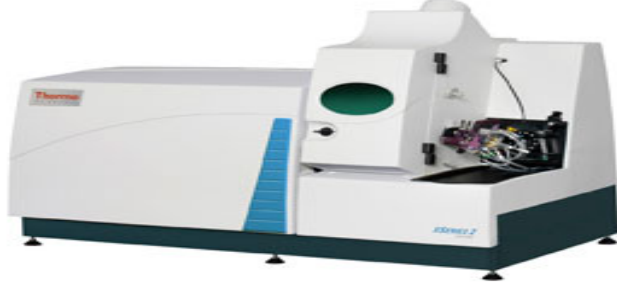
## İNDÜKTİF EŞLEŞMİŞ PLAZMA-OPTİK EMİSYON SPEKTROSKOPİ (ICP-OES)

Bu teknik ile iyonlaşmış moleküllerin yayım spektroskopisi ölçülür. Simultane olarak ICP-OES ile daha önceden ayarlanmış dalga boylarını kullanarak 60 metalin tayinleri yapılabilir. Her element için ortalama analiz süresi 5 saniye olmakla beraber 0,1 ppm' den hassas analizler yapılabilir. ICP-OES tekniğinde yüksek sıcaklıklara maruz kalan elementlerin iyonlaşmalarıyla beraber enerjilerinde artış olur. Bu enerji artışını zaman içinde farklı dalga boylarında yayım yaparak azaltırlar. Her bir elementin yayım yaptığı dalga boyu farklı olup elemente özeldir (126) Örneğin Bor için 249.678 nm ve 249.773 nm' dir (127) Bu tekniğin dezavantajı yeteri kadar iyi kalibre edilmemiş cihazlar ve bazı elementlerin birbirlerine yakın yayım dalga boylarının girişim yapmasından ötürü hatalı sonuçların elde edilmesidir. Ayrıca bazı elementler için ICP-MS'e göre hassasiyetinin zayıf olması bir diğer dezavantajdır (128).

**Resim 1: ICP-OES CİHAZI**



**Resim 2: ICP-MS CİHAZI**



### **İNDÜKTİF EŞLEŞMİŞ PLAZMA-KÜTLE SPEKTROSKOPİ (ICP-MS)**

ICP-MS tekniğinde ise ICP' de iyonlaşmış olan metaller iyon yönlendiriciler ile bir elektrik alanının içine sürüklenirler. Elektrik alan içinde yüklü iyonlar yüklerine ve kütlelerine bağlı olarak farklı derecelerde saparlar. Bu sapmalar sonucu her bir element ve iyonu dedektörün farklı bölgeleri ile temasa geçerler. Bu teması değerlendiren dedektör elementin kütle numarasını belirler. Bu sayede metallerin nitel analizler yapılmış olur. Nicel analizlerde ise dedektör elemente ait bölgeye çarpan iyonların miktarını ölçer. Bu sayede elementlerin nicel analizleri de yapılmış olur (129).

ICP-MS tekniğinde atomik ağırlığı 7 ile 250 gr/mol olan elementlerin belirlenmesinde rahatlıkla kullanılabilir. Bu durum aynı anda Lityumdan Uranyuma kadar olan tüm elementlerin analizinin yapılmasını sağlar. Fakat ICP'de elementler iyonlaştırılırken oluşan argon oksit, demir oksit, kalsiyum oksit gibi bileşikler bazı elementlerle aynı atomik ağırlığa sahip olduğu için bunların tayinini etkilerler. Örneğin kalsiyum oksit ( $CaO^+$ ) iyonunun kütle/yük oranı 60+ dır. Ağır bir metal olan Nikel' in de kütle/yük oranı 60+ dır. Bu durumda Nikel tayini yapılırken bu girişime dikkat

edilmesi gerekmektedir (128). Şekil1' de ICP-MS' in elementlere göre hassasiyetleri gösterilmiştir.

1 H																	2 He
3 * Li	4 * Be											5 * B	6 • C	7 N	8 O	9 - F	10 Ne
11** Na	12 * Mg											13 * Al	14 • Si	15 - P	16 - S	17 - Cl	18 Ar
19 - K	20 • Ca	21** Sc	22** Ti	23** V	24** Cr	25** Mn	26** Fe	27** Co	28** Ni	29** Cu	30** Zn	31** Ga	32** Ge	33** As	34** Se	35 • Br	36 Kr
37** Rb	38** Sr	39** Y	40** Zr	41** Nb	42** Mo	43** Tc	44** Ru	45** Rh	46** Pd	47** Ag	48** Cd	49** In	50** Sn	51** Sb	52** Te	53** I	54 Xe
55** Cs	56** Ba	57** La	72** Hf	73** Ta	74** W	75** Re	76** Os	77** Ir	78** Pt	79 Au	80 Hg	81** Tl	82** Pb	83** Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac															

58** Ce	59** Pr	60** Nd	61 Pm	62** Sm	63** Eu	64** Gd	65** Tb	66** Dy	67** Ho	68** Er	69** Tm	70** Yb	71** Lu
90** Th	91 Pa	92** U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

□**	0.001–0.01 µg l <sup>-1</sup>	□**	0.1–1 µg l <sup>-1</sup>	□-	>10 µg l <sup>-1</sup>
□*	0.001–0.1 µg l <sup>-1</sup>	□•	1–10 µg l <sup>-1</sup>	□	No available data

**Şekil 1: ICP-MS Cihazının Elementlere Göre Duyarlılığı (130)**

### III.GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta ve Doku Seçimi

Bu araştırma için öncelikle Manisa Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu' na ve analizlerin Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü' nde yapılabilmesi için gerekli maddi desteğin karşılanabilmesi amacıyla Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' ne gerekli başvurular yapıp araştırma için onay alındıktan sonra araştırmaya dahil edilecek olan hastaların arşiv bilgilerinin kullanılması için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı' ndan ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği' nden Patoloji ve hasta dosyası arşiv tarama izni alındı. Gerekli izinlerin tamamlanmasını takiben tüm Üroloji kliniği operasyon ve hasta poliklinik kartı arşivi gözden geçirildi.

Araştırmaya 1996-2010 yılları arasında kliniğimizde daha önce histopatolojik olarak "Prostat Adenokarsinomu" tanısı almış ve bu sebeple Radikal Prostatektomi yapılmış olan hastalar ile serum PSA değeri 2,5 ng/ml' nin altında olup alt üriner sistem tıkanıklığı tanısı ile Transüretal Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ya da Açık Prostatektomi yapıp histopatolojik olarak "Benign Prostat Hiperplazisi" tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Her iki gruptan klinik takibi düzenli yapılmış olan 50' şer adet hasta seçilmesi planlandı. Seçim aşamasında tüm hastaların kliniğimiz arşivinde bulunan ve her hasta için ayrı ayrı hazırlanan "Hasta Poliklinik Takip Kartı" bilgileri gözden geçirilerek hastalar belirlendi.

Belirlenen hastalar Patoloji Anabilimdalı' na bildirilerek bu hastaların parafin bloklanmış halde saklanan dokuları Doç.Dr.Nalan Neşe tarafından teker teker incelenerek histopatolojik olarak uygun tanılı olan parafin bloklar kliniğimize teslim edildi. Analizlerin yapılacağı Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Kimya Bölümü ile yapılan görüş alışverişi sonucu patolojik materyallerin parafin bloklardan uygun yöntemle çıkarıldıktan sonra yapılacak olan analizlerde hesaplamada kullanılacak olan sabit değerleri belirlemek için cerrahi işlem sonrası taze doku ile parafin

bloklanmış dokuların ayrıştırılması sonrası olacak olan ağırlık farklarının belirlenmesi amacıyla kliniğimizde cerrahi olarak TUR-P yapılan bir hastanın prostat doku örneği hemen cerrahi sonrası hassas tartı ile ölçülüp ağırlığı kaydedildi. Bu doku tek başına ayrı olarak parafinize edilerek ODTÜ Kimya Bölümü' ne kargo ile gönderildi ve bu doku parafinden ayrıştırıldıktan sonra tekrar hassas tartı ile ölçülerek taze doku ile parafinden ayrıştırılmış prostat dokusu arasındaki ağırlık farkı sabiti bulundu.

Bu işlemin ardından tüm dokular kargo ile ODTÜ Kimya Bölümü' ne analiz için gönderildi.

## **DOKULARIN ANALİZİ**

### **DENEYSEL**

#### **Kimyasallar**

Deneyler sırasında kullanılan standart çözeltiler, ana çözeltilerin (1000 mg/L, Merck) deiyonize su kullanarak uygun oranlarda seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Deiyonize su Millipore (Molsheim, France) Milli-Q su saflaştırma sisteminden elde edilmiştir. Bu sistem Millipore Elix 5 elektrodeiyonizasyon sisteminden elde edilen su ile beslenir. Standart ve analit çözeltiler ultra saf distile 65% HNO<sub>3</sub> asit çözeltisi kullanılarak hazırlanmıştır.

Deneyler sırasında kullanılan cam malzemeler, olası kontaminasyonları engellemek amacıyla kullanımdan önce 2.0 M HNO<sub>3</sub> çözeltisinde bekletilmiş, saf su ile durulanmıştır.

Örnekler derişik distile HNO<sub>3</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltileri kullanılarak mikrodalga etüv içinde özütlenmiştir.

#### **Cihazlar:**

Seçilmiş doku örnekleri, fiber optik sıcaklık ve basınç sensörleri bulunan mikrodalga etüv (ETHOS Plus, Milestone) içinde özütlenmiştir. Mikrolga etüv 10 adet politetrafloroetilen (PTFE) özütleme bombası içermektedir.



