
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

# PROSTAT KANSERLİ BİREYLERDE TÜMÖR BASKILAYICI (GSTP1, PTEN VE NKX3.1) GENLERİN EKSPRESYONU İLE BESLENME VE YAŞAM TARZI BELİRLEYİCİLERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tevfik KOÇAK**

**DOKTORA TEZİ**
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİMDALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MART 2023**

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tevfik KOÇAK

28/03/2023

# PROSTAT KANSERLİ BİREYLERDE TÜMÖR BASKILAYICI (GSTP1, PTEN VE NKX3.1) GENLERİN EKSPRESYONU İLE BESLENME VE YAŞAM TARZI BELİRLEYİCİLERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Tevfik KOÇAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mart 2023

## ÖZET

Bu çalışma prostat kanseri (PCa) hastalarında beslenme ilişkili epigenetik faktörler ve yaşam biçimi değişikliklerinin tümör baskılayıcı genlerin (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) ekspresyonuna etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanıp yürütülmüştür. Çalışmaya, 40 yaş üzeri patoloji sonucuna göre 41 prostat kanseri (malign prostat) olan ve 42 prostat kanseri olmayan (benign prostat) toplam 83 erkek birey dahil edilmiştir. Bireylere yüz yüze görüşme yöntemi ile tanımlayıcı bilgiler, fiziksel aktive düzeyleri, antropometrik ölçümleri, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı belirleyicilerinin sorgulandığı anket formu uygulanmıştır. Ayrıca bireylerin üç günlük besin tüketim kayıtları ve özelleştirilmiş (210 madde) besin tüketim sıklığı sorgulanmıştır. Benign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri malign prostat grubuna göre daha yüksek olup, bunlardan GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir ($p \leq 0,001$). Her iki grubu oluşturan bireylerde ise PTEN gen ekspresyonu, GSTP1 gen ekspresyonu ile pozitif yönde önemli bir ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Bireylerin bel çevresi, Bel/Boy Oranı oranı ve BKİ sınıflamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Malign prostat grubun sirkadiyen ritim yaşam tarzı değişkenin optimizasyonu ile PTEN gen ekspresyonu arasında pozitif yönlü önemli ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). Benign prostat grubun ise stres düzeyi ve sirkadiyen ritim yaşam tarzı değişkenlerinin optimizasyonu ile NKX3.1 gen ekspresyonu arasında pozitif ilişki bulunmuşken, uyku kalitesi ile GSTP1 gen ekspresyonu arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Malign (%85,4) ve benign (%83,3) grup bireylerin çoğunluğunun Akdeniz diyet uyumunun düşük olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Malign prostat grubu bireylerin bitkisel protein, toplam posa ve $B_{12}$ vitamini alımı benign prostat grubundaki bireylerden daha düşükken, hayvansal protein, rafine tahıllar ve ekmek, yumurta, şeker ve şeker eklenmiş içeceklerinin tüketim miktarının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bununla birlikte diyetle ile makro ve mikro besin ögeleri alımları ile her iki grupta GSTP1ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak, GSTP1, PTEN ve NKX3.1 koruyucu genlerin ekspresyon düzeylerinin değişimi beslenme ve yaşam tarzı belirleyicileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diyetin bitkisel protein, posa, $B_{12}$ vitamini gibi besin ögelerinin ve besin gruplarından özellikle meyve ve sebzelerin tüketiminin PCa kanserine karşı koyucu etki gösterdiği değerlendirilmiştir. Prostat kanserinin önlenmesi ve tedavisi için beslenme ve yaşam tarzı bileşenleri önem arz etmektedir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Prostat Kanseri, Gen Ekspresyonu, Beslenme, Yaşam tarzı
Sayfa Adedi : 272
Danışman : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

# EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN EXPRESSION OF TUMOR SUPPRESSOR (GSTP1, PTEN AND NKX3.1) GENES AND NUTRITION AND LIFESTYLE DETERMINANTS IN INDIVIDUALS WITH PROSTATE CANCER.

(Ph D. Thesis)

Tevfik KOÇAK

GAZİ UNIVERSITY

GADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

March 2023

## ABSTRACT

This study was planned and conducted out to assess the effects of dietary-related epigenetic mechanisms and lifestyle modifications on the expression of tumor suppressor genes (GSTP1, PTEN, and NKX3.1) in prostate cancer patients. The study included 83 males over the age of 40, 41 of whom had prostate cancer (malign prostate) and 42 of whom did not (benign prostate), per the findings of the pathology. In order to collect data for the study, a questionnaire form was used to conduct in-person interviews with participants and ask them about descriptive information, physical activity levels, anthropometric measurements, dietary habits, and lifestyle determinants. Also included were the subjects' three-day food consumption records and a specially created Food Frequency Questionnaire (210 items). GSTP1, PTEN and NKX3.1 gene expression levels were higher in the benign prostate group than in the malign prostate group, and GSTP1 and NKX3.1 gene expression levels were statistically significantly higher ($p \leq 0.001$). PTEN gene expression and GSTP1 gene expression were significantly positively correlated in people belonging to both groups ($p<0,05$). In terms of anthropometric measurement classifications (waist circumference, waist/height ratio, and BMI) of individuals forming the malign and benign groups, there was a statistically significant difference between the groups ($p<0,05$). The malign prostate group's ptimization of the circadian rhythm lifestyle variable and PTEN gene expression were found to be positively and significantly correlated ($p<0.05$). Optimization of stress levels, circadian rhythm lifestyle factors, and NKX3.1 gene expression were all found to be positively correlated in the benign prostate group, whereas sleep quality and GSTP1 gene expression were found to be significantly negatively correlated ($p<0,05$). The majority of people in both the malign (85.4%) and benign (83.3%) groups were found to have a poor adherence to the Mediterranean diet ($p>0,05$). While the individuals in the malign prostate group consumed less total fiber, vitamin $B_{12}$, and vegetable protein than those in the benign prostate group, they consumed statistically significantly more animal protein, refined gains and bread, eggs, sugar, and energy drinks ($p<0,05$). At the same time, a significant association between dietary intake of macro and micronutrients and GSTP1 and NKX3.1 gene expression levels of volunteers in the malign and benign prostate group was discovered ($p<0,05$). In conclusion, the levels of expression of the protective genes GSTP1, PTEN, and NKX3.1 were found to be correlated with dietary and lifestyle factors. The consumption of nutrients like vegetable protein, fiber, and vitamin $B_{12}$ in the diet, especially the consumption of fruits and vegetables from food groups, has been found to have a protective effect against PCa cancer. Prostate cancer may be prevented and treated with the right diet and lifestyle.

Science Code : 1007
Keywords : Prostate Cancer, GSTP1, PTEN and NKX3.1, Nutrition
Page Number : 272
Supervisor : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

# TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince engin bilgilerini, yardımını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'e

Veri toplama süresince ve hasta takipleri boyunca yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Süleyman YEŞİL'e

Süv'e,

Çalışma verilerinin istatiksel analizlerinde desteklerini esirgemeyen Dr. Feray GENCER BİNGÖL ve Dr. Emine KOÇYİĞİT'e

Değerli fikir ve manevi destekleriyle her zaman yanımda hissettiğim mesai arkadaşlarıma can-ı gönülden sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından TDK-2022-7566 Proje kodu ile desteklenmiştir. Doktora tezim kapsamında maddi desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimine teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... iv

ABSTRACT ..... v

TEŞEKKÜR ..... vi

İÇİNDEKİLER ..... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ..... xii

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... xv

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xvi

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 5

2.1. Prostatın Yapı, Fonksiyonları ..... 5

2.2. Prostatın Patolojileri ..... 6

2.2.1. Konjenital malformasyonlar ..... 6

2.2.2. Prostat kanserinin öncül lezyonları ..... 8

2.2.3. Benign prostat hiperplazisi ..... 10

2.2.4. Prostat kanseri ..... 11

2.3. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi ..... 14

2.4. Prostat Kanseri Riskinin Değerlendirilmesi ..... 14

2.5. Prostat Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri ..... 20

2.5.1. Yaşın prostat kanseri ile ilişkisi ..... 21

2.5.2. Prostat kanserinin demografik risk faktörleri ..... 21

2.5.3. Mesleki maruziyetlerin prostat kanseri ile ilişkisi ..... 22

2.5.4. Sigara ve alkol kullanımının prostat kanseri ile ilişkisi ..... 23

2.5.5. Obezite ve diyabetin prostat kanseri ile ilişkisi ..... 24

2.5.6. Prostat kanseri tedavisinde vücut bileşimi ve egzersizin önemi ..... 25

**Sayfa**

2.5.7. Prostat kanseri oluşumunda enfeksiyon ve inflamasyonun önemi ..... 26
2.5.8. Prostat kanseri oluşumunda ailesel risk faktörleri ..... 27
2.6. Prostat Kanseri ve Genetik İlişkisi ..... 28
2.6.1. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları ..... 29
2.6.2. Gen ekspresyonu ..... 32
2.6.3. Kalıtsal prostat kanseri genleri ..... 33
2.6.4. Sporadik prostat kanseri genleri ..... 33
2.6.5. GSTP1 gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi ..... 34
2.6.6. PTEN gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi ..... 39
2.6.7. NKX3.1 gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi ..... 41
2.6.8. Oksidatif stresin DNA hasarına etkisi ve prostat kanser ilişkisi ..... 43
2.7. Prostat Kanserinin Diyet ve Beslenme ile İlişkisi ..... 44
2.7.1. Prostat kanserinde diyetin epigenetik mekanizmaları ..... 45
2.7.2. Enerji dengesi ve vücut ağırlığı yönetiminin prostat kanserindeki rolü ... 46
2.7.3. Karbonhidratların prostat kanserindeki rolü ..... 47
2.7.4. Proteinlerin prostat kanserindeki rolü ..... 48
2.7.5. Yağların prostat kanserindeki rolü ..... 49
2.7.6. Mikro besin ögelerinin prostat kanserindeki rolü ..... 50
2.7.7. Meyve, sebze ve posa tüketiminin prostat kanserindeki rolü ..... 52
2.7.8. Biyoaktif bileşiklerin tüketiminin prostat kanserindeki rolü ..... 53
2.8. Uyku ve Fiziksel Aktivitenin Prostat Kanserindeki Rolü ..... 55
2.9. Stresin Prostat Kanserindeki Rolü ..... 55
2.10. Sirkadiyen Ritimin Prostat Kanserindeki Rolü ..... 56
2.11. Diyet Modellerinin Prostat Kanserindeki Önemi ..... 57
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 63
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi ..... 63

**Sayfa**

3.2. Verilerin Toplanması ..... 64

3.3. Bireylerin Biyopsi Örneklerinin Alınması ..... 64

3.4. Uygulanan Anket Formunun İçeriği ..... 65

3.4.1. Bireylerin genel bilgileri ..... 65

3.4.2. Bireylerin sağlık bilgileri ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi ..... 65

3.4.3. Besin tüketim durumunun saptanması ..... 66

3.4.4. Bireylerin dinlenme metabolizma hızı ölçümü fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesi ..... 66

3.4.5. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği ..... 67

3.4.6. Bireylerin stres durumunun saptanması ..... 68

3.4.7. Sabahçıl akşamcıl testi ile ritim özelliklerinin değerlendirilmesi ..... 68

3.4.8. PITSBURG uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ..... 69

3.4.9. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi ..... 69

3.4.10. Biyokimyasal parametreler ..... 71

3.4.11. Bireylerin prostat dokularının mRNA gen ekspresyon analizlerinin yapılması ..... 73

3.5. Verilerin İstatistisksel Analizi ..... 78

4. BULGULAR ..... 81

4.1. Bireylerin Sosyo-Demogafik Özellikleri ..... 81

4.2. Malign Bireylerin Hastalık Durumu ile İlgili Bilgileri ..... 82

4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ..... 83

4.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizleri ..... 84

4.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumları ..... 87

4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Gen Ekspresyonları ..... 89

4.7. Bireylerin Gen Ekspresyon Düzeylerine Göre Dağılımları ..... 91

4.8. Stres, Sirkadiyen Ritim, Uyku ve Akdeniz Diyet Uyum Durumları ..... 96

**Sayfa**

4.9. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi ..... 98

4.9.1. Bireylerin diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdeleri..... 98

4.9.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları..... 103

4.10. Kullanılan Parametrelerin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi..... 110

4.10.1. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile antropometrik ölçümLer arasındaki ilişki ..... 110

5. TARTIŞMA ..... 141

5.1. Bireylerin Sosyo-Demogafik Özellikleri ile Sağlık Bilgilerinin Değerlendirilmesi..... 141

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi ..... 143

5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Bazı Vücut Bileşimi Analizlerinin Değerlendirilmesi..... 145

5.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumlarının ve Dinlenme Metabolizma Hızlarının Değerlendirilmesi..... 146

5.5. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ..... 148

5.6. Bireylerin Gen Ekspresyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi ..... 151

5.7. Bireylerin Stres, Sirkadiyen Ritim, Uyku Kalitesi ve Akdeniz Diyetine Uyum Durumlarının Değerlendirilmesi ..... 154

5.8. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi ..... 158

5.9. Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN VE NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi..... 173

5.9.1. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki..... 173

5.9.2. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile yaşam tarzı değişkenleri arasındaki ilişki..... 174

5.9.3. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki..... 177

**Sayfa**

5.9.4. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri, tümör göstergeleri ve yaşam tarzı değişkenleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ve besin tüketim sıklığı ile belirlenen besin alımları arasındaki ilişki ..... 181

6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 189

KAYNAKLAR ..... 195

EKLER ..... 243

EK-1. Etik Kurul Onay İzni ..... 244

EK-2. Gönüllü Onam Formu ..... 247

EK-3. Anket Formu ..... 257

EK-4. Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri ..... 269

ÖZGEÇMİŞ ..... 270

# ÇİZELGELERİN LİSTESİ

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 2.1. Yaşa göre PSA değerleri ..... 16