HNO<sub>3</sub> çözeltilerinin distilasyonu sırasında BSB-939-IR, Berghof asit distilasyon sistemi kullanılmıştır. Distile nitrik asit, örneklerin özütlenmesi ve standartların hazırlanmasında kullanılmıştır.

Doku örnekleri İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi, Thermo X Series, İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi, Leeman Labs Inc. DRE ve Atomik Absorbsiyon Spektrometresi, ATI/UNICAM 929 kullanılarak analiz edilmiştir.

#### **Örnek Hazırlama:**

Deneyler sırasında prostat kanserli ve kansersiz doku örnekleri analiz edilmiştir. Parafin içine gömülü halde muhafaza edilen doku örnekleri, etüv içinde 700C'de tüm parafin eriyinceye kadar bekletilmiştir. Sıvı hale geçen parafin içerisinden çıkarılan doku örneklerine, 10.0 mL ultra saf dietileter çözeltisi katılmış, örnekler 2 dakika boyunca vortekslenmiştir. Vorteksleme sonrası örnekler, parafini çözdüğü bilinen dietileter çözeltisinden uzaklaştırılmış ve oda sıcaklığında dietileter buharlaşmaya kadar bekletilmiştir. Bu aşamadan sonra örnekler tartılıp, PTFE özütleme bombaları içine koyulmuş; 4.0 mL derişik distile HNO<sub>3</sub> ve 4.0 mL derişik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltileri katıldıktan sonra mikrodalga etüvde özütlenmiştir. Mikrodalga sıcaklık programı, etkili özütleme sağlamak amacıyla optimize edilmiştir. Optimize edilmiş mikrodalga programı Tablo 1.1 de görülmektedir. Özütleme sonrasında PTFE özütleme bombaları oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutulmuş ve elde edilen örnek çözeltiler, mikroskobik boyuttaki kalıntı ve partiküllerin uzaklaştırılması amacıyla vakum filtre sistemi ile filtre edildikten sonra 25.0 mL polipropilen balon jodelere aktarılmıştır. Vakum filtre sisteminde 0.45 mikrometre gözenek büyüklüğüne sahip filtre kağıdı kullanılmıştır. Örnekler deiyonize su kullanılarak son hacmi 25.0 mL olacak şekilde seyreltilmiştir.

Tablo 1.1 Optimize Edilmiş Mikrodalga Etüv Sıcaklık Programı

Süre, dakika	Sıcaklık, °C
5	25-100
15	100
5	100-150
20	150
5	150-180
15	180
15	Havalandırma

### **Analitik Tayin:**

Doku örnekleri belirtilen yöntemlerle hazırlandıktan sonra Cd, Se, Ni ve B tayinleri için İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometri (ICP-MS) kullanılmıştır. ICP-MS analizleri sırasında 1.0 mL örnek halkalı akışa enjeksiyon (flow injection) uygulanmıştır. Her analiz öncesinde sistemin duyarlılığı standart çözeltiler kullanılarak test edilmiş ve gerektiği durumlarda cihaz parametreleri, duyarlılığı arttırmak amacıyla tekrar optimize edilmiştir.

Kalibrasyon grafiklerini çizmek amacıyla kullanılan standart çözeltiler 1.0 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi içinde hazırlanmıştır. Cd tayini için derişimleri 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0 ve 100.0 ng/mL olan standart çözeltiler kullanılarak doğrudan kalibrasyon yöntemi uygulanmıştır. Analizler sırasında 111Cd<sup>+</sup> iyonlarının sinyalleri gözlenmiştir. 112Cd ve 114Cd izotoplarının doğada bulunma oranları 111Cd izotopuna göre daha yüksek olmakla beraber bu izotopların iyonları ICP-MS analizleri sırasında oluşan olası spektral girişimler nedeniyle tercih edilmemiştir.

Ni ve Se tayinleri için derişimleri 5.00, 10.0, 20.0, 50.0 ve 100.0 ng/mL olan standart çözeltiler 1.0 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi içinde hazırlanmış ve Ni tayini için doğrudan kalibrasyon yöntemi, Se tayini için ise standart katma yöntemi uygulanmıştır. Se tayini sırasında 78Se<sup>+</sup> ve 80Se<sup>+</sup> iyonlarının sinyallerinin spektral girişimlere maruz kalmasından dolayı 82Se<sup>+</sup> iyonlarının sinyalleri, benzer şekilde 64Ni<sup>+</sup>, 62Ni<sup>+</sup> ve 61Ni<sup>+</sup> iyonlarının

sinyalleri de olası spektral girişimler nedeniyle tercih edilmediği için 60Ni+ iyonlarının sinyalleri gözlenmiştir. Bor (B) tayini için PFA malzemeden yapılmış sisleştirici ve sisleştirme odacığı ile aluminadan yapılmış iç tübe sahip kuartz plazma başlığından oluşan sistem kullanılmıştır. Analizler sırasında 10.0, 20.0, 50.0 ve 100.0 ng/mL derişimde standart B çözeltileri kullanılarak 11B+ ve 10B+ sinyalleri birlikte gözlenmiştir. İç standart olarak doğada bulunma oranı 100% ve kütle numarası 9 olan Be izotopu kullanılmış ve B/Be sinyal oranı gözlenmiştir.

Fe, Mg, Zn ve Cu tayinleri için İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometri, ICP-OES kullanılmıştır. Fe, Mg, Zn ve Cu için en iyi sinyallerin elde edildiği emisyon dalga boyları sırasıyla 259.940, 279.553, 213.856 ve 324.754 nm olarak saptanmıştır. Deneyler sırasında Fe, Mg ve Zn tayini için 1.0 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi içinde hazırlanmış olan 0.025, 0.050, 0.10, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0 mg/L standart çözeltileri ve doğrudan kalibrasyon yöntemi uygulanmıştır. Cu tayini amacıyla 0.0500, 0.100, 0.250, 0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0 ve 20.0 mg/L standart Cu çözeltileri 1.0 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi içinde hazırlanmış ve doğrudan kalibrasyon yöntemi uygulanmıştır.

Örneklerdeki Ca, Atomik Absorbsiyon Spektrometresi, ATI/UNICAM 929 ile 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0 ve 100.0 mg/L derişimde standart çözeltiler kullanılarak tayin edilmiştir. Analizler sırasında kalsiyumun 422.7 nm dalgaboyundaki emisyon sinyali kullanılmıştır.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Kanserli ve BPH grup verilerinin eser elementlerinin karşılaştırmalarında Student T testi kullanıldı. Kategorik verilerde Ki Kare analizleri yapıldı. Kanserli hasta grubunda normal dağılım göstermeyen eser elementlerin Histopatolojik evrelemesine göre karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yine kanserli hasta grubunda normal dağılım göstermeyen eser elementlerin preoperatif PSA değerlerinin üçlü grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı.

Tüm analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi ve %95 güven düzeyinde çalışıldı (p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi).

#### IV.BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen prostat adeno kanseri tanısıyla radikal prostatektomi yapılmış olan 50 hastanın yaş ortalaması 63 (min:54, Max:78), benign prostat hiperplazisi nedeniyle opere edilen 50 hastanın yaş ortalaması ise 67 (Min:52, Max:78) idi. Preoperatif morbidite oranları BPH' li grupta; 25 hastada (%50) morbidite bulunmazken, 10 hastada (%20) hipertansiyon, 7 hastada (%14) diyabet, 7 hastada (%14) koroner arter hastalığı, 3 hastada (%6) KOAH, 10 hastada (%20) gastrointestinal patoloji, 2 hastada (%4) nörolojik defisit olarak saptandı. Kanserli grupta ise 24 hastada (%48) morbidite bulunmazken, 12 hastada (%24) hipertansiyon, 4 hastada (%8) diyabet, 5 hastada (%10) koroner arter hastalığı, 1 hastada (%2) KOAH, 13 hastada (%26) gastrointestinal patoloji, 2 hastada (%4) ise nörolojik defisit tespit edildi. BPH' li hastalarda ailede prostat kanseri öyküsü saptanmazken kanserli hastaların 8' inde (%16) ailede prostat kanseri öyküsü tespit edildi. Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum PSA düzeyi ile tespit edilir. Bizim çalışmamızda yer alan prostat kanserli hastaların tamamı yükselmiş PSA değeri ile tanı almış olup 6' sının (%12) PSA değeri 2.5-4 ng/ml aralığında, 32' sinin (%64) PSA değeri 4-10 ng/ml, 12' sinin (%24) ise 10 ng/ml' nin üzerindedir. Kanserli hastaların total gleason skorları  $\leq 6$ , 7 ve  $>7$  olan hasta sayıları sırasıyla 28 (%56), 18 (%36) ve 4 (%8) bulundu. Histopatolojik olarak nörovasküler invazyon saptanan hasta sayısı 22 (%44), ektrakapsüler yayılımı olan hasta sayısı 12 (%24) idi. Cerrahi sınır pozitifliği 10 (%20) hastada, seminal vezikül invazyonu ise 3 (%6) hastada saptandı. TNM sınıflamasında T2a, T2b, T2c, T3a ve T3b evresine sahip hasta sayıları sırasıyla 7 (%4), 24 (%48), 29 (%58), 8 (%16) ve 2 (%4) bulundu. Sadece 1 (%2) hastada lenf nodu pozitifliği saptandı ve hiçbir hastada preoperatif uzak metastaz yoktu. PSA nüksü 17 (%34) hastada tespit edildi. 5 (%10) hastada ilk 6 ay içinde, 7 (%14) hastada ilk 1 yıl ve 12 (%24) hastada ilk 2 yıl içinde PSA nüksü görüldü. 2' inci yıldan sonraki PSA nüksü görülme oranı ise %10 idi.

Bu çalışmada malign ve benign prostat dokularındaki Fe, Mg, Zn, Cu, Cd, Ni, Se, Ca ve B derişimleri araştırıldı. ICP-OES ve ICP-MS cihazları yardımıyla ölçülen değerler ayrı ayrı değerlendirildi ve istatistiksel analizi yapıldı.

### **Kanserli ve BPH' li Dokulardaki Eser Element Oranları:**

#### **Demir (Fe):**

BPH' li dokuda: Ortalama 43.15 mg/kg (SH: 29.85)

Kanserli dokuda: Ortalama 56.52 mg/kg (SH: 33.10, **p=0,039**)

#### **Magnezyum (Mg):**

BPH' li dokuda: Ortalama 227.03 mg/kg (SH:137.85)

Kanserli dokuda: Ortalama 284.9 mg/kg (SH:232.4, p=0.137)

#### **Çinko (Zn):**

BPH' li dokuda: Ortalama 112.5 mg/kg (SH:61.15)

Kanserli dokuda: Ortalama 90.1 mg/kg (SH:51.85, p=0.053)

#### **Bakır (Cu):**

BPH' li dokuda: Ortalama 11.58 mg/kg (SH:10.79)

Kanserli dokuda: Ortalama 12.86 mg/kg (SH:13.49, p=0.606)

#### **Kadmiyum (Cd):**

BPH' li dokuda: Ortalama 96.23 µg/kg (SH:126.82)

Kanserli dokuda: Ortalama 55.64 µg/kg (SH:35.12, **p=0.033**)

#### **Nikel (Ni):**

BPH' li dokuda: Ortalama 2173.64 µg/kg (SH:1995.55)

Kanserli dokuda: Ortalama 784.02 µg/kg (SH:828.24, **p<0.001**)

#### **Selenyum (Se):**

BPH' li dokuda: Ortalama 191.31 µg/kg (SH:131.56)

Kanserli dokuda: Ortalama 168 µg/kg (SH:111.59, p=0.347)

#### **Kalsiyum (Ca):**

BPH' li dokuda: Ortalama 1431.49 mg/kg (SH:1143.33)

Kanserli dokuda: Ortalama 656.94 mg/kg (SH:852.39, **p<0.001**)

#### **Bor (B):**

BPH' li dokuda: Ortalama 1764.86 µg/kg (SH:2046.14)

Kanserli dokuda: Ortalama 1659.65 µg/kg (SH:1705.17, p=0.783)

Tablo 1' de kanserli ve BPH' li dokulardaki eser element miktarları gösterilmektedir. (PCa: prostat kanseri)

**Tablo 1 Kanserli ve BPH' li Dokulardaki Eser Element Miktarları**

	Tanı	n	Ortalama	Std. Hata	*p
Fe	bph	49	43,15	29,85	<b>,039</b>
	PCa	48	56,52	33,10	
Mg	bph	50	227,03	137,85	,137
	PCa	49	284,90	232,40	
Zn	bph	49	112,50	61,15	,053
	PCa	49	90,10	51,85	
Cu	bph	50	11,58	10,79	,606
	PCa	49	12,86	13,49	
Cd	bph	50	96,23	126,82	<b>,033</b>
	PCa	49	55,64	35,12	
Ni	bph	47	2173,64	1995,55	<b>&lt;0,001</b>
	PCa	49	784,02	828,24	
Se	bph	49	191,31	131,56	,347
	PCa	49	168,00	111,59	
Ca	bph	49	1431,49	1143,33	<b>&lt;0,001</b>
	PCa	50	656,94	852,39	
Bor	bph	50	1764,86	2046,14	,783
	PCa	48	1659,65	1705,17	

\*Student t testi, p değeri

### Preoperatif PSA Düzeyleri ile Eser Element Düzeyleri Karşılaştırması:

Hastaların preoperatif PSA değerleri 0-4 ng/ml, 4-10 ng/ml ve >10 ng/ml olarak sınıflandırıldı ve bu PSA aralıklarında kanserli dokulardaki eser element miktarları tablo 2’de gösterildi.

**Tablo 2 Preoperatif PSA Düzeyleri ile Eser Element Düzeyleri Karşılaştırması**

PSA		0-4	4-10	>10	*p
Fe	N	5	31	12,000	0,885
	Ortalama	54,2480	55,2897	60,6583	
Mg	N	5	32	12,000	0,768
	Ortalama	262,7000	272,3000	327,7500	
Zn	N	5	32	12,000	0,130
	Ortalama	94,4400	79,9938	115,2333	
Cu	N	5	32	12,000	0,052
	Ortalama	6,2960	10,9709	20,6142	
Cd	N	6	31	12,000	0,307
	Ortalama	61,3333	59,8129	42,0000	
Ni	N	6	31	12,000	0,775
	Ortalama	849,0000	720,1290	916,5833	
Se	N	6	31	12,000	0,577
	Ortalama	140,6667	162,8065	195,0833	
Ca	N	6	32	12,000	0,063
	Ortalama	817,0000	455,7500	1113,4167	
Bor	N	6	30	12,000	0,067
	Ortalama	2784,6667	1753,9667	861,3333	

\* Kruskal Wallis varyans analizi

Eser element miktarları ile histopatolojik olarak nörovasküler invazyon mevcudiyeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde nörovasküler invazyon

olan hastalarda Ca, Mg ve B derişim ortalamaları anlamlı olarak daha düşük miktarda (**p=0.043**, **p=0.016** ve **p=0.033**) bulundu. Diğer element miktarları ile nörovasküler invazyon mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3 Eser Element Miktarları İle Histopatolojik Olarak Nörovasküler İnvazyon (NVi)**

	NVi	N	Ortalama	Std. Hata	*p
Fe	Yok	27	54,70	30,66	0,922
	Var	21	58,87	36,64	
Mg	Yok	28	256,43	248,83	<b>0,016</b>
	Var	21	322,86	208,29	
Zn	Yok	28	85,98	44,17	0,747
	Var	21	95,59	61,34	
Cu	Yok	28	11,49	8,38	0,858
	Var	21	14,68	18,32	
Cd	Yok	27	58,45	36,29	0,180
	Var	22	52,18	34,15	
Ni	Yok	27	595,56	592,86	0,190
	Var	22	1015,32	1015,41	
Se	Yok	27	155,81	112,45	0,427
	Var	22	182,95	111,28	
Ca	Yok	28	413,64	324,03	<b>0,008</b>
	Var	22	966,59	1175,14	
Bor	Yok	26	1999,50	1779,80	<b>0,033</b>
	Var	22	1258,00	1557,05	

\*Mann-Whitney U



Ekstrakapsüler yayılım (ECE) ve eser element düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Zn ile ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.016$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4 Ekstrakapsüler Yayılım Ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişki**

	ECE	N	Ortalama	Std. Hata	*p
Fe	Yok	36	55,85	27,40	0,358
	Var	12	58,53	47,82	
Mg	Yok	37	290,06	234,10	0,460
	Var	12	268,98	236,55	
Zn	Yok	37	95,20	44,45	<b>0,016</b>
	Var	12	74,36	70,06	
Cu	Yok	37	12,51	12,91	0,799
	Var	12	13,94	15,71	
Cd	Yok	37	50,87	26,45	0,397
	Var	12	70,33	52,74	
Ni	Yok	37	748,54	817,55	0,712
	Var	12	893,42	888,04	
Se	Yok	37	158,73	102,98	0,521
	Var	12	196,58	135,86	
Ca	Yok	38	567,24	632,54	0,171
	Var	12	941,00	1332,24	
Bor	Yok	36	1850,42	1886,46	0,302
	Var	12	1087,33	789,79	

\*Mann-Whitney U

Seminal vezikül invazyonu ve eser element düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5 Seminal Vezikül İnvazyonu ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişki**

Seminal Vezikül İnvazyonu		N	Ortalama	Std. Hata	*p
Fe	Yok	45	56,78	32,43	0,380
	Var	3	52,70	50,84	
Mg	Yok	46	289,39	238,38	0,984
	Var	3	216,00	99,98	
Zn	Yok	46	92,38	52,54	0,136
	Var	3	55,13	21,36	
Cu	Yok	46	13,17	13,86	0,786
	Var	3	8,07	2,98	
Cd	Yok	46	54,00	32,74	0,446
	Var	3	80,67	66,97	
Ni	Yok	46	790,39	838,02	0,493
	Var	3	686,33	804,25	
Se	Yok	46	164,33	109,27	0,433
	Var	3	224,33	158,70	
Ca	Yok	47	669,47	876,10	0,949
	Var	3	460,67	292,39	
Bor	Yok	45	1674,24	1740,56	,0918
	Var	3	1440,67	1265,61	

\*Mann-Whitney U

Cerrahi sınır pozitifliği ve eser element düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6)

**Tablo 6 Cerrahi Sınır Pozitifliği ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişki**

	Cerrahi Sınır	N	Ortalama	Std. Hata	*p
Fe	Negatif	39	55,91	33,91	0,320
	Pozitif	9	59,19	31,05	
Mg	Negatif	39	277,75	236,00	0,505
	Pozitif	10	312,80	227,56	
Zn	Negatif	39	86,35	50,53	0,297
	Pozitif	10	104,71	57,11	
Cu	Negatif	39	12,80	13,55	0,941
	Pozitif	10	13,07	13,97	
Cd	Negatif	39	55,88	37,25	0,942
	Pozitif	10	54,70	26,78	
Ni	Negatif	39	792,72	853,58	0,931
	Pozitif	10	750,10	761,97	
Se	Negatif	39	168,79	118,72	0,880
	Pozitif	10	164,90	83,06	
Ca	Negatif	40	670,05	880,37	0,614
	Pozitif	10	604,50	770,31	
Bor	Negatif	38	1549,05	1561,44	0,541
	Pozitif	10	2079,90	2216,53	

\*Mann-Whitney U

Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü oranları ile eser element miktarları arasındaki ilişki ise tablo 7 de gösterilmiştir.