Çizelge 2.2. PIRADS skorlarına göre klinik olarak anlamlı PCa oranı ..... 17

Çizelge 2.3. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) 2017 TNM sınıflaması..... 18

Çizelge 2.4. Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri ..... 20

Çizelge 2.5. D'Amico risk sınıflaması ..... 20

Çizelge 2.6. Farklı türdeki besinlerin enerji yoğunlukları..... 47

Çizelge 2.7. Popüler diyet modellerinin özellikleri ve beslenme durumuna etkisi..... 60

Çizelge 3.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün öngördüğü BKİ sınıflandırılması..... 70

Çizelge 3.2. Yetişkin erkeklerde Vücut yağ Oranı ı sınıflandırılması ..... 71

Çizelge 3.3. Primer dizileri..... 75

Çizelge 3.4. Reverse transkriptaz (cDNA) komponentleri..... 75

Çizelge 3.5. Soğuk blok üzerinde bileşenler aşağıdaki tabloya göre hazırlanmıştır..... 76

Çizelge 3.6. Termocycler protokolü..... 76

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı..... 82

Çizelge 4.2. Malign bireylerin hastalık dağılımı..... 83

Çizelge 4.3. Bireylerin sigara ve alkol alım durumları ile beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları ..... 84

Çizelge 4.4. Bireylerin göre bazı antropometrik ölçümleri, BKİ ve vücut bileşimleri değerleri..... 86

Çizelge 4.5. Bireylerin BKİ ($kg/m^2$), bel çevresi, Bel/Boy Oranı ve vücut yağ oranı sınıflamalarına göre dağılımları ..... 86

Çizelge 4.6. Bireylerin toplam enerji harcaması bileşenlerinin gruplara göre ortalama ($x$), standart sapma ($\pm SS$), Ortanca (IQR) değerler..... 88

Çizelge 4.7. Bireylerin toplam enerji harcaması ..... 89

Çizelge 4.8. Bireylerin biyokimyasal parametrelerinin ortalama ($x$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri ..... 90

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 4.9. Bireylerin gen ekspresyon düzeylerine göre dağılımları ..... 92

Çizelge 4.10. Bireylerin gen ekspresyon değişimlerine göre dağılımları..... 95

Çizelge 4.11. Bireylerin stres durumlarının sınıflandırılması ve stres puan ortalamaları..... 96

Çizelge 4.12. Bireylerin sirkadiyen ritim puan ortalamaları ile sirkadiyen durumlarının sınıflandırılması..... 97

Çizelge 4.13. Bireylerin uyku kalitesi ve Akdeniz diyet uyum durumlarının sınıflandırılması..... 98

Çizelge 4.14. Bireylerin diyetle günlük enerji ve makro ve mikro besin ögesi alım miktarları ..... 99

Çizelge 4.15. Bireylerin besin tüketim kaydından hesaplanan besin grupları tüketim miktarlarının ($x$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri..... 101

Çizelge 4.16. Bireylerin diyet toplam antioksidan kapasitelerinin dağılımları ..... 102

Çizelge 4.17. Bireylerin gen ekspresyon düzeylerine göre diyet toplam antioksidan kapasiteleri dağılımları ..... 103

Çizelge 4.18. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları ..... 105

Çizelge 4.19. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonunun antropometrik ölçümleri ile ilişkisi ..... 110

Çizelge 4.20. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi ..... 112

Çizelge 4.21. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının yaşam tarzı değişkenleri ile ilişkisi..... 113

Çizelge 4.22. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin yaşam tarzı değişkenleri ile ilişkisi ..... 115

Çizelge 4.23. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları ile gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasındaki ilişki..... 117

Çizelge 4.24. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler ile ilişkisi ..... 119

Çizelge 4.25. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki..... 121

Çizelge 4.26. Bireylerin tümör göstergelerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki..... 123

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 4.27. Bireylerin yaşam tarzı değişkenlerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki ..... 127

Çizelge 4.28. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi ..... 134

# ŞEKİLLERİN LİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 2.1. Prostat'ın sagital görünümü ..... 5

Şekil 2.2. Gleason skoru histolojik kompozisyonu ..... 19

Şekil 2.3. Gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi ..... 30

Şekil 2.4. Glutatyon S-transferaz P 1'in yapısı ..... 36

Şekil 2.5. Hücre sinyalleşmesinde GSTP1'in çok yönlü etkileri ..... 37

Şekil 2.6. Prostat hücrelerinde GSTP1'in koruyucu aktivitesinin kaybı ve karsinojenlerin aracılık ettiği genomik hasara karşı artan hassasiyet ..... 38

Şekil 2.7. PTEN hücresel foksiyonları ..... 40

Şekil 2.8. NKX3.1'in yapısı ve işlevleri ..... 42

Şekil 3.1. Ekstraksiyon işlemLeri faz ayrımı ..... 74

Şekil 3.2. mRNA zincirinin uzatılması ..... 76

Şekil 3.3. Gen ekspresyon düzeyinin belirlenmesi ..... 77

Şekil 4.1. Malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ..... 93

# SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| **Simgeler** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| % | Yüzde |
| **x̃** | Ortalama |
| **Cm** | Santimetre |
| **dk** | Dakika |
| **dL** | Desilitre |
| **g** | Gram |
| **kg** | Kilogam |
| **kkal** | Kilokalori |
| **$m^2$** | Metrekare |
| **mcg/ µg** | Mikrogram/Miligram |
| **mL** | Mililitre |
| **mmol** | Milimol |
| **n** | Katılımcı birey sayısı |
| **p** | Anlamlılık / Önemlilik düzeyi |
| **r** | Korelasyon katsayısı |
| **S** | Sayı |
| **SS** | Standart sapma |

| **Kısaltmalar** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **AAH** | Atipik Adenomatöz Hiperplazi |
| **AD** | Akdeniz Diyeti |
| **ADT** | Anti Androjen Tedavi |
| **ADUS** | Akdeniz Diyet Uyum Skoru |
| **AHA** | Amerikan Kalp Birliği |
| **ALT** | Alanin Aminotransferaz |
| **APG** | Açlık Plazma Glukozu |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **AR** | Androjen Reseptör |
| **ASAP** | Atipik Küçük Asiner Proliferasyonlar |
| **AST** | Aspartat Aminotransferaz |
| **BEBİS** | Beslenme Bilgi Sistemleri |
| **BİA** | Biyoelektrik İmpedans Analizi |
| **BKİ** | Beden Kütle İndeksi |
| **BMAL1** | Brain and Muscle ARNT-Like 1 |
| **BRCA1-2** | Breast Cancer Gene 1-2 |
| **BUN** | Kan Üre Nitrojen |
| **CLOCK** | Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (Sirkadiyen Lokomotor Çıkış Döngüleri Kaput) |
| **CRPCa** | Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri |
| **ÇDYA** | Çoklu Doymamış Yağ Asidi |
| **DEY** | Diyet Enerji Yoğunluğu |
| **DHA** | Dokosaheksaenoik Asit |
| **DHT** | Dihidrotestosteron |
| **DMH** | Dinlenme Metabolizma Hızı |
| **DNA** | Deoksiribo nükleik asit |
| **DNMT** | DNA Metiltransferazlar |
| **DRI** | Diyetle Referans Alım Düzeyi (Dietary Reference Intakes) |
| **DY** | Doymuş Yağ Alımı |
| **EFSA** | Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority) |
| **ELAC2** | Elac Ribonükleaz Z 2 |
| **EPA** | Eikosapentaenoik Asit |
| **FA** | Fiziksel Aktivite |
| **FAO** | Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization) |
| **GGT** | Gama Glutamiltransferaz |
| **GSH** | Glutatyon |
| **GSTP1** | Glutatyon S-Transferaz P1 |
| **HA** | Heterosiklikamin |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **HAT** | Histon Asetil Transferaz |
| **HDAC** | Histon Deasetilaz |
| **HDL-K** | Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (High-Density Lipoprotein-Kolesterol) |
| **HMT** | Histon Metiltransferaz |
| **HOXB13** | Homeobox ile İlgili Transkripsiyon Faktörü 13 |
| **IGF-1** | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 |
| **IL** | İnterleukin |
| **IQR** | Interquartile Range (Çeyrek değerler aralığı) |
| **KU** | Kurkumin |
| **LIMK2** | LIM Domain Kinaz 2 |
| **MAPK** | Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz |
| **MCP-1** | Monosit Kemotaktik Protein-1 |
| **MDA** | Malondialdehit |
| **MEQ** | The Morningness Eveningness Questionnaire |
| **MPC** | Mitokondriyal Piruvat Taşıyıcı |
| **MR** | Manyetik Rezonans |
| **MSR1** | Macrophage Scavenger Receptor 1 (Makrofaj Çöpçü Reseptörü 1) |
| **MYC** | Proto-Onkogen |
| **NE** | Nöroendokrin |
| **NEPC** | Nöroendokrin Prostat Kanseri |
| **NFκB** | Nükleer Faktör κappa B |
| **NKX3.1** | NK3 Homeobox 1 |
| **OSİ** | Oksidan skor indeksi |
| **PAH** | Polisiklik Aromatik Hidrokarbon |
| **PAL** | Fiziksel Aktivite Düzeyi (Physical Activity Level) |
| **PAR** | Fiziksel Aktivitelerin Türlerine göre Enerji Maliyetleri (Physical Activity Ratio) |
| **PCa** | Prostat kanseri |
| **PI3K** | Phosphatidylinositol-3-Kinase (Fosfatidilinositol-3-Kinaz) |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **PIA** | Proliferatif İnflamatuar Atrofi |
| **PIN** | Prostatik İntraepitelyal Neoplazi |
| **PI-RADS** | Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi |
| **PRM** | Parmakla Rektal Muayene |
| **PSA** | Prostat Spesifik Antijen |
| **PTEN** | Phosphatase and Tensin Homolog (Fosfataz ve Tensin Homologu) |
| **PUKİ** | Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi) |
| **RNASEL** | Ribonükleaz L |
| **ROS** | Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species) |
| **SAM** | S-Adenozil Metiyonin |
| **SCN** | Suprakiazmatik çekirdek hücreleri (Suprakiazmatik Nükleus) |
| **T2DM** | Tip 2 Diabetes Mellitus |
| **TAS** | Total Antioksidan Seviye |
| **TBSA** | Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması |
| **TBT** | Tıbbi Beslenme Tedavisi |
| **TDYA** | Tekli Doymamış Yağ Asidi |
| **TNF-α** | Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| **TOS** | Total Oksidan Seviye |
| **TRUS** | Transrektal Ultrasonografi |
| **VDR** | D Vitamini Reseptörü |
| **WHO** | Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) |
| **YDPIN** | Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi |

# 1. GİRİŞ

Kanser dünyadaki ikincil ölüm sebebi olmakla birlikte, küresel kanser yükünün 2020 yılında 19,3 milyon yeni vakaya ve yaklaşık 10,0 milyon ölüme ulaştığı tahmin edilmektedir [1]. Prostat kanseri (PCa), erkekler için dünyada en sık görülen ikinci kanser türü ve dünya çapında beşinci önde gelen ölüm nedenidir [2, 3]. Dünya genelinde PCa tanısı alanların sayısı 2020 yılında yaklaşık 1,4 milyondur [3-5]. Türkiye'de ise prostat kanseri sıklığı erkek bireylerde %8,3 ile en sık görülen 3. kanser türü olmuş ve kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer almıştır [6].

Prostat kanseri, normal prostat epitelinden sekretuvar farklılaşmanın artması, bazal hücre tabaka yapısının bozulması, artan nükleer ve nükleolar anormallikler, artmış proliferasyon ve mikro damar yoğunluğu ve ilerleyen preneoplazi veya displazi sonucu meydana gelmektedir [7]. Epidemiyolojik kanıtlar beslenme ile birlikte çevresel faktörler, yaşam tarzı, genetik kalıtım ve steroid hormonların PCa gelişimine önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur [8, 9]. Çeşitli genetik değişimlerin birikimi sonucu oluşan çok basamaklı farklılaşmalar normal prostat epitel dokusundan, PCa dokusunun oluşumuna kadar olan süreçte rol almaktadır [10]. Bu tür etkenler prostat kanseri öncü lezyonları olan proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) lezyonlarının meydana gelmesine sebep olmaktadır. Çeşitli etkenler ile meydana gelen PIA lezyonları artan onkogen ekspresyonu, kısaltılmış telomere boyutu ve susturulmuş Glutatyon S-Transferaz P1 (GSTP1) gen ekspresyonu sonucu prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) dokunun oluşumuna ve ilerleyen evrelerde PCa kanseri oluşumuna neden olmaktadır [11]. Prostat kanser hücrelerinde kanserojen savunma mekanizması tümör baskılayıcı (GSTP1) ve büyüme faktörü sinyal yollarını düzenleyen (NK3 Homeobox 1 (NKX3.1) ve Phosphatase and tensin homolog (PTEN), p27 ve AR anahtar molekülerin meydana gelmektedir. Normal prostat dokusunda NKX3.1, PTEN ve p27 prostat hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını düzenlemektedir. Yetersiz PTEN, NKX3.1 ve p27 seviyeleri, veya seviyelerinde bir azalma, proliferasyonun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olmakta bu da PCa hücrelerinin artışını indüklemektedir [12].

Beslenme ilişkili epigenetik faktörler; GSTP1, NKX3.1 ve PTEN gen ekspresyon seviyelerine etki etmektedir [13-15]. Ayrıca diyet, mikro ve makro besin ögeleri içeriği ile hem inflamatuvar yanıtlara hem de sağlık göstergelerine olan etkisi ile PCa ile ilişkilendirilmektedir [16]. Artan kanıtlar, diyet örüntüsünde bulunan besin ögelerinin DNA

metilasyonunu modüle ederek PCa kanser oluşumuna etki edebileceğini göstermektedir [17]. Yapılan besin tüketim sıklığı çalışmaları PCa'yı erkek bireylerde artan batı tarzı diyet (yüksek enerjili, doymuş yağ, basit şeker ve hayvansal protein içeren ve taze meyve, sebze ve tam tahıl oranı düşük) tüketimi ve azalan meyve, sebze, tam tahıllar, esansiyel mineral ve fitokimyasalların tüketimi ile ilişkilendirerek, yaşam tarzı ve diyetin PCa'nın insidansı ve ilerlemesi üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır [18, 19]. Yapılan diğer çalışmalar süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri ile yumurta ve yüksek yağlı diyetin sıklıkla tüketimi (>5 porsiyon/hafta) tüketiminin PCa kanser oluşumunu arttırdığını göstermiştir [20, 21]. Bu nedenle özellikle doymuş yağ oranı düşük olan düşük yağlı bir diyet modelinin tümör anjiyogenezini ve PCa oluşumunu azaltarak PCa olan bireylerde faydalı olabileceği vurgulanmaktadır [22]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz diyetinin ana bileşeni zeytinyağı ve fenolik bileşikleri ile çeşitli kanser türlerine karşı koruma sağlayabileceğini ortaya koymaktadır [23-25]. Akdeniz diyetinin prostat kanserine karşı koruyucu etkisi hem içerdiği yüksek posa hem de yüksek antikoksidan bileşikler ile sağlanmaktadır [26]. Yapılan bir çalışmada son 20 yılda hızla artan PCa oranının geleneksel Akdeniz Diyetini (AD) tüketen ülkeler, özellikle Güney Avrupa Ülkelerinde diğer Avrupa bölgelerine kıyasla insidansı ve ölüm oranları düşük olduğunu ve bu durum Akdeniz tarzı beslenme düzenine bağlılık ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir [27].

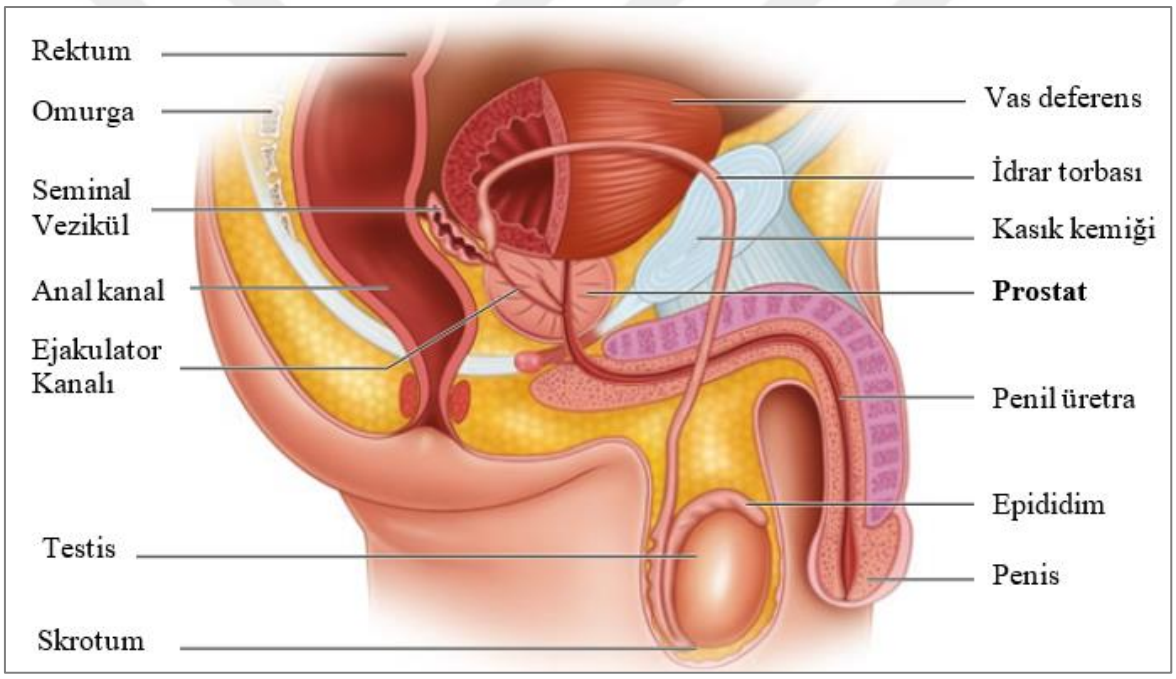
Diyetin prostat kanseri oluşumunda kilit rolünün yanısıra fiziksel aktivite düzeyi, stres ve uyku düzeninin de etkili olduğu bilinmektedir [28]. Stres, oksidatif sistem üzerindeki etkileri yoluyla Deoksiribo nükleik asit (DNA) mutasyonlarına ve prostat kanserine yol açabilmekte veya aşırı stres sonucu sigara ve alkol alışkanlığına eğilim gibi sağlık davranışlarındaki değişiklikler yoluyla daha dolaylı olarak da PCa kanseri oluşumunu etkileyebilmektedir [29]. Egzersiz ise Interleukin-6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) gibi sitokinler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilmekte ve uyku kalitesini iyileştirerek PCa oluşumuna etki edebilmektedir [30]. Metabolizma, besin tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin ögeleri feed back mekanizması ile sirkadiyen ritim etkilemektedir. Sirkadiyen ritimin bozulması birçok metabolik hastalıklara ve kanser türlerine yol açabilmektedir [31]. Ayrıca uyku düzenine bağlı olarak bozulan sirkadiyen ritimin de apoptoz, hücre döngüsü genleri, tümör baskılayıcı genler ve transkripsiyon faktörlerini kodLayan genlerin ekspresyonuna etki ederek yetersiz DNA hasar yanıtı ve malign tümörlerin hızlanmış büyümesine etki ettiği saptanmıştır [32].

Prostat kanserli bireylerde tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu bozulabilmektedir. Diyet örüntüsü ve yaşam tarzı belirleyicileri tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu ile ilişkili olabilmektedir. Beslenme durumu ve yaşam tarzı belirleyicilerinin (fiziksel aktivite, diyet örüntüsü, uyku düzeni, stres, sirkadiyen ritim ve Dinlenme Metabolizma Hızı (DMH) optimizasyonu gen ekspresyonu geri kazanımı ile ilişkili olabilmektedir. Beslenme ilişkili epigenetik mekanizmaların tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu seviyelerine etkisinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Diyet ile birlikte yaşam biçimi değişikliklerinin tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonuna etkisinin değerlendirilmesi beslenme ilişkili epigenetik faktörler ve yaşam biçimi değişikliklerinin tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonuna etkisinin net olarak ortaya konması ilk defa bu çalışma ile sağlanması hedeflenmektedir. Tüm bu etkilerin kontrol altına alınmasının PCa oluşumunun önlenmesi ve hastalık kontrolünde fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Sağlık profesyonelleri, PCa'lı erkekler için yeteli ve dengeli beslenme ihtiyacı olduğuna ve beslenmenin PCa önlenmesi ve tedavisinde önemini bildirmektedir. Bireye özgü yeteli ve dengeli beslenme ile birlikte sağlıklı yaşam biçimi protokolleri ilk defa bu çalışma hedeflenmektedir. Ayrıca bu çalışma ile tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu seviyeleri ile beslenme ve yaşam tarzı belirleyicilerinin prostat kanseri ile ilişkisini değerlendirmesi literatüre katkıda bulunacaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Prostatın Yapı, Fonksiyonları

Prostat bezi, rektum önünde ve mesane ile penis arasında bulunan erkek cinsel bezi olup semenin bir kısmını oluşturan koyu kıvamlı sıvının salgılandığı dokudur. Leydig hücreleri tarafından androjen salgılanması, prostat büyümesinin ana düzenleyicisidir [33, 34]. Normal prostat yaklaşık 25 g ağırlığında 3 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığında olup proksimal üretranın etrafını sarmaktadır [35]. Prostat'ın erkek pelvis konumu ve anatomik ve fizyolojik ilişkilerini gösteren sagital bölümü Şekil 1'de sunulmuştur [36].




Şekil 2.1. Prostat'ın sagital görünümü [36]

Prostat bezi kollajen elastin ve yoğun düz kas yapısından meydana gelen kapsül ile çevrili olup yoğun bir fibromüsküler bezdir [37]. Prostat bir soğanın üretra benzeri katmanlarını çevreleyen dört bölgeye ayırılır. Anterior zone; kas ve fibröz dokulardan oluşan bölgedir, fibromüsküler bölge olarak adLandırılır. Peripheral zone; bezin arkasına doğru yer alır, burası glandüler dokunun %70'ini oluşturan en büyük bölgedir. Central zone; boşalma kanallarını çevreler ve prostatın toplam kütlesinin yaklaşık %25'ini oluşturan bölgedir. Transition zone; ise prostatın üretrayı çevreleyen kısm olup, yaşam boyu büyümeye devam eden tek kısmıdır [38].

Prostat bezinin ana işlevi, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz gibi seminal sıvıyı, sıvılaştıran güçlü proteolitik enzimlere ek olarak çinko, sitrat ve poliaminler içeren asidik bir salgı (pH ~ 6) üretmektir [39, 40]. Tübülo-alveolar bez ve hem üreme hem de üriner sistemin parçası olan prostat, erkek yardımcı seks bezlerinin bir parçasıdır ve boşalma sırasında, asit vajinal ortamı nötralize ederek spermleri korur ve içerdiği proteinler ve enzimler ile sperm hücreleri besleyici seminal sıvılara erişmektedir. Boşalma sırasında prostat kasıldığında, mesane ile üretra arasındaki açıklığı kapatır ve meniyi hızla dışarı ittirir [41].

Prostatın normal büyüme ve gelişimi testosterona (erkeklik hormonu) bağımlı olup testosteronun aktive olabilmesi için prostatik hücrelerdeki 5-alfa-redüktaz enzimi tarafından dihidrotestosterona dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu hormon, normal prostat gelişimi ve işlevi için önemlidir. Gelişmekte olan erkekte, sakal gibi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi için de çok önem arz etmektedir. Erkeklik hormonları temel salgı yeri testislerdir ve 'Testosteron' isimli hormonunun salgılanmasında görev yaparlar [40].

## 2.2. Prostatın Patolojileri

Prostat gelişimi tomurcukların uzaması ve dallanması, katı epitel kordonlarının kanalizasyonu, luminal ve bazal epitel hücrelerinin farklılaşması ve salgı hücre farklılaşması gibi ardışık aşamaları içermektedir [42]. Normal prostat yapısı glandüler yapılar, duktüller ve asinusladan meydan gelmektedir. Duktüller yapılar uzun dallanma gösteren ve yuvarlak asinuslarla sonlanan yapılardır. Duktül ve asinuslarda PSA ve nötral müsin üreten ve lüminal (sekretuvar) hücereler, membran ile sekretuvar hücreler arasında yerleşmiş bazal hücreler, nöroendokrin hücreler ve çok sayıda miktarda fibromüsküler stroma bulunmaktadır [43, 44]. Konjenital malformasyonlar, inflamatuvar hastalıklar, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri prostatın patolojilerini oluşturmaktadır [45].

### 2.2.1. Konjenital malformasyonlar

Konjenital prostat anomalileri hipoplazi, ektopi ve vasküler malformasyonlar dahil olmak üzere prostat embriyolojisinin gelişimindeki kusurlarla ilişkili bulunmaktadır. Prostat kistleri en yaygın gelişimsel anormalliklerdir ve bazen enfeksiyon ve kanamaya bağlı olarak klinik semptomlarla ilişkilidir [46].

Prostatit terimi, prostat bezi dokusunun enfeksiyonu veya inflamasyonu olarak tanımlanmakta olup çok çeşitli klinik bulgular ile korele bir tanıdır [47]. Prostatın inflamasyonu akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik abakteriyel prostatit ve ganülomatöz prostatit olmak üzere dört guba ayrılmaktadır [48]. Prostatit, idrar yolu enfeksiyonlarının %10-14'ünü oluşturur. Daha yaygın akut bakteriyel prostatit (%98-99), kronik bakteriyel prostatit, kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik prostatitin aksine, ganülomatöz prostatit tüm prostatit vakalarının %1'inden azını oluşturmaktadır [49].

Akut bakteriyel prostatit

Doğada akut bakteriyel prostatit (ABP) veya kronik bakteriyel prostatit olabilir ve uygun Şekilde tedavi edilmezse önemli morbidite ile sonuçlanabilir. Bakteriyel prostatit de yaygın olarak *Escherichia coli* vakaların çoğunda (yaklaşık %50-90) etkendir. Akut bakteriyel prostatit tipik olarak ani enfeksiyon belirtileri ve semptomları göstermekle birlikte, ABP tedavi yönetimi, hem prostat dokusuna iyi nüfuz eden uygun spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi hem de hastalığın komplikasyonlarının ve sekellerinin yönetilmesini içermektedir [50].

Kronik bakteriyel prostatit

Kronik bakteriyel prostatit genellikle hafif ila orta şiddette pelvik ağrı semptomları ve aralıklı akut idrar yolu enfeksiyonları atakları ile ilişkilidir. Uzun süreli antimikrobial tedavi, hastaların yaklaşık %60-80'inde küratiftir [51].

Kronik bakteriyel olmayan prostatit

Kronik bakteriyel olmayan prostatit, üroloji ve ağrı literatüründe kronik pelvik ağrı sendromu olarak adLandırılmaktadır. İdrar çıkışında problem, sırt ağrısı ve baş ağrıları da dahil olmak üzere diğer kronik ağrı ve seksüel disfonksiyon gibi semptomların eşlik ettiği, bir semptom türüdür [52].