**Tablo 7 Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Nüksü Oranları İle Eser Element**

**Miktarları Arası İlişki**

PSA nüksü		N	Ortalama	Standart Hata	*p
Fe	Yok	31	60,7174	34,39851	0.131
	Var	17	48,8753	30,06278	
Mg	Yok	32	3,1863E2	273,01894	0.659
	Var	17	2,2141E2	105,09999	
Zn	Yok	32	98,8719	58,48047	0.133
	Var	17	73,5824	31,54761	
Cu	Yok	32	11,9959	10,76437	0.881
	Var	17	14,4735	17,80732	
Cd	Yok	32	52,2562	28,24269	0.720
	Var	17	62,0000	45,70695	
Ni	Yok	32	7,7516E2	782,48051	0.932
	Var	17	8,0071E2	933,37551	
Se	Yok	32	1,5444E2	104,86272	0.218
	Var	17	1,9353E2	122,45209	
Ca	Yok	33	7,4548E2	1023,15252	0.782
	Var	17	4,8506E2	289,58342	
Bor	Yok	31	1,8777E3	1929,16685	0.267
	Var	17	1,2619E3	1141,35892	

\*Mann-Whitney U

Hastaların total gleason skorları ile eser element miktarları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde B miktarlarıyla total gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon Se miktarı ile ise anlamlı pozitif korelasyon ( $p=0.003$  ve  $p=0.002$ ) görüldü (Tablo 8). Zn miktarı

düşük gleason skorlu grupta yine belirgin yüksekti ancak istatistiksel ilişki zayıf bulundu ( $p=0.065$ ).

**Tablo 8 Total Gleason Skorları İle Eser Element Miktarları Arasındaki İlişki**

Gleason Skoru		N	Ortalama	Standart Hata	*p
Fe	gleason $\leq 6$	26	64,5223	37,37932	0.169
	gleason $\geq 7$	22	47,0700	24,82105	
Mg	Gleason $\leq 6$	27	3,3755E2	268,42165	0.198
	gleason $\geq 7$	22	2,2028E2	162,18235	
Zn	gleason $\leq 6$	27	1,0481E2	60,04296	0.062
	gleason $\geq 7$	22	72,0409	32,58042	
Cu	gleason $\leq 6$	27	11,6970	11,09951	0.151
	gleason $\geq 7$	22	14,2773	16,10959	
Cd	gleason $\leq 6$	27	58,9704	41,87225	0.617
	gleason 7	22	51,5455	24,83609	
Ni	gleason $\leq 6$	27	8,4441E2	957,39556	0.846
	gleason $\geq 7$	22	7,0991E2	650,12006	
Se	gleason $\leq 6$	27	1,2522E2	82,43381	<b>0.002</b>
	gleason $\geq 7$	22	2,2050E2	121,70133	
Ca	gleason $\leq 6$	28	7,4793E2	1089,87610	0.372
	gleason $\geq 7$	22	5,4114E2	378,17624	
Bor	gleason $\leq 6$	26	2,3956E3	2004,08992	<b>0.003</b>
	gleason $\geq 7$	22	7,8986E2	512,75895	

\*Mann-Whitney U

Radikal prostatektomi yapılmış ve TNM sınıflamasında T2a, T2b, T2c, T3a ve T3b evresine sahip hasta sayıları sırasıyla 7 (%4), 24 (%48), 29 (%58), 8 (%16) ve 2 (%4) bulundu. Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü ile T evresi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmemesine karşın ( $p=0.199$ ) her bir T evresi ile PSA nüksü oranlarının çapraz tabloda incelendiği sonuçlar tablo 9’ da gösterilmektedir.

**Tablo 9 T evresi ile PSA nüksü oranları**

		PSA nüksü		Toplam
		Yok	var	Yok
pT	t2a	6	1	7
	t2b	2	2	4
	t2c	20	9	29
	t3a	5	3	8
	t3b	0	2	2
Toplam		33	17	50

## V. TARTIŞMA

Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir (28,34,36). Bizim çalışmamızda ise prostat kanserli hastaların yaş aralığı 54-78 arası olup yaş ortalaması 63 olarak bulunmuştur ve yaş aralığı literatür verileriyle uyumludur. Çalışmaya dahil edilen hastalar organa sınırlı prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi yapılan hastalardan seçildiği için yaş ortalaması prostat kanseri insidansı yaş ortalamasının altındadır. Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kat daha fazladır (28,34). Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (37,38). Bu çalışmada prostat kanserli 50 hastanın 8' inde (%16) ailede prostat kanseri öyküsü mevcuttu. Literatürde prostat kanseri tanısı almış tüm erkeklerin %10.5-18' inde pozitif aile öyküsü gösterilmiş olup (131-133) bizim çalışmamızdaki %16' lık aile öyküsü oranı da literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada sadece 1 (%2) hastada lenf nodu pozitifliği saptandı ve hastanın klinik takibinde PSA nüksü tespit edildi. Literatürde radikal prostatektomi ve standart bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu geçirenlerin %3' ünde lenf nodu pozitifliği görülmesine karşın (134) bizim çalışmamızdaki %2 lik lenf nodu pozitifliği bu değerlerin altında bulunmuştur ve çalışmadaki hasta sayısı 50 olması nedeniyle genel olarak literatürle uyumlu olarak yorumlanmıştır. Yine literatürde belirtildiği üzere lenf nodu metastazı bulunuşu hastalarda kötü prognostik faktör olup bizim çalışmamızdaki lenf nodu pozitifliği saptanan 1 hastada da PSA nüksü görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada ise preoperatif uzak metastaz saptanmamış ve bu nedenle radikal prostatektomi yapılmıştır.

Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları

ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik/iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemler metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Prostat kanseri prognozunda tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, lenf nodu metastazının varlığı kötü prognoz ile birlikte (28,59,60). Bizim serimizde radikal prostatektomi yapılmış ve TNM sınıflamasında T2a, T2b, T2c, T3a ve T3b evresine sahip hasta sayıları sırasıyla 7 (%4), 24 (%48), 29 (%58), 8 (%16) ve 2 (%4) bulundu. Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü ile T evresi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmemesine karşın ( $p=0.199$ ) her bir T evresi ile PSA nüksü oranlarının çapraz tabloda incelendiği sonuçlar tablo 9' da gösterilmektedir. Bu sonuçlara bakılarak bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak T evresi arttıkça PSA nüksü oranının arttığı görülmektedir.

Prostat kanserinin histolojik değerlendirmesinde Gleason sistemi kullanılır. Alınan doku örneklerinde, en sık ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinin de prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Bizim çalışmamızdaki kanserli hastaların 28' inin (%56) gleason skoru 6 veya altında, 18' inin (%36) gleason skoru 7 ve 4' ünün gleason skoru ise 7' nin üzerinde bulunmuş olup bu skorların eser element miktarlarıyla ilişkisi değerlendirildiğinde Se düzeyi ile total gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ( $p=0.002$ ), B düzeyi ile negatif korelasyon tespit edildi ( $p=0.003$ ) Bu konu ile ilgili literatürde henüz bir veri olmayıp çalışmamızda elde edilen bu histopatolojik bulgular literatürdeki ilk verilerdir. Ancak prostat kanseri ve eser elementlerin ilişkilerini değerlendiren literatür çalışmalarında Bor' un prostat kanseri inhibisyonu yaptığını gösteren çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızda kanserli doku ile BPH' li dokudaki B miktarları



arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen gleason skoru daha düşük (gleason  $\leq 6$ ) ve iyi prognostik grupta yer alan hastalarda B düzeyleri daha yüksek bulundu. Wade ve arkadaşlarının yaptığı hücre kültürü çalışmasında borik asidin insan prostat kanseri hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup bizim çalışmamızdaki Bor' un bu iyi prognostik etkisi literatürle uyumlu görünmektedir (118).

Se ise düşük gleason skoru ile ters orantılı bulunmuştur ve vücütteki oranlarına göre doku Se düzeyleri arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Buna göre literatürde Se' nin Prostat kanserinden koruyucu etkisi olmasına rağmen doku düzeylerine baktığımızda yüksek Se kötü diferansiye kanserle ilişkili bulundu. Bu bulgumuz literatürdeki genel kanaatin tersine bir veri gibi görünmektedir. Bu konuda daha iyi yorum yapabilmek için bu hastaların aynı zamanda kan veya vücut sıvılarındaki Se düzeylerine de bakmak gerekirdi. Ancak çalışmamız retrospektif olarak eldeki doku örnekleri üzerinden planlandı. Bu hastaların aynı zamanda Se maruziyetleri değerlendirilmedi. Kanserli dokuda Se miktarı daha düşük bulunmuş olup, bu elementlerin antineoplastik etkilerinden dolayı bu gruptaki prostat kanserli dokularda kullanıldığını ve bu nedenle daha düşük derişimde bulunduğunu düşünebiliriz. Yüksek madde maruziyetinin aynı zamanda yüksek doku konsantrasyonu ile eş anlamlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu konuyu aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benzer şekilde antikanserojen etkileri literatürde gösterilmiş olan Zn' nin daha düşük gleason skoru olan hastalarda (Gleason  $\leq 6$ ) daha yüksek derişimde bulunmasının prostat kanserinde iyi prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceği ileri sürülebilir ( $p=0.062$ ).