Ganülomatöz prostatit

Ganülomatöz prostatit prostat kanserini taklit edebilen prostatın nispeten nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Ganülomatöz prostatit iyi bir tümör taklitçisi olarak da

tanımlanmaktadır. Prostat kanseri ile aynı klinik ve laboratuvar ve görüntüleme özelliklerine sahip olabilmektedir [53]. Histopatolojide tesadüfen teşhis edilen ve genel olarak spesifik olmayan, spesifik cerrahi sonrası (transüretral rezeksiyon sonrası) veya diğer nadir sistemik ganülomatöz hastalıklar ile görülebilmektedir [54].

### 2.2.2. Prostat kanserinin öncül lezyonları

Prostatın öncül lezyonlarının incelenmesi, prostat karsinojenezinin anlaşılması ve PCa 'da potansiyel önleyici önlemlerin geliştirilmesi için önem arz etmektedir. Prekanseröz lezyonlar proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), atipik adenomatöz hiperplazi (AAH, adenoz olarak da adLandırılır), atrofik lezyonlar ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) olmak üzere beş başlık altında toplanmaktadır [55].

Proliferatif inflamatuvar atrofi

Proliferatif inflamatuvar atrofinin prostat adenokarsinomasına zemin hazırlayabileceğine dair moleküler, epidemiyolojik ve morfolojik olarak sınırlı kanıtlar bulunmaktadır. Proliferatif inflamatuvar atrofi prostat bezinin atrofisine yol açan, prostatik kronik inflamasyonun neden olduğu bir epitelyal lezyondur [56, 57]. Bununla birlikte PIA prostatta sıklıkla meydana gelen atrofik lezyonlara aittir. Proliferatif inflamatuvar atrofinin prostat karsinomunun yakınındaki bezin periferinde yerleşimi olması veya malign ve premalign epitele doğrudan geçiş göstermesi, PİA ile PCa arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [58]. Anti-kanserojen dengenin bozulması ve genetik kararsızlılık sonucu oluşan PİA lezyonu artan onkogen ekspresyonu, kısalmış telomer boyutu ve susturulmuş Glutatyon S-Transferaz P1 (GSTP1) gen ekspresyonu sonucu PIN dokunun oluşumuna ve ilerleyen evrelerde PCa kanseri oluşumuna neden olmaktadır [58, 59].

Prostatik intraepitelyal neoplazi

Prostatik intraepitelyal neoplazi önceden var olan duktus-asiner sistemdeki sitolojik anormallikler ile karakterizedir. Kanser gibi periferik bölgede daha yaygın görülmektedir. Sitolojik değişikliklerin derecesine bağlı olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki derece tanımlanmıştır [60]. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN), yaygın olarak prostatik adenokarsinomun öncüsü olduğuna inanılan bir lezyondur [61]. Genotipik ve fenotipik çalışma, PIN ile PCa arasında dikkate değer morfolojik,

moleküler ve biyokimyasal benzerlikler olduğunu göstermiştir. Genetik özellikleri (DNA miktarı, kromatin dokusu, kromatin dağılımı, nükleer çevre, çap ve nükleer anormallikler) bakımında PIN ve PCa gibi birkaç özelliği paylaşmaktadır. PIN lezyonlarının sıklığı ve yaygınlığı yaşla birlikte artmakta ve PCa tanısındaki artışla benzer özellik göstermektedir [62]. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi PCa'ya benzer birçok genetik değişikliğe sahip premalign bir lezyon olup, invaziv kanserden farklı olarak neoplastik transformasyon epitele sınırlıdır ve bazal hücre tabakası kısmen de olsa korunmuştur [44, 61]. Prostat iğne biyopsilerinde YDPIN rastlama oranı %5-24 arasında değişmekte olup, YDPIN sonrası yapılan rebiyopsilerde prostat kanseri saptama olasılığı %25-79 arasında değişmektedir [63].

Atipik adenomatöz hiperplazi

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), prostat içinde karsinomla karıştırılabilecek küçük bezlerin lokalize bir proliferasyonudur [64]. Uzun yıllardır, prostatın atipik epitelyal lezyonlarının meydana geldiği bilinmekteydi. Başlangıçta PIN ve AAH olmak üzere iki lezyonun prostat adenokarsinomunun öncüleri olduğu varsayılmıştır. Atipik adenomatöz hiperplazi premalign bir lezyon olarak değil, asiner adenokarsinomu taklit eden geçiş bölgesinin iyi huylu küçük glandüler süreci olarak kabul edilmektedir. Atipik adenomatöz hiperplazi ağırlıklı olarak iğne biyopsisinde nadiren örneklenen geçiş bölgesinde meydana geldiğinden, biyopsi örneklerinde bu lezyonun örneklerini görmek nadirdir. Yükselmiş prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri ve negatif periferik bölge biyopsisi gösteren bazı hastalarda geçiş bölgesi prostat adenokarsinomu olabileceğinden, prostatın geçiş bölgesinden iğne biyopsisi ile örnek alınması ve AAH'nin tanımlanması gerekebilmektedir [65].

Prostatik Atrofik Lezyonlar

Uzun süreli kronik inflamasyonlar çeşitli organ sistemlerinde karsinom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Prostat adenokarsinomunun potansiyel bir öncüsü olan prostatik atrofiler kronik inflamasyon ile yakın ilişkidir [66]. Prostatik atrofi, histolojik olarak ve görüntülemede adenokarsinomu taklit edebilen iyi huylu bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Periferik zonda daha sık görülür ve iğne biyopsilerinin kullanımının artmasıyla önem kazanmıştır. Diffüz atrofi, radyoterapi ve/veya endokrin tedaviyle sekonder

olarak ortaya çıkabilmektedir [67]. Prostat karsinomu odaklarının ve YDPIN'in sıklıkla basit atrofi odakları ile ilişkili olduğu gözlemi, atrofinin prostat kanserinin başlangıcında rol oynayabileceği fikrine yol açmıştır [68].

Atipik küçük asiner proliferasyonlar

Atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapıların odak noktası olarak tanımlanan atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), patoloğun tanı koymak için yeterli veriye sahip olmadığı ve bu nedenle kanser şüphesi uyandırdığı bir durumdur. Atipik küçük asiner proliferasyon, prostat biyopsilerinin yaklaşık %5'inde görülebilmektedir. ASAP hastalarının yaklaşık %30-40'ında 5 yıllık bir süre içinde PCa gelişebilmektedir. ASAP hastalarında ikinci biyopside kanser saptanma oranının %21 ile %51 arasında değiştiği bildirilmiştir. Mevcut kılavuzlar, ilk tanıdan sonraki 3-6 ay içinde biyopsinin tekrarlanmasını önermektedir [69, 70]. ASAP hem kesin tanı koyamayan patolog hem de ürologlar için bir ikilem olmaya devam etmektedir. Sürekli yüksek PSA ve şüpheli prostat ile tüm radikal tedavilere aday olarak kabul edilen hasta, önemli hastalık olasılığı mevcut olduğundan tekrar biyopsiden fayda sağlamaktadır. Multiparametrik MRI (mpMRI) ile birlikte ASAP tanısının klinik önemi ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, transrektal MRG-füzyon biyopsisinin PCa'yı saptamada etkili bir yöntem olması tekrar biyopsi için güvenilir bir yaklaşım gibi görünmektedir [71].

### 2.2.3. Benign prostat hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostat bezinde benign dokuların hiperplazisi sonucunda oluşan ve klinik bulgularla karakterize malign olmayan iyi huylu prostatik doku neoplazmıdır. Benign prostat hiperplazisi alt üriner sistem semptomları, mesane çıkış obstrüksiyonu ve benign prostatik büyüme göstergeleri ile karakterizedir [72]. Etiyolojik faktörler olarak yaşlanma, hormonlar, özellikle androjenler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı, genetik faktörler ve hereditenin son yıllarda önemi vurgulanmaktadır. Seksen yaşına kadar yaşayan erkeklerin ortalama üçte birinin BHP kaynaklı cerrahi gereksinime ihtiyaç duyacakları öne sürülmektedir [73]. Yaşamın beşinci on yılında erkeklerin %50'sinde, 80 yaş üzeri erkeklerde ise %90 oranında BPH tespit edilebilmektedir. Bu hastaların yarısından fazlasında alt üriner sistem semptomları görülebilmektedir [74]. Benign prostat hiperplazisinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Fizik muayenedeki prostat

boyutu ile semptom şiddeti arasında net bir ilişki yoktur. Artan yaşa ek olarak, BPH gelişimi için risk faktörleri arasında Afro-Amerikan ırkı, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon, diyet, nörotransmitterler, inflamasyon, mikroorganizmalar, epitelyal ve stromal doku üzerindeki hücresel etkiler, cinsiyet hormonu seviyeleri, yüksek düzeyde alkol tüketimi ve fiziksel inaktivite yer almaktadır. Tipik olarak, bu faktörler kombinasyon halinde ortaya çıkmamakta, ancak bazı erkeklerde üst üste gelebilmektedir [75-77]. Tedavi yaklaşımında Alfa-blokerler ve 5-alfaredüktaz inhibitörleri veya her ikisi gibi ilaçlar genellikle birinci basamak yaklaşımı olasada prostatektomi altın standarttır ve prostat 80 $cm^{3}$'ten küçükse transüretral prostat rezeksiyonu veya daha büyük prostatlar için açık cerrahi müdahaleler olabilmektedir [78].

### 2.2.4. Prostat kanseri

Kanser, vücuttaki farklı hücre türlerinin herhangi birinin kontrolsüz ve anormal çoğalması sonucunda, hücre davranışları ve tedaviye yanıtlarının büyük ölçüde değişebilmesi olarak tanımLanmaktadır. Normal hücre davranışını kontrol eden sinyallerin çeşitli nedenler ile bozulması sonucu, kanser hücreleri kontrolsüz bir Şekilde bölünerek, normal doku ve organları işgal etmekte ve tüm vücuda yayılım gösterebilmektedir. Kanser hücreleri patolojik olarak benign ve malign tümör özellikleri gösterebilmektedir [79]. Prostat idrar ve semeni penis yoluyla vücudun dışına taşıyan tüp olan üretra, prostatın etrafını saran bezdir. Prostat kanseri, prostat bezindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu meydana gelmektedir [80]. Prostat kanseri, erkekleri etkileyen ve küresel olarak erkeklerde artan ölüm oranlarına önemli ölçüde katkıda bulunan malignitelerden biridir. Prostat kanserleri çoğu zaman yavaş gelişmekte, ancak agresif bir klinik seyir ile birlikte ölüme yol açabilmektedir. Prostat kanserinin kendine özgü belirtileri bulunmamaktadır. Yapılan otopsi çalışması, herhangi bir belirti göstermeyen çok sayıda PCa olduğuna dikkat çekmiştir [81]. Prostat kanseri, metabolik açıdan ilgi gören bir hastalık modelidir. Prostat dokusu, temel koşullar altında benzersiz metabolik aktivite sergilemektedir. Prostat kanserinin metabolik açıdan aydınlatılması hastalık teşhis, tedavi ve sağ kalımı ile birlikte bireylerin yaşam kalitesini arttıracaktır. Tipik olarak hücreler, aerobik solunumu Krebs döngüsünde önemli bir adım olarak sitrat oksidasyonu ile sağlamaktadır. Ancak prostat hücreleri, özellikle prostatın periferik bölgesindeki epitel hücreleri sitratı okside etmemek üzere programlanmıştır. Sitrat prostat hücrelerinden semenin bir bileşeni olarak salgılanır [82]. Prostat kanserinin %70'i prostatın periferik bölgesinde meydana gelir ve %15-25'i geçiş bölgesinde, geri kalan %5-

%10'u ise merkezi bölgede oluşmaktadır. Prostat kanserinin %85'i multifokal büyüme ile karakterizedir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında yayınlanan Üriner Sistem ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Patolojisi ve Genetiği klavuzunda PCa patolojik tiplere göre karakterize edilmektedir. Bunlar adenokarsinomu (alveoler adenokarsinom), intraduktal karsinom, duktal adenokarsinom, ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler gibi prostat adenokarsinomu çeşitlerini içermektedir [83]. Prostat kanserinin başlangıç zonu olan periferik zon epitelinin özelleşmesi, klinik açıdan önemlidir. Malign transformasyon sırasında, PCa hücreleri sitratı okside etme yeteneği kazanarak ATP üretimini arttırmaktadır. Sitrat üretiminin bu benzersiz süreci, prostat epitel hücrelerinin başka bir özelliği olan yüksek konsantrasyonlarda çinko biriktirme yeteneği ile gerçekleştirilir. Bu yolak üzerine yapılan araştırmalar, yüksek çinko konsantrasyonlarının, Krebs döngüsü içinde sitrat oksidasyonunu katalize eden enzim olan m-akonitaz üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. İyi huylu prostat epitelindeki bu çinko birikimi, bu dokuda çinko taşıyıcı ZIP1 miktarının artmasıyla sağlanır. Normal prostat epitel hücrelerinin sitrat biriktirerek Krebs döngüsünü durdurduğu ve bu nedenle ATP üretiminde vücuttaki hücrelerin çoğundan çok farklı davrandığı görülmektedir [82]. Normal prostatın benzersiz, sitrat yönelimli metabolizması periferik prostat epitelinden kaynaklanan tümörlerin de benzersiz metabolik özellikler sergileyebileceğini düşündürmektedir. Birincil prostat tümörleri sınırlı glukolizi tercih ederken, artan glukoliz gelişmiş kastrasyona dirençli prostat kanserinin bir özelliğini göstermektedir. Bununla birlikte amino asit metabolizması yapı taşı olarak gerekli olan amino asit havuzunun korunması, glukoza, lipitlere ve nükleik asit sentezi için pürinler ve pirimidinler gibi nitrojen içeren metabolitlerin öncülerine dönüşüm dahil olmak üzere PCa ilerlemesinde bir çok aşama ile rol almaktadır [84]. Yapılan bir çalışmalar primer PCa metabolizmasının oldukça lipojenik, daha az glikolitik olduğunu ve oksidatif fosforilasyona bağımlı olduğunu ortaya koymuştur [85, 86]

Androjen reseptör (AR) sinyalinin PCa hücrelerinin büyümesinde artışa yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Tümör hücrelerinin büyüme ve hayatta kalması için gerekli olan *de novo* lipit sentezi ve oksidatif fosforilasyonun harekete geçirilmesi sonucu hücresel proliferasyonun gerçekleşmesi ve androjen sinyalleri ile PCa oluşumu gerçekleşmektedir [87]. Androjen reseptör sinyali, prostat epitelinin ve prostat adenokarsinomunun benzersiz metabolik programı için önem arz etmektedir. Sağlıklı prostat epitel dokusunda kandaki testosteron, 5α-redüktaz tarafından epitelyal prostat hücrelerinin sitoplazmasındaki AR'lere

bağlanan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Androjen reseptörler, DHT ile bağlandıktan sonra çekirdeğe transfer olur ve burada KLK3 (PSA), KLK2 ve NKX3.1 gibi çok sayıda gen için transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır [88]. Testosteron ayrıca prostat epitel hücrelerinde transkripsiyonel olarak sitrat üretimini de uyarmaktadır. A Androjen reseptörler, sitrat sentezini kolaylaştıran çinko taşıyıcı ve aspartat taşıyıcılarının ekspresyonunu düzenlemektedir [89]. Anti androjen tedaviler hastalığın ilerlemesini önlemek için klinik olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli tedavi sonucunda hücreler bu tedaviye karşı direnç geliştirebilmektedir. Anti androjen tedavisine dirençli PCa hücereler kötü prognoza ile ilerleyebilmekte ve ileri tedavi seçenekleri sınırlı olmaktadır [90]. Ayrıca AR c-Myc, p53 ve hypoxia-inducible factor 1'a dahil olmak üzere diğer onkogenler için önemli yolaklarda anahtar düzenleyici rol almaktadır. Bununla birlikte, terapötik olarak bu yolaklara müdahale etmenin başarısı sonucu bireylerin hayatta kalıcılığı ve yaşam konforunun artacağı vurgulanmaktadır [91]. Ayrıca AR tarafından düzenlenen mitokondriyal piruvat taşıyıcı (MPC) PCa'nın benzersiz tümör metabolizmasını kısmen yönlendirebilmektedir. İç mitokondriyal zarda bulunan MPC glikolizden piruvatı Krebs döngüsüne dahil etmek üzere mitokondriyal matrise aktarmaktan sorumludur. Bu piruvat ilişkili Krebs döngüsü, PCa metabolizmasını diğer kanserlerden ayıran metabolik süreçtir. Genel olarak, kanser hücrelerinin piruvatı diğer anabolik süreçleri beslemek veya laktata dönüştürmek için yönlendirdiğine inanılmaktadır. Androjen reseptörler MPC'nin düzenlenmesinin yanı sıra glukoliz ve lipogenez dahil olmak üzere PCa proliferasyonunu teşvik eden diğer merkezi metabolik yolları da düzenlemektedir [92].

Son yıllarda önem kazanan nöroendokrin prostat kanseri (NEPC) kastre dirençli büyüme, metastaz ve mortalite ile ilişkili ölümcül bir prostat kanseri çeşididir. Nöroendokrin prostat kanserinin tümör ortamı heterojendir ve hipoksi, nekroz ve çok sayıda mitoz ile karakterizedir [93]. Nöroendokrin prostat kanseri uzun süreli anti androjen tedavisi gören erkeklerde oldukça yaygın görülmektedir. Burada, NEPC durumunda protein kinaz C'nin (PKC)λ/ι'nin regülasyonunun azalması sonucu mTORC1/ATF4 yolağı ile serin biyosentezi yukarı regülasyonla sonuçlanmaktadır. Bu metabolik yeniden programlama, hücre proliferasyonunu ve NEPC gelişimini arttıran epigenetik değişiklikleri ile birlikte hücre içi S-Adenozilmetiyonin seviyelerini yükselterek kanser hücresi plastisitesini arttırmaktadır [94]. Prostat kanserinde tümörle ilişkili makrofajlar interleukin (IL)-6 salgılayarak PCa hücrelerinin nöroendokrin (NE) farklılaşmasını arttırmaktadır. Ayrıca, otofaji PCa ilerlemesinde tümörün kemoterapiye duyarlılığını modüle etmektedir. Bu nedenle, NE

farklılaşmanın azaltılmasını hedeflemek, tümör agresifliğini ve tedaviye yanıtı modüle etmenin anahtarı olabile[95].

## 2.3. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından Şubat 2021'de yayınlanan Küresel Kanser İstatistik Raporu'na göre dünyada 1.414.259 yeni prostat vakası ve buna bağlı 375.304 ölüm olduğunu bildirilmiştir. Bu oran 2020'de dünya çapında kanser, malignitelerin %7,3'ünü oluşturmaktadır [96]. Prostat kanseri insidans oranı meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada iken ölüm oranı 8. sırada yer almaktadır. Prostat kanseri insidansına küresel coğrafi ve ırksal farklılıklar etki edebilmektedir. Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Avrupa, 85/100.000'in üzerinde en yüksek insidans oranına sahipken, Asya ise 4.5 − 10.5/100.000 ile en düşük orana sahiptir. Çinin prostat kanseri görülme sıklığı Avrupa ve Amerika'ya göre çok daha düşük olmasına rağmen son yıllarda artış göstermiştir. Bunun nedenleri yaşlanan nüfus, yaşam tarzının değişmesi ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi prostat kanseri tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ve uygulanması olabileceği düşünülmektedir [83]. Türkiye'de görülen PCa sıklığı ise 2014 verilerine göre erkeklerde insidansı 32.9/100000 olup, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir [97].

## 2.4. Prostat Kanseri Riskinin Değerlendirilmesi

Prostat kanserine yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen PCa özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde, bireylerin yaşam kalitesi ve sağlığını önemli ölçüde tehdit etmektedir. Prostat kanserindeki klinik davranış spektrumu çok çeşitli olduğundan, her hasta için çok sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Bu seçenekler sadece aktif takipten, agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişebilmektedir [98]. Prostat kanseri teşhisi alan bireylerde prognoz ve tedavi protokolünün belirlenmesinde evreleme önem arz etmektedir. Prostat kanseri tanısı PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) bulgularına göre transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde alınan çoklu prostat biyopsisinin patoloji sonucuna dayanmaktadır. Transrektal ultrasonografi biyopsi daha önce biyopsi anamnezi olmayan primer hastada standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Negatif TRUS biyopsi sonrası bazı klinik ve patolojik sonuçlarda tekrar biyopsi endikasyonu oluşmaktadır [99]. Manyetik rezonans (MR) (lokal evrelemede) en duyarlı yöntem kabul edilmektedir. Güncel Avrupa Üroloji Derneği (European

Association of Urology; EAU) kılavuzu gereksiz biyopsilerden kaçınmak için multiparametrik MR görüntülemenin kullanılmasını önermektedir [100]. Multiparametrik MR sonucunda standartlaştırılmış görüntü raporlama "Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" “Prostate Imaging Reporting and Data System” (PI-RADS) sistemi prostat kanserinin saptanması ve evrelenmesi için güvenilir ve tercih edilir bir yöntem haline gelmiştir [101].

Prostat spesifik antijen

Prostat spesifik antijen ilk olarak 1971 yılında bulunmuştur. Prostat spesifik antijen, prostat epitelinde sentezlenen ve seminal sıvıda salgılanan kallikrein ailesinden bir proteindir. Prostata spesifik antijen kallikrein 3 olarak da bilinen, moleküler ağırlığı 34 kDa olan ve başlıca prostat tarafından üretilen bir glikoprotein olup değerlendirmesi, immunoassay (34 kDa) kullanılarak serumda ölçülmesiyle gerçekleştirilmektedir [102]. Prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde pre-proPSA sentezlendikten sonra sekretuvar epitelden lümene proPSA olarak salınmaktadır. Lümende N-terminalde arginin ve izolösin arasında proPSA, hK2 ve hK4 (daha az ölçüde) tarafından ayrılarak aktif PSA’ya dönüştürülür. Aktif PSA'nın büyük bir kısmı seminal sıvıya salgılanır, çok azı kan dolaşımına girmektedir. Dolaşıma geçen aktif PSA, α-1 antikimotripsin, α-2 makroglobulin ve α-1 proteaz inhibitör gibi proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturur ve bağlı PSA (PSA; cPSA kompleksi) olarak isimlendirilir. Total PSA (TPSA)’nın %70-90 kadarını cPSA ve %10-30’nu ise özellikle malign durumlarda dolaşıma çıkan serbest PSA oluşturmaktadır [103]. Yaklaşık otuz yıldır PSA ölçümü PCa teşhisinde en iyi belirteci temsil etmektedir. Gelinen süreçte PCa'nın kesin bir biyobelirteci olarak PSA'nın kullanımında önemli bir ilerleme kaydedilmemiştir [104]. Prostat travması (biyopsi veya sistoskopi sonrası meydana gelenler gibi), enfeksiyon, iyi huylu büyüme veya prostat kanseri PSA düzeyinin artışına neden olabilir [105]. Prostat spesifik antijen seviyeleri prostat büyümesiyle artma eğiliminde olduğundan, PSA (ng/mL) / prostat hacmi (cc) indeksi kullanılarak PSA toplam prostat hacmine normalize edilebilmektedir. Prostat büyümesi yaşla birlikte ortaya çıkma eğiliminde olup bu nedenle, erkekler yaşlandıkça prostat boyutunun arttığını varsaymak mümkündür. Bu yaklaşım, yaşa özel PSA düzeylerinin değerlendirilmesine izin vermektedir [105]. Standart PSA referans aralığının (0–4 ng/mL) kullanılması yanlış yorumlamalara sebep olabilmektedir. Genç erkeklerde prostat kanseri teşhisindeki duyarlılığı ve yaşlılarda prostat kanseri teşhisindeki özgüllüğü artırmak için yaşa özel PSA değerleri geliştirilmiştir.

Bu değerler, PSA değerinde yaşa bağlı değişiklikleri dikkate almaktadır. Prostat spesifik antijenin PCa duyarlılığı %63-93 iken, özgüllüğü ise %75–95'tir. Prostat kanserinde yaşa göre PSA değerleri Çizelge 2.1'de sunulmuştur [106].

Çizelge 2.1. Yaşa göre PSA değerleri

| Yaş (yıl) | Üst sınır (ng/mL) | Yaş (yıl) | Üst sınır (ng/mL) | Yaş (yıl) | Üst sınır (ng/mL) | Yaş (yıl) | Üst sınır (ng/mL) | Yaş (yıl) | Üst sınır (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <40 | 2.0 | 49 | 2.7 | 58 | 3.6 | 67 | 4.8 | 76 | 6.4 |
| 41 | 2.1 | 50 | 2.8 | 59 | 3.7 | 68 | 4.9 | 77 | 6.6 |
| 42 | 2.2 | 51 | 2.9 | 60 | 3.8 | 69 | 5.1 | 78 | 6.8 |
| 43 | 2.3 | 52 | 3.0 | 61 | 3.0 | 70 | 5.3 | 79 | 7.0 |
| 44 | 2.3 | 53 | 3.1 | 62 | 4.0 | 71 | 5.4 | 80 | 7.2 |
| 45 | 2.4 | 54 | 3.2 | 63 | 4.2 | 72 | 5.6 | | |
| 46 | 2.5 | 55 | 3.3 | 64 | 4.4 | 73 | 5.8 | | |
| 47 | 2.6 | 56 | 3.4 | 65 | 4.5 | 74 | 6.0 | | |
| 48 | 2.6 | 57 | 3.5 | 66 | 4.6 | 75 | 6.2 | | |

PSA'nın prostat kanserini tahmin etmede yetersizliği nedeniyle çok çeşitli PSA formları ve prostatın görüntülenmesi ikincil destek olarak kullanılsa da bunların hiçbirinin tek başına tanı koymada kullanımı kesinlik vermemektedir. Birbirini destekleyen ve çok değişken kullanılarak yapılan tanısal yaklaşımların daha uygun olduğu vurgulanmaktadır [107].

Parmakla rektal muayene

Prostat kanseri önemli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğundan, PRM ve PSA testi veya her ikisi yoluyla tarama, klinik uygulamada kullanılabilmektedir [108]. Prostat biyopsi kararları hala büyük ölçüde PRM'den etkilenmektedir. Çoğu PCa vakasında prostat boyutunda büyüme meydana geldiğinden PRM ile PCa varlığı belirlenebilmektedir. Prostat biyopsisi kararı PSA'nın yüksek olması veya bağımsız olarak PRM ile verilebilmekte olup, pozitif muayene sonucu varlığında kanser bulma olasılığı artmaktadır [109]. İşlem uzman ürolog tarafından (rektum) duvarından prostatın hissedilmesini içermektedir [110].

Multiparametrik manyetik rezonans ve prostat görüntüleme raporlama ve veri sistemi (PI-RADS)

Multiparametrik manyetik rezonans (MR) prostat bezinin anatomik ve fonksiyonel anlamda görüntülenmesini ve PCa'nın tespiti ve evrelendirilmesi olanak sağlayan yöntemdir [111].