Histopatolojik olarak nörovasküler invazyon saptanan hasta sayısı 22 (%44), ekstrakapsüler yayılımı olan hasta sayısı 12 (%24) idi. Nörovasküler invazyon saptanan grupta ise Mg, Ca ve B seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiş olup ( $p=0.016$ ,  $p=0.008$  ve  $p=0.033$ ) literatürde bununla ilişkili veri henüz yoktur. Ekstrakapsüler

yayımla ilgili düşük Zn seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ( $p=0.016$ ).

Cerrahi sınır pozitifliği 10 (%20) hastada saptanmış olup bu oran literatürde cerrahinin yapıldığı merkeze, tekniğe ve cerraha bağlı olarak %10-68 aralığında verilmektedir (135-137). Cerrahi sınır pozitifliği ile eser element miktarları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Cerrahi sınır pozitifliğinde tümör boyutu, cerrahi teknik ve cerrah faktörü gibi birçok faktör etkilidir. Bizim çalışmamızda tümör boyutları ve cerrahi teknikler değerlendirilmediği için eser element miktarlarıyla cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmaması hakkında net bir yorum yapılamaz.

Seminal vezikül invazyonu kötü prognostik bir faktör olup radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü ve sonrasındaki metastaz oranı ile ilişkilidir (138). Bizim çalışmamızda ise 3 (%6) hastada seminal vezikül invazyonu saptanmış olup bu hastalardaki görülen PSA nüksü değerlendirildiğinde anlamlı olarak ilişki bulundu ( $p=0.014$ ) ve bu veri literatürle uyumludur. Seminal vezikül invazyonu saptanan hastalardaki eser element miktarları değerlendirildiğinde ise herhangi bir bağlantı bulunmadı.

Tümör boyutu ve yerleşimi seminal vezikül invazyonunda önemli faktörlerdir ve bizim çalışmamızda bu değişkenler incelenmediğinden dolayı eser element düzeyleri ile seminal vezikül invazyonu arasında bir ilişki kurulamadı.

Radikal prostatektomi sonrası PSA takibi tedavi etkinliğini ve süregenliğini izlemek için de kullanılmakta ve PSA seviyesindeki artış kanserin progresyonu veya rekürrensi lehine değerlendirilmektedir. Primer lokal tedaviden sonra serum PSA düzeylerindeki yükselme, bir diğer ifade ile biyokimyasal nüks (BKN), yetersiz tedavinin erken ve ilk göstergesi olarak tanımlanmıştır. Küratif tedavi sonrasında hastalarda 10 yıl içinde %30-40 oranında BKN nüks görülmektedir (65). Çalışmalarda PSA değeri 0.2-0.3 ng/ml olan hastalarda %38-51, 0.4 ng/ml olanlarda ise %72 oranında klinik nüks geliştiği saptanmıştır. Sonuçta PSA 0.4 ng/ml eşik

değer olarak alındığında hastaların önemli bir kısmı klinik nüks gösterdiğinden, bu değerın eşik değer olarak kabul edilmesi gündeme gelmiştir (69,70). Ancak Avrupa Üroloji Birliđi kılavuzunda bu eşik değerın 0.2 ng/ml olarak alınması öngürüldüğünden bu çalışmada da aynı değer biyokimyasal PSA nüks sınırı olarak kabul edilmiştir (139). Buna göre 17 (%34) hastada radikal cerrahi sonrası PSA nüksü görülmüştür ve bu değer literatür verileriyle uyumludur. PSA nüksü ile eser elementlerin direkt olarak ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak PSA nüksünde birden çok histopatolojik faktör etkili olduğundan dolayı bu ikisi arasında direkt ilişki saptanamamış olduğunu düşünmekteyiz. Buna karşın PSA nüksünde çok önemli bir prognostik faktör olan histolojik gleason evresi ile B ve Se'nin direkt olarak, Zn'nin ise olası yakın ilişkili bulunması bu elementlerin PSA nüksünde ve hastanın sağkalımında etkili olabileceğini düşündürmektedir ve bu literatüre katkıda bulunacak bir bulgudur.

Eser elementler diyetten çevre kirleticilerine ve mesleki maruziyete kadar birçok şekilde maruz kalınan çok sayıda elementten oluşmaktadır. Bunlar insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde önemli bir role sahiptirler. Eser elementlerden bazıları hücre fonksiyon regülasyonu ve onarımı, gen regülasyonu, enzimatik reaksiyonların aktivasyonu ya da inhibisyonu ve hücre membran fonksiyonu regülasyonu gibi birçok temel fizyolojik fonksiyonlarda rol almaktadır. Az sayıda eser element antiproliferatif ve antikarsinojenik olarak bilinmektedir. Diğer birçoğu ise toksik, mutajenik veya karsinojenik olarak tanımlanır. Eser elementler insan vücudu kompartmanlarına bir defa yerleştikten sonra bunların ekskresyonu için yıllar hatta dekatlar gerekmektedir. Eser elementlerin aşırı ya da dengesiz birikimi hücre fonksiyonlarını bozup dejenerasyona ya da hücre ölümüne neden olabilir (71). Dünya Sağlık Örgütü insan sağlığı için önemli olan 19 adet eser element tanımlamıştır. As, Cd, Ni, Se ve Zn bunların içerisinde ayrı bir öneme sahiptir (72). Eser elementlere maruziyeti ölçmek için kullanılacak yöntemlerden bazıları mesleki öykü, mevcut kirlilik ve havadaki ölçümler, kişisel gözlem simgeleridir.

Eser element ölçümünde plazma ve serum ölçümleri (76) ve ayak tırnak ölçümleri kullanılabilir (74,77-79). Bunlara alternatif dokuda eser element ölçümü önemli sonuçlar verebilmektedir (71,121).

Bizim çalışmamızda hastaların patoloji preparatları ICP-OES ve ICP-MS cihazlarında analiz edilerek dokudaki eser element derişimleri tespit edildi. ICP' nin eser element tayini ve ölçümündeki diğer yöntemlere göre olan bazı üstünlükleri şunlardır; metal ve ametal tayinlerine uygulanabilir, aynı koşullardaki bir seri elementin yüksek duyarlılıkla tayinleri yapılabilir. Çok sayıda elementi aynı anda ölçebilir, ayar grafiğinin doğrusal aralığı çok geniştir ve örneğin yapısının sonuçlar üzerine etkisi (matriks etkisi) daha azdır. Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'nın belirlediği destek üst limitleri göz önünde bulundurularak ve ayrıca prostat kanser etiyolojisinde etkin olabileceği düşünülen aşağıdaki 9 eser element incelendi. Elde edilen verilerin literatürle birlikte tartışması aşağıdadır.

#### **Kadmiyum:**

West ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan Cd seviyeleri ile prostat ca arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (87). Yapılan diğer çalışmalarda mesleki Cd maruziyeti ile prostat ca arasında ilişki araştırılmış olup bunların bazısında bir ilişki saptanamamış olup bir kısmında da anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (88-91). Bizim çalışmamızda Cd miktarı BPH' li dokuda ortalama 96.23 µg/kg (SH:126.82) kanserli dokuda ise ortalama 55.64 µg/kg (SH:35.12, **p=0.033**) bulunmuştur. Literatürdeki veriler maruziyet ile kanser ilişkisi arasındadır. Bizim çalışmamızda ise son organdaki depolanma miktarları ölçüldü. Kanser hücreleri Cd ile etkileşimi ve bunun sonrasında kanserleşmenin meydana gelmiş olabileceği ileri sürülebilir. Yine de Cd'un kanser fizyopatolojisindeki rolü açıklık kazandığında bu veriler daha doğru olarak yorumlanabilecektir.

#### **Nikel:**

Nikel ve prostat kanseri ilişkisini değerlendiren çalışmalarda mesleki Ni maruziyeti ile prostat kanseri riski arasında artmış bir korelasyon

bulmuştur (88). Bizim çalışmamızda Ni miktarı BPH' li dokuda ortalama 2173.64 µg/kg (SH:1995.55) kanserli dokuda ise ortalama 784.02 µg/kg (SH:828.24, **p<0.001**) bulunmuştur. Yine çalışmamızdaki bu sonucu Cd derişimindeki sonuçla paralel olarak son aşamadaki depolanma miktarları ölçüldüğünden dolayı kanser hücrelerinin Ni ile etkileşimi ve bunun sonrasında kanserleşmenin meydana gelmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prostat kanserli dokudaki Ni seviyesi BPH' li dokudan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada doku örnekleri aynı kişiden alınan patoloji spesmeninin kanserli ve BPH' li kısımlarının ayrıştırılarak eser element analizleri yapılmıştır ve teknik olarak X-ray partikül indüklenmiş emisyon tekniği ile analiz yapılmıştır (71). Yaman ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada ise kanserli prostat dokularında yine Ni seviyesinin BPH' li dokudan daha yüksek olduğu bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine bu çalışmadaki örnek sayısı kanserli grupta 11, BPH' li grupta ise 6 idi (121). Bu konuda literatürdeki önceki çalışmalar bu çalışma ile kıyaslandığında hem teknik hem de olgu sayısı olarak oldukça yetersizdir.