Multiparametrik MR sonucuna göre prostat kanserinde PI-RADS skorlaması kullanılmaktadır. Prostat MR değerlendirme ve raporlandırmada standart bir yaklaşım elde etmek amacıyla Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) 2012 yılında PIRADS kılavuzunu yayınlamıştır. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 1 (PIRADS v1)'in meta-analiz sonuçlarına göre duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 tespit edilmiştir. [112, 113]. Bu skorlama sisteminin amacı prostat kanserinde klinik olarak anlamlı görülen anormallikleri saptamak ve bunu standardize hale getirmektedir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri, henüz fikir birliği olmamasıyla birlikte genel kabul ISUP 2 ve üstü derece olan kanserler olarak tanımLanmaktadır. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 2 (PIRADS v2)'de 5'li skorlama sistemi mevcuttur. Skor arttıkça klinik olarak anlamlı prostat kanser oranı saptma oranı artmaktadır [114]. PIRADS skorlarına göre klinik olarak anlamlı PCa saptama oranı Çizelge 2.2'de sunulmuştur. PI-RADS 4 ve 5 lezyonları prostat kanserinin mevcut olma olasılığının yüksek veya çok yüksek olduğunu göstermekte olup bu lezyonlara biyopsi yapılması önerilmektedir [115].

Çizelge 2.2. PIRADS skorlarına göre klinik olarak anlamlı PCa oranı [114]

| PIRADS Skoru | PCa İhtimali | Genel PCa Oranı | Klinik Anlamlı PCa oranı |
|---|---|---|---|
| PI-RADS 1 | Çok Düşük | %25 | %0 |
| PI-RADS 2 | Düşük | %20,2 | %9,6 |
| PI-RADS 3 | Orta | %24,8 | %12,0 |
| PI-RADS 4 | Yüksek | %39,1 | %22,1 |
| PI-RADS 5 | Çok Yüksek | %86,9 | %72,4 |

Prostat biyopsisi

Fizyoloik şikayet ile başvuran bireylerin PSA ve multiparametrik MR bulguları ile birlikte PCa varlığını doğrulamak amacıyla genellikle prostat dokusu biyopsisi kararı verilmektedir [116]. Biyopsi, mikroskop altında incelenmek üzere transrektal ultrasonogafik görüntüleme eşliğinde prostat bezinden küçük doku örnekleri toplamak için ince ve içi tru-cut iğne biyopsi kullanıldığı tıbbi bir prosedür dizisidir. Biyopsi, anüs ve skrotum arasındaki deriden veya rektal duvardan (transrektal biyopsi olarak bilinir) yapılabilmektedir [117]. Prostat dokusu biyopsisi genellikle kanserin varlığını doğrulamak amacıyla yapılmaktadır [116]. Hastalığın kesin tanısı biyopsi ile alınan parçaların patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Hodge ve diğerleri (1989) tarafından tanımlanan bu biyopsi tekniği günümüzde hala standart klinik uygulama olarak 12 ayrı bölgeden sistematik olarak örnek alınması şeklinde yapılmaktadır

[118]. Ürolojik alt uzmanlık eğitimi almış patologlar tarafından incelenen biyopsi örnekleri değerlendirilerek bireyler malign veya benign PCa olarak sınıflandırılmaktadır [119].

Prostat kanseri evrelenmesi

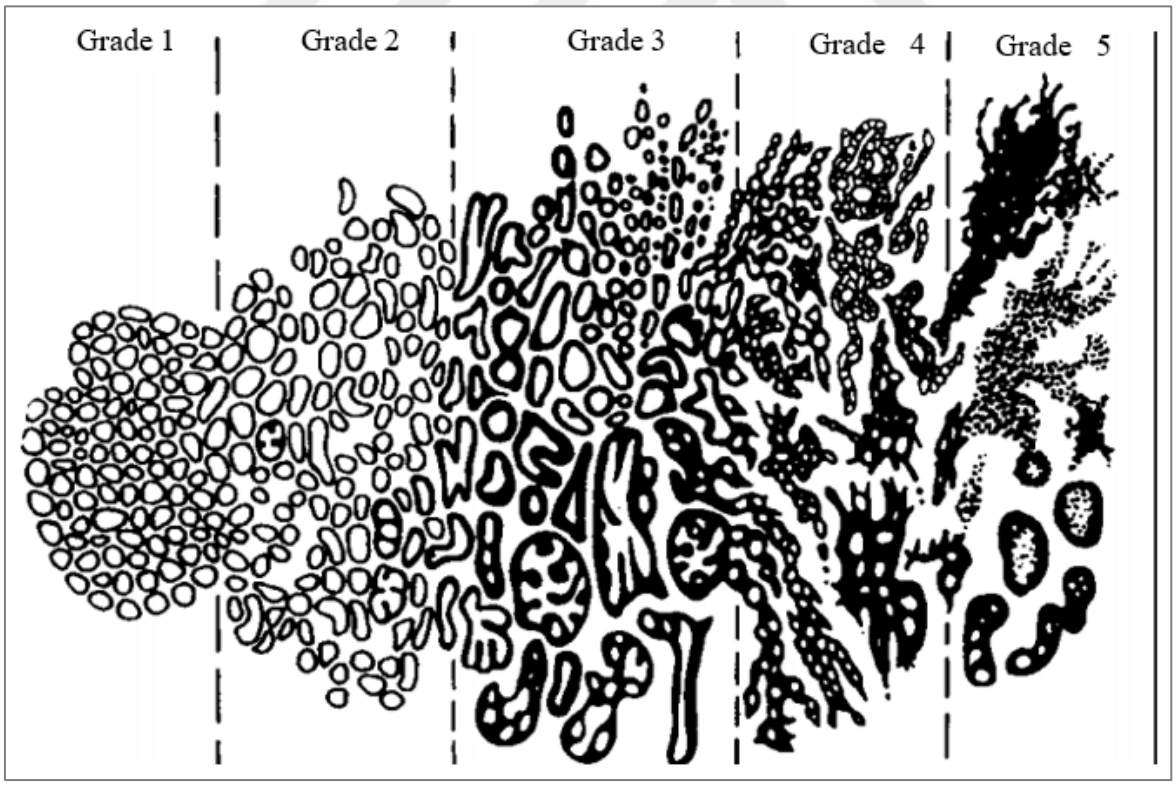
Klinik evrelemede kullanılan parametreler; PSA, parmakla rektal muayene, prostat biyopsisi bulguları ve görüntüleme yöntemleridir. TNM evreleme sisteminde, T; kanserinin organ içindeki durumunu (PSA, PRM, TRUSG ve multiparametrik MR ile), N; lenf nodu tutulumunu (BT, MR) ve M ise uzak metastazını (torakoabdominal BT ve kemik sintigafisi) göstermektedir. Prostat kanserinde klinik evrelemenin amacı, tedavi öncesi klinik parametreleri kullanılarak hastalığın yaygınlığını saptamak ve hastalığın prognozunu tahmin ederek en uygun tedaviyi seçmektir [120]. Prostat kanseri evrelemesinde en sık Çizelge 2.3'de sunulan TNM 2017 (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılmakta olup, 2017 yılında minör değişiklikler ile güncellenmiştir [121].

Çizelge 2.3. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) 2017 TNM sınıflaması

| Kriter | | Kriter | |
|---|---|---|---|
| Klinik | | Patolojik | |
| T Kategori | | T Kategori | |
| Tx | Primer tümör değerlendirilemez | T2 | Tümör prostat ile sınırlı |
| To | Primer tümör bulgusu yok | T3 | Kapsül dışı yayılım var |
| T1 | Palpe edilemeyen ve görüntüde saptanamayan tümör | T3a | Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon |
| T1a | Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden azında | T3b | Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf |
| T1b | Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında | T4 | Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sifinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltre |
| T1c | İğne biopside saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok | N Kategori | |
| T2 | Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı | NX | Bölgesel lenf nodLarı değerlendirilemiyor |
| T2a | Bir lobun yarısından az | NO | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| T2b | Bir lobun yarısından fazla | N1 | Bölgesel lenf nodLarında metastaz var |
| T2c | Her iki lobta tümör var | M Kategori | |
| T3 | Kapsül dışı yayIlımlı tümör var, fikse değil | M0 | Uzak metastaz yok |
| T3a | Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf | M1 | Uzak metastaz var |
| T3b | Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf | M1a | Bölgesel olmayan lenf nodLarı |
| T4 | Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sifinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltre | M1b | Kemik metastazı |
| | | M1c | Kemik dışı uzak organ metastazları |

Gleason skoru

Prostat kanserli hastalar için Gleason skoru (GS), risk sınıflandırması ve tedavisinde en önemli ölçütlerden birini temsil etmektedir [122]. Gleason skoru erkeklerde PCa için güvenilir sağkalım göstergesidir. Kanserin yapısal özellikleri olan büyüme paterni ve glandüler farklılaşmanın derecesi ortaya koymaktadır. Gleason skoru histolojik kompozisyonu Şekil 2.2'de sunulmuştur [123]. Gleason skoru prostat kanserinin prognozu ile koreledir; daha yüksek GS'yi kanserin prostat dışına yayılımı ve tedavi sonrası nüks açısından daha yüksek riski gösterir. Bu nedenle skor 2 (1+1) ile 10 (5+5) arasında değişir ve Gleason Ölçeğinde 4'ün altındaki değerler iyi diferansiye PCa'yı temsil eder; 5 ile 7 arası orta düzey diferansiye PCa ve 8 ile 10 arasında ise ileri düzey diferansiye PCa (agesif davranış) temsil etmektedir. Gleason (4+3) (orta-kötü diferansiye tümörler) kanserlerin prognozu gleason (3+4) (orta diferansiye tümörler) kanserlerden daha kötü sınıflandırılmaktadır [124, 125].




Şekil 2.2. Gleason skoru histolojik kompozisyonu

Gleason skoruyla birlikte 1 ile 5 arasından skorlanan ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi de önem arz etmektedir. ISUP derecelendirme sistemi, gleason skorlamasına göre daha iyi bir prognostik risk ayrımı sağlamıştır[126].

Çizelge 2.4. Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

| Gleason skoru | ISUP |
|---|---|
| 2-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (3+5, 5+3, 4+4) | 4 |
| 9-10 | 5 |

Prostat kanserinde evreleme yapılırken hangi yöntemlere ihtiyaç duyulacağı risk değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. En sık kullanılan risk sınıflaması D'Amico'dur (Çizelge 2.5.) [120].

Çizelge 2.5. D'Amico risk sınıflaması

| | Düsük risk | Orta risk | Yüksek risk | |
|---|---|---|---|---|
| Tanım | PSA <10 ng/mL ve Gleason skoru* <7 ve cT1-2'a | PSA 10-20 ng/mL veya Gleason skoru 7 veya cT2b | PSA >20 ng/mL veya Gleason skoru >7 veya cT2c | Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya cN+ |
| | | Lokalize | | Lokal-İleri |

* Tümörün agesifliğinin öngörülmesini sağlayan, skor aralığı 2 ila 10 arasında değişen histopatolojik bir derecelendirme sistemidir.

## 2.5. Prostat Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi ve patogenezi çok karmaşık olmakla birlikte ve kesin nedeni hala belirsizdir. Etiyoloji çalışmaları prostat kanserinin yaş, ırk, çevresel ve antropometrik faktörler, fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları, kalıtım, eşlik eden tıbbi durumlar, obezite, diyabet (metformin) gibi ekzojen faktörler ve endojen üreme hormonal dengesizlikleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [127, 128]. Prostat kanseri için yaş, ırk ve ailede pozitif prostat kanseri öyküsü (genetik) yalnızca üç risk faktörü kesin olarak belirlenmiş olup bunların tümü değiştirilemez risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, prostat kanserinin gelişiminde çok sayıda değiştirilebilir faktör olması ile birlikte beslenme ve yaşam tarzı en değiştirilebilir davranışsal faktörler arasındadır [129].

Son dönemde gelişen yeni bakış açıları ve mevcut disiplinler arası kanıtlar ile birlikte, bu çok faktörlü ve heterojen hastalığın dejeneratif değişiklikler, inflamasyon ve yaşlanma üçlüsü ile birlikte amiloidoz ve otofajik yolaklarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır [45].

### 2.5.1. Yaşın prostat kanseri ile ilişkisi

Yaş genellikle PCa'da dahil olmak üzere birçok hastalık için değiştirilemeyen önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Prostat kanseri esas olarak 50 yaş üstü erkekler için risk faktörü olsa da yaşlanma ve yaşam tarzı değişimi ile birlikte risk artmaktadır. Erkek bireylerde PCa teşhisini en yaygın konulduğu yaş aralığı 70 ile 74 yaşları arasında değişmektedir. Bu risk 50 yaş altı bireylerde düşük olsa da PCa bu yaş altı bireylerde görülebilmekte ve agesif seyredebilmektedir [130]. İnflamasyonun tümör gelişimi ve ilerlemesinden terapilere yanıta kadar PCa üzerinde geniş bir etkisi olabilmektedir. Çok etkenli kronik inflamatuvar yanıtlar ve enfeksiyonlar çok çeşitli insan dokularında daha yüksek kanser insidansı ile ilişkilendirilmiştir [131]. Yaşlanma ile meydana gelen çeşitli otoimmün, inflamatuvar ve/veya bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılıktaki artış ve hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık cevabının azalması pro ve anti sitokinlerde dengesizliğe yol açabilmekte ve yaşlılıkla ilişkili hastalıkların çoğunun ana nedeni olarak kabul edilmektedir [132]. Yaşlanma ve metabolik dolaşımdaki yüksek kolesterol ağırlıklı olarak kolesterol sentezi ve/veya inflamatuvar yanıt gibi yollaklara etkisi nedeniyle maligniteler, metabolik ara ürünler, yağ asitlerinin oksidasyonu ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki artış ile birlikte PCa için risk faktörü olarak kabul edilmektedir [133]. Yaşlanmayla birlikte serum testosteron seviyelerindeki düşüş erkeklerde toplam androjen seviyesinin yaklaşık %50 azalmasına neden olmaktadır. Testosteron da dahil olmak üzere dolaşımdaki çeşitli androjenler, prostat bezinin ve PCa'nın metabolik aktivitesinde ve hastalığın agesif PCa'ya ilerlemesinde önemli rollere sahiptir [134]. Yaşlanma ile azalan testosteron düzeyleri ile birlikte epigenomdaki DNA metilasyonunda meydana gelen bozulmalar da PCa kanseri ile ilişkilendirilmektedir [135].