#### **Kalsiyum:**

Kalsiyum ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki bazı çalışmalarda belirtilmiş olmasına rağmen çoğu epidemiyolojik çalışmalarda yer verilmeyen bir unsurdur. En çok üzerinde durulan hipotez olarak da yüksek kalsiyum seviyelerinin vitamin D' nin hormonal formu olan 1,25 Dihidroksivitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub> D; kalsitriol] seviyelerini azaltması olarak görülmektedir (123). Bizim çalışmamızda Ca miktarı BPH' li dokuda ortalama 1431.49 mg/kg (SH:1143.33), kanserli dokuda ise daha düşük; ortalama 656.94 mg/kg (SH:852.39, **p<0.001**) idi. Yine Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanserli dokudaki Ca seviyesi BPH' li dokudan daha düşük miktarda bulunmuştur (71). Yaman ve arkadaşlarının çalışmasında ise kanserli dokuda Ca miktarı BPH' li dokuya nazaran daha yüksek bulunmuştur ancak bu çalışmadaki hasta sayısı kanserli grupta 11, benign grupta ise 6 olup bizim çalışmamızdaki sayıdan oldukça düşüktür (121).

## **Demir**

Fe'nin tümör hücrelerini besleyici olarak da kansere neden olabileceği, inflamasyonu başlatıp kanser büyümesinde miktarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış Fe depolanmasının kanser oluşum riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Chau et al., 1993; Geraki et al., 2002; Cunzhi et al., 2003; Kucharzewski et al., 2003). Bizim çalışmamızda Fe miktarı BPH' li dokuda ortalama 43.15 mg/kg (SH:29.85), kanserli dokuda ise daha yüksek; ortalama 56.52 mg/kg (SH:33.10, **p=0.039**) idi. Yüksek Fe miktarının kanser etyolojisindeki rolü literatür verileriyle uyumaktadır. Fe'nin anjiogenezdeki rolü bilinmektedir ve kanserli dokudaki anjiogenez için Fe'nin kanserli dokuda fazla birikimini beklenen bir durum olarak yorumlanabilir.

Yine Guntupalli ve Yaman' ın yaptığı çalışmalarda prostat kanserli dokulardaki Fe seviyesi BPH'li dokulardan daha yüksek miktarda bulunmuştur (71,121).

## **Çinko-Selenyum-Bakır**

Zn normal immun sistem fonksiyonu için gerekli bir element olup (Rink ve Gabriel, 2000, 2001) Zn yokluğunda tüm immun hücre çeşitlerinde fonksiyon kaybı görülür (Minigai et al.,1998; Franker et al.,2000; Prasad, 2000). Bu nedenle Zn eksikliği immun fonksiyon bozukluğu yaparak ve Cu absorpsiyonunu arttırmak yoluyla kanserleşmede etkili olduğu gösterilmiştir. Malign prostat dokusu ve normal prostat dokusu karşılaştırılarak yapılmış olan çalışmalarda malign prostat dokusunda Zn seviyesinin %60-70 daha az olduğu görülmüştür (114). Buna karşıt olarak yine yapılan bazı çalışmalarda Zn seviyesi ile prostat kanseri arasında pozitif korelasyon gösteren sonuçlar da bulunmuştur (71,115-117). Bizim çalışmamızda Zn miktarı BPH'li dokuda ortalama 112.5 mg/kg (SH:61.15) kanserli dokuda ise ortalama 90.1 mg/kg (SH:51.85, p=0.053) olmak üzere daha düşük miktarda bulunmuştur ve bu durum literatürle uyumludur. Cu da aynı şekilde BPH'li dokuda ortalama 11.58 mg/kg (SH:10.79) kanserli dokuda ise ortalama 12.86 mg/kg (SH:13.49, p=0.606) olmak üzere daha düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı değildi.

Guntupalli'nin yaptığı çalışmada ise kanserli dokuda Zn miktarı daha düşük ancak Cu miktarı ise daha yüksek bulunmuştur (71).

Bizim çalışmamızda, Zn ve Cu' nun antagonistik etkisine uyumsuz olan bu veride malign ve benign gruptaki değerler birbirine oldukça yakındır. Çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle böyle bir sonucun çıkmış olabileceğini ve daha kapsamlı çalışma yapılması ile bu konuda daha net verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

ABD ve Hollanda' da yapılan çalışmalarda plazma, serum ve/veya ayak tırnağındaki Se ölçümleri ile prostat ca arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanmıştır (102-107). Clark' ın yaptığı bir çalışmada, 6,5 yıllık takip sonrasında, günlük 200 µg Se alan grupta plasebo grubuna nazaran prostat ca riskinde %63' lük bir azalma saptanmıştır (108). Guntupalli' nin çalışmasında kanserli prostat dokularında Se miktarının anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise Se, BPH'li dokuda ortalama 191.31 µg/kg (SH:131.56), kanserli dokuda ise ortalama 168 µg/kg (SH:111.59, p=0.347) olmak üzere daha düşük miktarda bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İyi prognostik faktör olarak bilinen gleason skorunun ≤6 olduğu hastalarda Se derişimlerinin daha düşük olması, bu elementlerin antineoplastik etkilerinden dolayı bu gruptaki prostat kanserli dokularda kullanılmasından dolayı daha düşük derişimde bulunduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu konuyu aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Bor**

Bu çalışmada kanserli prostat dokusunda B ortalama 1659.65 µg/kg (SH:1705.17, p=0.783), BPH' li prostat dokusunda ise ortalama 1764.86 µg/kg (SH:2046.14) olarak bulundu. B'nin bakteri popülasyonunda gen ekspresyonu regülasyon kontrolü, bitki ve hayvanlarda büyüme ve proliferasyon kontrolünde etkili olduğu ve plazmadaki B'nin dominant formu olan Borik Asit'in hücre kültürü çalışmalarında prostat kanser hücre yolları olan DU-145 ve LNCaP' yi doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (118). Yapılan çalışmalar sonucu B' un yukarıda belirtilen mekanizmalar üzerinden prostat kanser hücrelerinde etkili olduğu

gösterilmiştir ancak kanserli dokuya akümülayonu ve etki mekanizmasının nasıl olduğunu gösteren net veriler yoktur. Bu çalışmamızda bulmuş olduğumuz ve daha önce belirttiğimiz üzere kanserli dokularda toplam gleason skoru  $\leq 6$  olan hastalarda Bor miktarının daha yüksek olduğu ve bunun iyi prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu verinin ışığında depolanma mekanizmaları net olarak bilinmemesine karşın kanserli dokulardaki yüksek Bor seviyelerinin olumlu etkiye sahip olduğunu ve kanserli dokularda kullanılmasından dolayı daha düşük derişimde bulunduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu konuyu aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 1996-2010 yılları arasında kliniğimizde daha önce histopatolojik olarak "Prostat Adenokarsinomu" tanısı almış ve bu sebeple Radikal Prostatektomi yapılmış olan hastalar ile serum PSA değeri 2,5 ng/ml' nin altında olup alt üriner sistem tıkanıklığı tanısı ile Transüretal Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ya da Açık Prostatektomi yapıp histopatolojik olarak "Benign Prostat Hiperplazisi" tanısı almış olan hastaların patoloji preparatları ICP-OES ve ICP-MS cihazlarında analiz edilerek eser element derişimleri tespit edildi ve bu derişimlerin PSA, histopatolojik evre ve klinik seyirle olan ilişkisi değerlendirildi.

- Fe malign prostat dokusunda anlamlı olarak daha yüksek derişimde bulunduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Fe miktarı artışıyla preoperatif serum PSA miktarı artışı arasında pozitif korelasyon görüldü.

- Mg nörovasküler invazyon saptanan hastalarda daha düşük derişimde bulunduğu tespit edildi. Yine aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da preoperatif serum PSA miktarı artışı arasında pozitif korelasyon görüldü.

- Zn daha iyi prognostik grup olan gleason  $\leq 6$  hastalarda ve T2a evreye sahip hastalarda daha yüksek evreli olanlara nazaran istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p=0.062$ ) daha yüksek derişimde bulunduğu ve yüksek Zn derişimlerinde ekstrakapsüler yayılımın daha az olduğu tespit edildi. Bu veriler ışığında Zn' nin prostat kanserinde daha iyi prognostik bir faktör olabileceği görüldü.

- Cu miktarı artışı ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da preoperatif serum PSA miktarı artışı arasında pozitif korelasyon görüldü.

- Cd ve Ni, kanserli dokuda daha düşük derişimlerde olduğu fakat diğer parametrelerle bağımsız olarak ilişkilerinin bulunmadığı tespit edildi.

- Se, malign ve benign prostat dokularındaki derişimlerinde anlamlı fark bulunmamasına karşın kanserli grupta gleason  $\geq 7$  hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu tespit edildi. Se miktarı artışı ile istatistiksel

- Ca kanserli dokuda daha düşük derişimlerde olduğu fakat nörovasküler invazyon saptanan grupta ise daha yüksek derişimde bulunduğu görüldü.

- B, malign ve benign prostat dokularındaki derişimlerinde anlamlı fark bulunmamasına karşın kanserli grupta daha iyi prognostik faktör olan gleason  $\leq 6$  hastalarda ve nörovasküler invazyon olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu tespit edildi. B miktarı artışı ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da preoperatif serum PSA miktarı artışı arasında negatif korelasyon görüldü ( $p=0.067$ ).