### 2.5.2. Prostat kanserinin demografik risk faktörleri

Dünyada PCa için en yüksek insidans oranları Afrikalı-Amerikalı erkekler arasındadır [136]. Amerika Birleşik Devletleri'nde Siyah erkeklerde Hispanik olmayan Beyaz erkeklere göre

PCa insidansı 1,8 kat ve ölüm oranı 2,1 kat fazla gerçekleşmiştir [137]. Prostat kanseri insidans oranları kısmen tarama ve erken teşhisin de dahil olduğu tıbbi bakıma erişimi yüksek olduğu dünyanın daha gelişmiş bölgelerinde (Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa ve Avustralya) en yüksek olma eğilimindedir [138]. Okyanusya, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Kuzey Avrupa ve Karayipler dünyadaki en yüksek PCa insidans oranlarına sahipken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte PCa ölüm oranları çoğu Batı ülkesinde ve Finlandiya, İsveç, Portekiz, İsrail, İtalya, Hollanda, Norveç ve Fransa gibi bazı Avrupa ülkelerinde düşmektedir [139]. Buna karşılık Siyahi erkekler PCa'dan orantısız bir şekilde etkilenirler; beyaz erkeklere göre daha agesif davranış ve yüksek ölüm oranlarına sahiptirler [140]. Bu durum PCa hastalarının tanı, tedavi ve hayatta kalmasıyla ilgili eşitsizlikler, sosyoekonomik durum, eğitim ve sağlık hizmetlerine erişim ile ilişkilendirilmiştir [141]. Siyah ırka sahip erkekler PCa tedavisine daha az erişime sahip olmakla birlikte, tanı ve tedavi arasında daha uzun gecikmelere maruz kalabilmektedir. Ayrıca kültürel faktörler arasında sağlık bakım sistemine genel güvensizlik, zayıf doktor-hasta iletişimi, PCa ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi eksikliği, PCa teşhisi korkusu ve hastalığa ilişkin algılanan toplumsal damgalanma yer almaktadır. Bakım maliyeti, iyileşme süresi ve tedavi maliyeti gibi ekonomik faktörler, PCa tedavisi ve sonuçlarında gözlemlenen ırksal eşitsizliklerde önemli bir rol oynamaktadır [140].

### 2.5.3. Mesleki maruziyetlerin prostat kanseri ile ilişkisi

Prostat kanseri gelişiminde kalıtım ve yaş önemli bir rol oynarken mesleki maruziyetlerin önemi her geçen gün artmaktadır [142]. Prostat kanserinin oluşumunda mesleki faktörlerin etkisinin incelendiği çalışmalarda çiftçiler, organoklorlu pestisit uygulayıcıları ve üreticileri, krom maruziyeti, koruyucu hizmet çalışanları, idari ve yönetim çalışanları, düşük fiziksel aktivite ile ilgili işleri olan işçiler, gece vardiyasında çalışanlar, ağır ve zehirli metaller ve kimyasal üretiminde çalışan işçilerin mesleki olarak risk altında bulunduğu bildirilmiştir [142, 143]. Krom maruziyeti PCa riskini %19 artırabilmektedir. Gece vardiyalarını da içeren vardiyalı çalışma PCa için %25 ile en yüksek risk tahminlerini ortaya koymaktadır. Gece vardiyasına maruz kalan pilotların PCa riski %41 düzeyinde artış göstere bilmektedir [142]. Yakın tarihli iki sistematik derleme ve meta-analiz asbeste mesleki ve çevresel maruziyeti artmış PCa insidansı ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir [144, 145]. Yapılan başka bir sistematik derleme ve meta-analiz ise mesleki asbest maruziyeti olan erkeklerin PCa insidansının ve mortalitesinin genel popülasyona benzer olduğunu ve zamansal ve

coğrafi değişkenlerin daha yüksek mortalite veya insidans ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır [146]. Polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH'lar) bilinen veya şüphelenilen kanserojenlerdir. Odundan kaynaklı PAH'ların oluşturduğu mesleki maruziyet ile prostat kanseri riski arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır [147]. Isı, önemli kanserojen süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ısıya maruz kalan meslek gruplarındaki bireylerin zayıf ama yükselmiş PCa olasılık oranlarına sahip oldukları tespit edilmiştir [148]. Yapılan başka bir çalışmada ise meslek olarak inşaat işçisi (OR = 2.0; 1.1–3.8), temizlik personeli (OR = 2.1; 1.1–4.0) ve çiftçilik (OR = 3.0; 1.1–8.1) yapan bireylerin prostat kanseri riskindeki artış olabileceği tespit edilmiştir. İnorganik toz, özellikle silika tozunun (OR = 1,3; 1,1–1,7), böcek ilaçlarının (OR = 1,4; 1,1–1,8) ve ultraviyole radyasyon (OR = 1,3; 1,1–1,6) maruziyetinin bu riski arttırdığı vurgulanmaktadır [149]. Monosiklik aromatik hidrokarbon benzen, toluen, ksilen ve stiren mesleki maruziyetinin PCa riskine olan etkisinin incelendiği çalışmada ksilene maruziyet yüksek PCa riskli ile ilişkilendirilirken, benzen ve stirene uzun süre maruziyet düşük dereceli tümör riski ile ilişkilendirilmiştir [150].

### 2.5.4. Sigara ve alkol kullanımının prostat kanseri ile ilişkisi

Tütün ve sigara dumanı, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na ( International Agency for Research on Cancer )(IARC) göre 60'tan fazlası 1. sınıf veya 2. sınıf kanserojen olarak listelenen 4.000'den fazla kimyasal içermektedir [151]. Bununla birlikte, PAH gibi sigara dumanının bileşenleri detoksifikasyon metabolizmasına olan etkileri ile birlikte metabolik olarak bir çok yolağa etki ederek PCa oluşum riski üzerine etki edebilmektedir [152]. kullanımı erkek bireylerde PCa riskini artırabilen veya kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilirken, dolaşımdaki androsteron ve testosteron düzeylerinin yüksekliği ile hormonal temelde de PCa riskini arttırabilmektedir [153]. Yapılan bir meta-analizinde sigara kullanımı ve PCa arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sigara kullanımı miktarına göre bireylerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek PCa riskine sahip olduğu bildirilmiştir [154]. Sigara kullanımı ile PCa nüksü veya PCa ile ilişkili mortalite arasındaki ilişkiyi incelendiği çalışmada PCa tedavisi alan bireylerde halen sigara kullananlarda yaşam boyu sigara kullanmayanlara göre 5,2 ve eski sigara içenlere kıyasla 2,9 kat daha fazla PCa nüks oranı tespit edilmiştir [155]. Yapılan başka bir çalışmada günde bir veya daha fazla paket sigara kullanmanın PCa riskini 1,9 kat arttırdığı saptanmıştır [156].Yapılan kohort çalışmada Kore, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Singapur'lu sigara kullanan bireylerde PCa

insidansında artış olduğunu gösterilmiştir [157]. Sigara kullanma hem PCa oluşumuna neden olurken hem de PCa sonrası devam eden sigara kullanma ise uygulanan tedavilerin sürdürülebilirliğine zarar vermektedir.

Ilımlı şarap tüketiminin prostat tümörü büyümesini önleyebileceğini veya yavaşlatabileceği öne sürülmektedir. Alkol alımının PCa riskiyle bağlantılı olup olmadığının araştırıldığı çalışmada özellikle aşırı sıklık ve yüksek düzeyde alkol alımının PCa riskinin artmasıyla ilişkili olduğu ve bu etkinin herhangi bir içecek türü ile sınırlı olmadığı saptanmıştır. Alkol alımı prostat tümörlerinin büyümesini hızlandırmakta ve metastatik PCa'ya ilerleme süresini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Bu etkileri ile alkol alımı PCa öldürücülüğü ile doğrudan bağlantılı bulunmuştur. Bu nedenle PCa tanısı alan bireylerin alkolü hemen bırakmaları önerilmektedir [158]. Japon erkekleri arasında yapılan prospektif çalışmada, alkol alımı ile prostat kanserinin evreye göre ilişkisi ve subjektif semptomlarla saptanan PCa araştırılmıştır. Sonuç olarak, alkol alımının ilerlemiş PCa ile doza bağlı olarak ilişkili olduğu ve alkolden uzak durmanın ileri evre prostat kanserinden korunmada önemli faktörler olabileceği bildirilmiştir [159]. Yapılan başka bir sistematik derleme ve meta-analizde ilk kez ve düşük miktarda tüketimle başlayan (>1.3, <24 g/gün) alkol alım düzeyi ile PCa riski arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi bulmuştur. Gelişmiş dünyada PCa'nın yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu bulguların halk sağlığı üzerindeki etkileri önemlidir [160].

### 2.5.5. Obezite ve diyabetin prostat kanseri ile ilişkisi

Beden kütle indeksinin (BKİ) 25 kg/m$^{2}$'nin üzerinde olması olarak tanımlanan fazla kiloluluk veya obezite, genel adipozitenin bir ölçüsü olup dünya çapında artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Visseral yağ dokusu, doğrudan kanser riskine etki eden obezite aracılı hormonları ve sitokinleri sentezleyen endokrin bir organ olarak tanınmaktadır [161]. Adipozite ve PCa arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmaların karmaşık olması ile birlikte çeşitli metabolik ve hormonal bozukluklar PCa oluşumuna etki etmektedir. Obez erkeklerde artan insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), cinsiyet hormonları ve adipokin sinyalinde meydana gelen bazı metabolik değişiklikler PCa riskini artırabilmektedir [162]. Artan adipozite sonucu oluşan obezite hem insülin/IGF ekseninin hiperglisemi ile kanser hücresi büyümesinde enerji sağlaması hem de inflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-1b ve IL-6) kanser hücresi apoptozuna (PTEN, PI3K-Akt ve MAPK sinyal yolağı ile) negatif etkisi ile PCa oluşumunda önemli rol oynamaktadır [163-165].

Radikal prostatektomi geçiren erkeklerde Tip 2 diabetes mellitusun (T2DM) obez erkeklerde artmış biyokimyasal nüks ve metastaz riski ile ilişkili olduğunu, ancak obez olmayan erkeklerde olmadığını bildirilmiştir [166]. Çok ırklı popülasyonda Yapılan bir çalışmada hem obezite hem de T2DM'nin, bağımsız olarak orta ve yüksek riskli PCa ile ilişkili olduğu ve obezitenin agesif PCa riskini artırdığı tespit edilmiştir [167]. Bununla birlikte obezitenin ve PCa'nın belirli evreleri üzerindeki etkisi değişkenlik göstermektedir. Beden kütle indeksi daha yüksek olan kişilerin erken evre prostat kanserine sahip olma olasılığı daha düşükken, agesif PCa karşı duyarlı olabilmektedir [168].

Tip 2 diabetes mellitus birçok kanser türü için bir risk faktörü gibi görünse de, çalışmalar T2DM ve PCa arasındaki ters ilişkiyi ortaya koymaktadır [169, 170]. Bu ters ilişkinin T2DM komorbiditesi ile prostat tarama testi yaptırma olasılığı artması ve T2DM regülasyonunda kullanılan, nispeten iyi tolere edilen metforminin PCa üzerindeki antitümorijenik etkisi ile olduğu bildirilmiştir [171]. Prostat kanseri ve T2DM arasındaki ilişki benzersizdir, çünkü PCa diyabetin koruyucu göründüğü tek kanser türüdür. Yapılan 45 gözlemsel çalışmanın toplandığı meta-analizi diyabetli erkeklerin diyabetsiz erkeklere kıyasla %14 daha düşük prostat kanseri riskine sahip olduğunu göstermektedir [170].

### 2.5.6. Prostat kanseri tedavisinde vücut bileşimi ve egzersizin önemi

Metabolik sendrom (MetS) ve inaktif yaşam tarzı, artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmaktadır. Fiziksel aktivitenin artışı, PCa riskini önemli ölçüde azaltırken, MetS olgusu PCa kanser riskini arttırmaktadır [172]. Yapılan bir çalışmada artan fiziksel aktivitenin PCa riskini azalttığı bildirlmiştir [173]. Anti androjen tedavi (ADT), tek başına veya bir adjuvan tedavi olarak, testosteron üretimini azaltılması ile birlikte PCa'nın büyümesini kontrol edebilmekte ve ilerlemiş PCa için omurga tedavisi olmaktadır. Bununla birlikte, ADT yağ kütlesini artırabilmekte ve yağsız kütleyi azalta bilmektedir. Bu da osteoporoz, sarkopeni, obezite, metabolik sendrom ve kardiyometabolik bozukluklara yol açmaktadır. Olumsuz vücut kompozisyonu değişiklikleri PCa hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir [174]. Yapılan bir çalışma, aerobik ve direnç egzersizinin, ADT tedavisi alan hastalarda fiziksel işlevi, vücut kompozisyonunu ve PSA seviyesini iyileştirdiğini göstermiştir [175]. Yapılan sistematik derleme ve meta-analizin ADT sonrası egzersize başlamanın ve doğru yoğunluk ve egzersiz süresini seçmenin ADT tedavisi alan PCa'lı bireylerin vücut bileşimini ve işlevini optimum düzeyde iyileştirdiğini ortaya koymuştur [176]. Beden kütle indeksi (BKİ)

ile PCa taraması için kullanılan PSA arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan diğer bir sistematik derleme ve meta-analizde, BKİ'deki 5 kg/m$^2$'lik bir artış, PSA'da - %5,88'lik bir artış ile ilişkilendirilmiştir [177]. Bu durum "Obezite paradoksunu" ile açıklamaktadır. Obezite paradoksu, sırasıyla 25–29,9 kg/m$^2$ ve 30–34,9 kg/m$^2$ BKİ sahip obez bireylerin, normale kıyasla daha düşük PCa ölüm riskine sahip olduğunu ifade eder. Obezite paradoksu, metastatik prostat kanseri hastaları da dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri ve evrelerinde gözlenmektedir [178]. Ayrıca metastatik PCa sağ kalımında uygun vücut kompozisyonu ve egzersiz miyokin salınımını, doğal öldürücü hücrelerin mobilizasyonunu ve ekspresyonunu ve GLUT-4 reseptörlerinin translokasyonunu arttırarak PCa'dan sağ kalımı desteklemektedir. Tek başına egzersiz veya egzersiz ve beslenme stratejileri ile visseral yağdaki azalmalar, özellikle PCa ölüm riskini azaltabilmektedir [178].Yapılan prospektif çalışmada ADT alan yüksek riskli PCa hastalarında egzersiz tedavisi (aerobik ve direnç egzersizi) antropometri, vücut kompozisyonu, PSA seviyesinde PSA'da önemli bir düşüş sağlanmıştır [179].