Sonuç olarak özellikle B ve Se' nin ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ) prostat kanserinde histopatolojik olarak prognoza etki ettiği, Zn' nin ise etkili ( $p=0.062$ ) olabileceği kanısına varıldı.

Kanserli dokuda Ca, Cd ve Ni' nin daha düşük, Fe' nin ise daha yüksek derişimde bulunduğu tespit edilmiştir.

Eser elementlerin kanser gelişiminde rolü olduğu düşünölmektedir. Bu maddelerin kanser gelişimine nasıl yol açtığı veya olası koruyucu etkilerinin daha iyi anlaşılmasında moleküler düzeyde yapılacak araştırmalar ışık tutacaktır.

Bazı eser elementlerin normal ve kanserli dokudaki miktarları farklılık göstermektedir. Bu ilişkinin ortaya konmasında aynı zamanda bu maddelerin maruziyet düzeylerinin de ölçölmesi mevcut çalışmanın eksliğini kapatacak gibi görünmektedir.

## VII. ÖZET

### Prostat Kanseri Dokusunda Eser Miktarda Bulunan Metal Konsantrasyonlarının Önemi: Histopatolojik Evre, PSA, Klinik Seyir İlişkisi

Bu çalışmanın amacı eser elementlerin prostat kanserindeki olası rollerine ışık tutmaktır. Bu amaçla 1996-2010 yılları arasında kliniğimizde daha önce histopatolojik olarak "Prostat Adenokarsinomu" tanısı almış ve serum PSA değeri 2,5 ng/ml' nin altında olup histopatolojik olarak "Benign Prostat Hiperplazisi" tanısı almış olan hastaların patoloji preparatları ICP-OES ve ICP-MS cihazlarında analiz edilerek eser element derişimleri ve bu derişimlerin PSA, histopatolojik evre ve klinik seyirle olan ilişkisi değerlendirildi.

Maligın prostat dokusunda Cd, Ni ve Ca ortalama derişimleri sırasıyla 55.64 µg/kg (SH:35.12, **p=0.033**), 784.02 µg/kg (SH:828.24, **p<0.001**), 656.94 mg/kg (SH:852.39, **p<0.001**) olmak üzere daha düşük; Fe ortalama derişimi ise 56.52 mg/kg (SH: 33.10, **p=0,039**) daha yüksek bulunmuştur. Eser element miktarları ile histopatolojik olarak nörovasküler invazyon mevcudiyeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde nörovasküler invazyon olan hastalarda Ca, Mg ve B seviye ortalamaları anlamlı olarak daha düşük miktarda (**p=0.043**, **p=0.016** ve **p=0.033**) bulundu. Ekstrakapsüler yayılım ve eser element düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde düşük Zn miktarı ile ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.016**). Hastaların total gleason skorları ile eser element miktarları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde B ile negatif, Se derişimleriyle ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (**p=0.003** ve **p=0.002**) saptandı. Preoperatif PSA düzeyleri ile eser element düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen Fe, Mg, Cu, Se ile preoperatif PSA değerleri arasında pozitif, Cd ve B ile ise negatif korelasyon saptandı. PSA nüksü ile eser element derişimleri arasında bağımsız prognostik ilişki saptanmadı. Eser elementlerin kanser gelişimine nasıl yol açtığı veya olası koruyucu etkilerinin daha iyi anlaşılmasına moleküler düzeyde yapılacak araştırmalar ışık tutacaktır.

## VIII. ABSTRACT

### **The Importance of Trace Elements Concentrations in Prostate Cancer Tissue: Relationship of Histopathological Stage, PSA, Clinical Survey**

The purpose of this study is to investigate a possible role of tissue trace element levels in development of prostate cancer and the relationship between histopathologic stage, preoperative PSA levels and biochemical PSA recurrences. The pathology specimens of the patients who were diagnosed histopathologically "Prostate Adenocarcinoma" and Benign Prostate Hyperplasia were analysed at ICP-OES and ICP-MS devices. Trace element concentrations were determined and the relationship of these concentrations with PSA, histopathologic phase and clinical course. When the relationship of trace elements with PSA, histopathologic phase and clinical course is assessed Cd, Ni and Ca average concentrations were determined lower and in order as 55.64 µg/kg (SH:35.12, **p=0.033**), 784.02 µg/kg (SH:828.24, **p<0.001**), 656.94 mg/kg (SH:852.39, **p<0.001**), Fe average concentration was determined higher as 56.52 mg/kg (SH:33.10, **p=0.039**). When the relationship between trace element amount and histopathologically neurovascular invasion existence is analysed, at the patients with neurovascular invasion Ca, Mg and B averages were significantly detected lower (**p=0.043**, **p=0.016** ve **p=0.033**). When the relationship between extracapsular invasion and trace element levels is analysed, a significant relationship between Zn and extracapsular invasion (**p=0.016**). When the relationship between total gleason scores of the patients and trace element amounts is evaluated negative correlation was detected with B and statistically significant positive correlation with Se concentration was detected (**p=0.003**, **p=0.002**). When preoperative PSA levels and trace element levels are compared, although no statistically significant relationship was detected, positive correlation between Fe, Mg, Cu, Se and preoperative PSA levels and negative correlation between Cd and B was detected. No independent prognostic relationship was detected between PSA relapse and trace element concentrations.

## IX. REFERANSLAR

1. Pollen JJ, Dreilinger A.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*,1984; 23:303
2. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*, 1970; 22: 573
3. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.*, 1979; 17: 159
4. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*,1980; 40 2428
5. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*,1994; 152 1358
6. Pruthi RS.The dynamics of PSA in benign and malignant diseases of the prostate.*BJU Int.*2000;86;652-8.
7. Williams PB,Eastham JA,Culkin DJ,et al.Influence of hepatic fuction of serum levels of prostate specific antigen.*J Urol.*1997;158(5):1867-9
8. Clements J Mukhtar A. Glandular kallikreins and PSA are expressed in the human endometrium.*J Clin Endocr Metab.*1994;78:1536-9
9. Yu H, Diamandis EP,Sutherland DJ.Immunoreactive PSA levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age.*Clin Biochem.*1994;27(2):75-9
10. Levesque M,Hu H,D'Costa M,et al.PSA expression by various tumors.*J Clin Lab Anal.*1995;9(2):123-8
11. Pound CR,Partin AW,Epstein JI, et al.PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy:patterns of recurrence and cancer control.*Urol Clin North Am.*1997;24;395-406
12. von Eschenbach A,Ho R,Murphy GP,et al.American cancer society guidelines for early detection of prostate cancer update.*Cancer* 1997;80;1805-7

13. Catalona WJ,Smith DS,Ornstein DK.Prostate cancer detection in men with serum PSA concntrations of 2.6 to 4ng/ml and benign prostate examination.Enhancement of specificity with free PSA measuraments.JAMA 1997;277:1452-5
14. Stenman UH,Alfthan H.Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum.J urol.Abstact 1547,1996;155(2):698.
15. Tchetgen MB ,Song JT,Strawderman M,et al.Ejaculation increases the serum PSA concentration.Urology 1996;47(4):511-6
16. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol., 1995; 154: 407.
17. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol.,1997; 157: 1301.
18. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al.: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. Urology, 1997; 47:511-6.
19. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. Urology, 1997; 50: 239-43.
20. Dalton DL.: Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology, 1989; 33: 465.
21. Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.: RE: nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and ekstracorporeal cardiopulmonary by-pass. J Urol.,1995; 155: 295.
22. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. J Urol., 1992; 148:83-6.

23. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int.*,1994; 53: 186-90.
24. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993; 42:276-82.
25. Leibovici D,Zisman A,Chen-Levyi Z, et al.Elevated prostate spesific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin.*J Urol.*2000;164(5):1546-9
26. Tchetgen MB,Oesterling JEThe effect of prostatitis,urinary retention,ejeculation,and ambulation on the serum prostate-spesific antigen concentration.*Urol Clin North Am.*1997;24(2):283-291
27. Tchetgen MB,Song JT,Strawderman M,et al.Ejaculation increases the serum prostate-spesific antigen concentration.*Urology* 1996;47(4):511-6
28. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
29. Estein JI.The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK,Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
30. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA *Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
31. American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005
32. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C.İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları(1995-1996).*üroonkoloji bülteni* 2004;1:2-9

33. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(12) 1017- 1024.
34. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed.*, Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
35. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
36. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition*, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058
37. Lichhtenstein 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.
38. Rodriguez C, Calle EE, Miracle McMahon HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997; 8:653-657
39. Hickey K, Do KA, Gren A. Smoking and prostate cancer epidemiol *Rev.* 2001; 23:115-125
40. Yang J, Wu HF, Zhang W, et al. Polymorphism of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. *Front Biosci.* 2006; 11: 2052-2060
41. Lockett KL, Hall MC, Clark PE, et al. DNA damage levels in prostate cancer cases and controls. *Carcinogenesis* 2007; 27 (6); 1187-1193
42. Enokida H, Shiina H, Urakami S, et al. Smoking influence aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma. *Cancer* 2006; 106(1):79-86



43. 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
44. Charles LE, Loomis D, Shy CM, et al. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 2003;157:683-91
45. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):72-81
46. 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
47. Zhang J and Kesteloot H. Milk consumption in relation to incidence of prostate, breast, colon and rectal cancers. 2005;53(1):65-72
48. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy product calcium, and vitamin D and the risk of prostate cancer. *Epidemiol. Rev.* 2001;23(1):87-92
49. Pasquali D, Thaller C, Eichele G. Abnormal level of retinoic acid in prostate cancer tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2186-2191
50. McLaughlin PJ and Weihrauch JL. Vitamin E content of foods. *J Am Diet Assoc.* 1979;75:647-665
51. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. Gamma-tocopherol the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 1999;343-355
52. Traber MG and Arai H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. *Annu Rev Nutr.* 1999;343-355
53. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2001
54. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2000;42:73-78
55. Madaan S, Abel PD, Chaudhary KS, et al. Cytoplasmic induction and over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate cancer: implications for prevention and treatment. *BJU Int* 2000;86:736-741

56. Viljoen TC, van Aswegen CH du Plessis DJ. Influence salicylic acid and metabolites on DU-145 prostatic cancer cell proliferation. *Oncology* 1995;52:465-469
57. Thun MJ, Henley SJ; Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:252-266
58. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2003;191:124-135
59. Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. *BJU International* 1999; 83: 910-917.
60. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2002; 9(2): 115-128
61. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122- 1126.
62. Bostwick DG, Amin MB. Prostate and seminal vesicles. In: Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's Pathology, Volume 2*. 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 1996; 2197- 2230.
63. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol.*, 1998; part 2, 159. 34, abstract 895
64. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4*. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3025-3037.
65. Çal Ç, Cüreklibatür İ, Birinci tedavi sonrası artan PSA: Nüks yerinin belirlenmesi ve tedavi. *Üroonkoloji bülteni* 2:2-10, 2003.

66. Neulander EZ, Solovay MS: Failure after radical prostatectomy: *Urology*:61,287-292,1997.
67. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152:1837-1842,1994.
68. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Nort Am* 20:713-725,1993.
69. Amling CL, Bergstrahl EJ et al: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. *J Urol* 165:1146-1151,2001.
70. Lange PH, Ercole CJ et al: The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*.141(4):873-879,1989.
71. Trace elemental analysis of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the prostate gland using the particle-induced X-ray emission technique; *European Journal of Cancer Prevention* 2007, 16:108–115
72. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74–108
73. Abdulla M, Parr RM, Iyengar GV (1993) Trace element requirements, intake and recommendations. In: Prasad AS (eds) *Essential and toxic trace elements in human health and disease: an update*. Wiley-Liss, New York, pp 311–328
74. Hunter D, Morris JS, Chute CG, et al (1990) Predictors of selenium concentration in human toenails. *Am J Epidemiol* 132(1):114–122
75. Burguera JL, Burguera M, Gallignani M, Alarcon OM, Burguera JA (1990) Blood serum selenium in the province of Merida, Venezuela, related to sex, cancer incidence, and soil selenium content. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 4:73–77
76. Meyer F, Verreault R (1987) Erythrocyte selenium and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 125:917–919

77. Garland M, Morris JS, Rosner B, et al (1993) Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:493–497
78. Swanson CA, Longnecker MP, Veillon C, et al (1990) Selenium intake, age, gender, and smoking in relation to indices of selenium status of adults residing in seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 52:858–862
79. Longnecker MP, Stram DO, Taylor PA, et al (1996) Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate measure of selenium intake. *Epidemiol* 7:384–390
80. King JC (1990) Assessment of zinc status. *J Nutr* 120:1474–1479
81. Wood RJ (2000) Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 130:1350S–1354S
82. Eser analiz. E. Henden, İ Gökçel, N. Ertaş. 2001,1-13
83. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (2002) Report on Carcinogens, 10th edn. 2002 December
84. McMurray CT, Tainer JA (2003) Cancer, cadmium and genome integrity. *Nature Genetics* 34:239–241
85. Waalkes MP (2000) Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Chem* 79:241- 244
86. Shimada H, Shiao YH, Shibata M, Waalkes MP (1998) Cadmium suppresses apoptosis induced by chromium. *J Toxicol Environ Health* 54:159–168
87. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW (1991) Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case–control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 2:85–94
88. Sorahan T, Watherhouse JAH (1983) Mortality study of nickel–cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 40:293–300
89. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR (1988) Mortality of cadmium-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 14:220–223

90. Platz EA, Helzlsouer KJ, Hoffman SC, Morris JS, Basket CK, Comstock GW (2002) Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate* 52:288–296
91. Armstrong BG, Kazantzis G (1985) Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case–control study. *Br J Ind Med* 42:540–545
92. Miki H, Kasprzak KS, Kenney S, Heine UI (1987) Inhibition of intercellular communication by nickel (II): antagonistic effect of magnesium. *Carcinogenesis* 8:1757–1760
93. DiPaolo JA, Casto BC (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res* 39:1008–1013
94. Biedermann KA, Landolph JT (1987) Induction of anchorage independence in human diploid foreskin fibroblasts by carcinogenic metal salts. *Cancer Res* 47:3815–3823
95. Patierno SR, Dirscherl L, Xu J (1993) Transformation of rat tracheal epithelial cells to immortal growth variants by particulate and soluble nickel compounds. *Mutat Res* 300:179–193
96. Costa M (1996) Mechanisms of nickel genotoxicity and carcinogenicity. In: Chang LW (eds) *Toxicology of metals*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 245–251
97. Sen P, Conway K, Costa M (1987) Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. *Cancer Res* 47:2142–2147
98. Kasprzak KS (1991) The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 4:604–615
99. Hartwig A, Mullenders LHF, Schlepegrell R, Kasten U, Beyersmann D (1994) Nickel (II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. *Cancer Res* 54:4045–4051

100. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, et al (1995) Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 15:2547–2557
101. Goldhaber SB (2003) Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 38:232–242
102. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, et al (2001) Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol* 166: 2034–2038
103. Cancer Causes Control (2007) 18:7–27 Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, et al (2000) Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:2018–2023
104. Nomura AMY, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF Jr (2000) Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 9:883–887
105. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al (1998) Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *JNCI* 90:1219-1224
106. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, et al (2004) A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 96:696–703
107. Van den Brandt PA, Zeegers MPA, Bode P, Goldbohm RA (2003) Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:866–871
108. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 81:730–734
109. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M (1961) Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism, and geophagia. *Am J Med* 31:532-546

110. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR (1963) Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism and dwarfism. *J Lab Clin Med* 61:537–549
111. Prasad AS (1998) Zinc in human health: an update. *J Trace Elem Exp Med* 11:63–78
112. O'Connor JM (2001) Trace elements and DNA damage. *Biochem Soc Trans* 29:354–357
113. Leccia MT, Richard MJ, Favier A, Beani JC (1999) Zinc protects against ultraviolet A1-induced DNA damage and apoptosis in cultured human fibroblasts. *Biol Trace Elem. Res* 69:177–190
114. Costello LC, Franklin RB, TanM, Bagasra O(2005) Zinc and prostate cancer: a critical scientific, medical, and public interest issue (United States). *Cancer Causes Control* 16:901–915
115. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case–control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999–1012
116. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL (2003) Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1004–1007
117. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE (1999) Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:887–892
118. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation:Wade T. Barranco, Curtis D. Eckhert\*Received 17 December 2003; received in revised form 1 June 2004; accepted 2 June 2004
119. Theophanides, T.; Anastassopoulou, J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev. Oncol./Hematol.* 2002, 42, 57-64
120. Ames, B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat. Res.* 2001, 475, 7-20.
121. Comparison of Trace Metal Concentrations in Malign and Benign Human Prostate: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 48, No. 2 631

122. Effects of Metal Ions, Catechins, and Their Interactions on Prostate Cancer: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47:711–719 (2007)

123. Calcium intake and vitamin D metabolism and action, in healthy conditions and in prostate cancer. *Br J Nutr.* 2007 Apr; (97)4:611-6).

124. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from prostate cancer. *J Toxicol Environ Health A.* 200 May 12;(60)1:17-26)

125. Eser analiz. E. Henden, İ Gökçel, N. Ertaş. 2001, syf 133-141

126. Proceedings of the world congress of engineering 2010 vol:3, june 30, july 2, 2010 london UK—the determination of the boron amounts of teas that are sold in turkey by using the ICP-OES technique, E.Moroydor derun, A.S.Kipcak, O.Dere Özdemir)

127. Boron analyses sarah hill and neil I.ward, university of surrey ,2009

128. Introduction the environmental analyses, syf 124, roger N. Reeve 2002, wiley basımevi

129. Mass spectroscopy, edmond de hoffmann and Vincent stroobant, wiley basımevi, 2007, syf 2.

130. Mass Spectrometry principles and applications, edmond de hoffmann and Vincent stroobant, wiley basımevi,2007,syf 71.

131. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Prevalance, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol.* 2006;175:1332-1336.

132. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, et al. Family history and risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol.* 1995;154:404-406.

133. Ray ME, Dunn RL, Cooney KA and Sandler HM. Family history of prostate cancer and relapse after definitive external beam radiation threrapy. *Int J Oncol Biol Phys.* 2003;57:371-376.

134. Soh S, Kattan MW, Berkma S, et al. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol.*1997;157:2211-2218.



135. Wieder JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens J Urol., 254:1818-1824, 1995.

136. Abbas F, Scardino PT: Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin N Am, 23:587-604, 1996.

137. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, et al. :Pathologic classification of prostate carcinoma: The impact of margin status. Cancer 82: 902-908, 1998.

138. Bloom KD, Richie JP, Schultz D, et al. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. Urology 2004;63 (2) :333-6.

139. European Association of Urology (EAU) Guidelines 2010, Treatment Of Biochemical Failure After Treatment With Curative Intent : 121,122.