### 2.5.7. Prostat kanseri oluşumunda enfeksiyon ve inflamasyonun önemi

Enfeksiyon, obezite ve yüksek yağlı diyet gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu inflamasyon, PCa gelişimindeki ana etiyolojilerden birini oluşturmaktadır. İnflamatuar hücreler PCa tümörünün ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır [180]. Bakteriyel prostatit esas olarak Gam negatif üropatojenlerin enfeksiyonu ile meydana gelse de Gam pozitif ve cinsel yolla bulaşan patojenler de nedensel ajanlar olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda kronik bakteriyel prostatitli hastalarda Gam-pozitif suşların prevalansında önemli bir artış bildirmiştir [181]. Çok sayıda farklı bakteri türünün insan prostatını enfekte ettiği ve enfeksiyona neden olduğu bilinmekte olup ve bu organizmaların çoğu bakteriyel prostatitli hastalarda Yapılan bir çalışmalarda tanımlanmıştır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar PCa kanseri riskini arttırmaktadır. Bu enfeksiyonlara maruz kalan erkeklerin prostat kanseri riskinin %49 daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Yapılan meta-analizde *Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* spp, *Ureaplasma* spp ve BK virus enfeksiyonlarının PCa riskini arttırdığı vurgulamıştır [182]. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile birlikte ayrıca bakteriyel prostatitte E. *coli* ve *Enterococcus* en sık görülen türleridir; ancak *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp, ve *Serratia* spp. mikroorganizmaları da sıklıkla görülmektedir. *Chlamydia trachomatis*'in de patojen olarak kronik prostatitte yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkisi bulunmaktadır [180, 183].

Kronik inflamasyon, çeşitli kanserlerin gelişiminin arkasındaki ana etiyolojidir. Lokal alana göç eden inflamatuvar hücreler (T lenfositleri, makrofajlar, plazma hücreleri ve eozinofiller), normal epitelde DNA (genetik ve epigenetik modülasyonlar) mutasyonlarını indükleyen reaktif oksijen ve nitrojen türleri üretmektedir. Akut veya kronik inflamasyon prostatektomi örneklerinde hem iyi huylu hem de kötü huylu dokularda yaygın bir histolojik bulgudur. Prostat iltihabının nedenleri, prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalığa neden olan bakteriler, östrojenin hormonal değişiklikleri, fiziksel travma, prostat bezine idrar reflüsü ve beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerdir. Diyetle indüklenen inflamasyon yaşam boyu devam edebilmekte ve kronik inflamasyon ile PCa riskini arttıra bilmektedir [184, 185]. Tümör oluşumunu arttıran monosit kemotaktik protein-1 (MCP-)1, NF$\kappa$B, IL-1, IL-1$\alpha$, IL-1$\beta$, IL-6, IL-8, IL-18, IL-30, TGF-β ve TNF-$\alpha$ gibi sitokinler hem vasküler endotel büyüme faktörünün stimülasyonu hem de diğer sinyal yollarınının aktivastonu ile PCa tümör hücresi proliferasyonunu stimüle edebilmektedirler [185, 186]. Proliferatif inflamatuvar atrofi ile prostatit ve prostat karsinomu arasında ilişki bulunabilmektedir. Proliferatif inflamatuvar atrofiden prostatik intraepitelyal neoplaziye geçişte, hücresel detoksifikasyon işlevi, detoksifiye edici bir enzim olan glutatyon-S transferazın susturulmasıyla kademeli azalmaktadır. Bu azalma prostat epitel hücrelerin inflamatuvar oksidanlar veya karsinojenler tarafından genomik hasara duyarlılığının artmasına yol açmaktadır. Bunun ardından, prostat karsinomunu modüle eden ardışık somatik genom hasarı ortaya çıkmakta ve PCa meydana gelmeketdir [187, 188].

### 2.5.8. Prostat kanseri oluşumunda ailesel risk faktörleri

Prostat kanseri gelişim mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da; biyolojik, genetik, genomik instabilite (kararsızlık) ve epigenetiğin de aralarında olduğu etiyolojik faktörler hastalık gelişiminde etkin rol almaktadır [189]. Ailesel soy geçmişinde prostat kanserinden etkilenen erkeklerde prostat kanseri riskinin arttığını tespit edilmiştir. Etkilenen aile üyelerinin sayısı ve akrabalık derecesine göre PCa riski artış değişebilmektedir. Prostat kanseri sporadik, ailesel veya kalıtsal fenotip olarak üç sınıfa ayrılmaktadır [190]. Hem baba hem de erkek kardeşte aile öyküsü olan bireylerde PCa riskinin 2,3 kat arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte ailesel PCa öyküsü olan erkeklerde <65 yaşında ortaya çıkan erken başlangıçlı PCa riskinde artış belirlenmiştir. Yapılan meta analiz ailede PCa öyküsü ile erkeklerde PCa riski arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Ayrıca PCa riskinin kalıtsal bir bileşeni olabileceği öne sürülmüştür. Biyogenetikteki ilerlemeler, PCa'nın ailesel

formlarında yer alan, genetik polimorfizmler ve mutasyonların tanımlanmasına izin vermiştir [190]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar PCa'nın kalıtılmsal risklerini herediter, sporadik ve ailesel olarak sınıflandırılabilmesine rağmen, PCa duyarlılık genlerini belirlemek amacıyla yapılan çok sayıda moleküler düzeydeki çalışmada PCa'ya sebep olan yüksek penetranslı yatkınlık genin tespit edilemediğinden bu iki grubu net olarak ayırt etmek mümkün değildir [189]. Ailesel prostat kanseri, en az bir birinci derece akrabada prostat kanseri olması olarak tanımlanırken, sporadik kanserlerde ailede prostat kanseri bulunmamaktadır. Kalıtsal PCa ise 55 yaşından önce etkilenen üç kuşak, etkilenen üç birinci derece akraba veya iki akrabada etkilenen bir aile olarak tanımLanmaktadır [191].

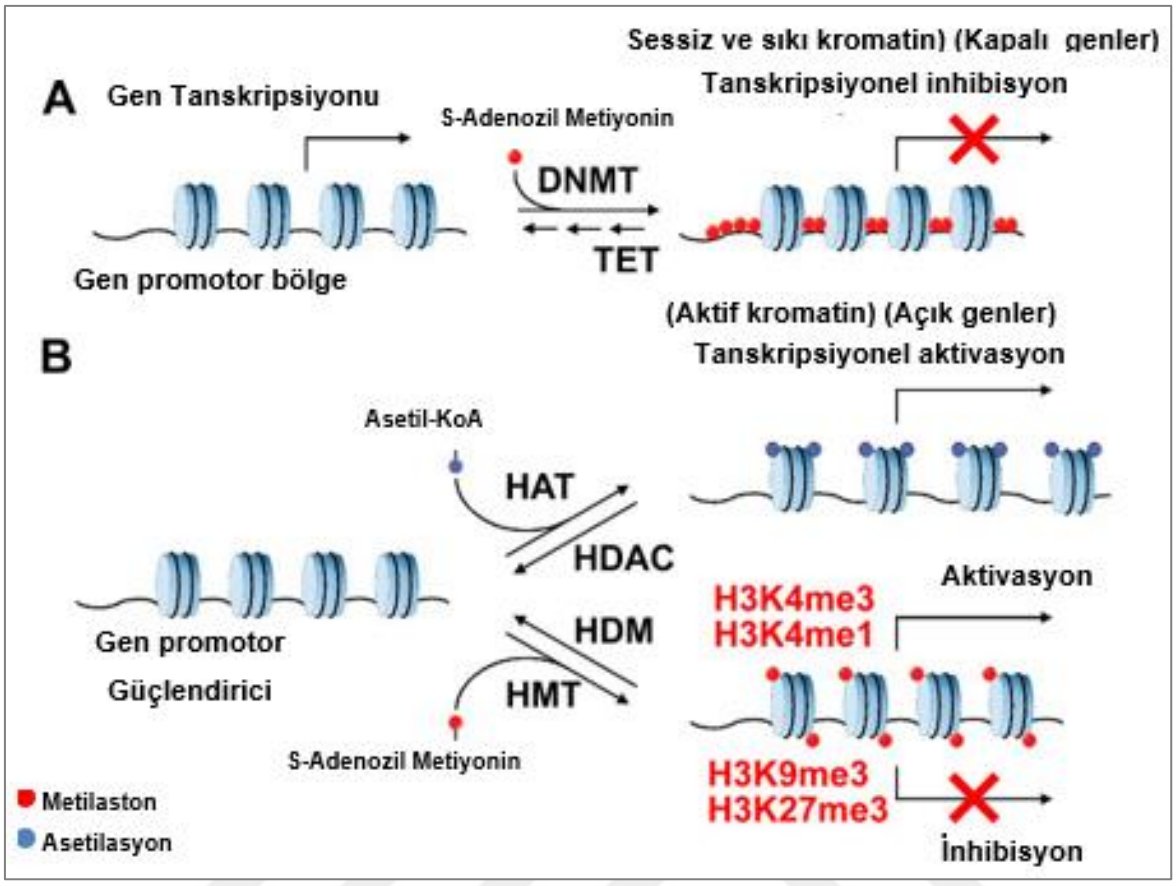
## 2.6. Prostat Kanseri ve Genetik İlişkisi

Epidemiyolojik kanıtlar beslenme ile birlikte çevresel faktörler, yaşam tarzı, genetik kalıtım ve steroid hormonlarında prostat kanseri gelişimine önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur [8, 9]. Çeşitli genetik değişimlerin birikimi sonucu oluşan çok basamaklı farklılaşmalar normal prostat epitel dokusundan, PCa kanser dokusunun oluşumuna kadar olan süreçte rol almaktadır [192]. Kromozomal anomaliler sonucunda oluşan genetik yatkınlık, onko genlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin fonksiyon kaybı PCa gelişimine zemin hazırlamaktadır [193]. Geçtiğimiz on yılda, mRNA dizilimi, tam genom DNA dizilimi ve proteom profillemedeki benzersiz ilerlemeler farklı PCa alt tiplerinin temelini oluşturan genetik temele ilişkin önemli bilgiler edinilmesine olanak sağlamış olup, kromozom 4, 11, 14, 15, 19 ve Y kromozomu dışında kalan tüm kromozomlarda PCa ilişkili anomaliler saptanmıştır [194]. Bu tür etkenler prostat kanseri öncü lezyonları olan PIA lezyonlarının meydana gelmesine sebep olmaktadır. Çeşitli etkenler ile meydana gelen PIA lezyonları artan onkogen ekspresyonu, kısaltılmış telomere boyutu ve susturulmuş GSTP1 gen ekspresyonu sonucu PIN dokunun oluşumuna ve ilerleyen evrelerde PCa kanseri oluşumuna neden olmaktadır [11]. Prostat kanserinde histon deasetilazlar (HDAC), histon metiltransferazlar (HMT) ve mikroRNA'ların (miRNA) ekspresyonundaki değişikliklerin yanı sıra değişen histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu seviyeleri gözlemlenebilmektedir [195].

### 2.6.1. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları

DNA metilasyonu

Gen düzenlemesinin yaygın bir epigenomik mekanizması olarak DNA metilasyonu önem arz etmektedir. Gen ifadesinin baskılanması ve genomun yapısal bütünlüğünün korunmasında rol almaktadır. DNA metilasyonu genomda yalnızca CpG dinükleotidLerinde guanozine göre 5'lokalizasyon gösteren sitozin bazının 5. karbonuna DNA metiltransferaz enzimi ile metil grubu (-CH3) eklenmesi sonucu (metil vericisi olarak S-Adenozil Metiyonin (SAM) rol alır), 5- metilsitozin (5-MeC) meydana gelmesidir. DNA metiltransferazlar (DNMT) adı verilen bir enzim ailesi tarafından katalizlenen DNA metilasyonu replikasyon işlemi ardından gerçekleşmektedir. DNMT ailesinin DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b ve DNMT3L olmak üzere memelilerde 5 üyesi bulunmaktadır [196]. DNA metilasyonu, DNA demetilasyonunun ilk adımı olan 5mC'nin hidroksilasyonunu katalize eden bir 5-metil-sitozin dioksijenaz sınıfı olan (ten-eleven translocation 1) (TET1), TET2 ve TET3 genleri tarafından kodLanan ten-eleven translocation (TET) proteininin aktivitesi ile (5-metilsitosini 5-hidroksimetilsitosine, 5-formilsitosine ve 5-karboksitosine okside eder) tersine çevrilmektedir (Şekil 2.3 A.) [197]. Kanser hücrelerinde DNA hipometilasyonu (genom çapında) ve DNA hipermetilasyonu (gen promotörlerinde lokal) karakterize anormal bir DNA metilasyonu meydana gelmektedir. DNA hipometilasyonuna genellikle DNMT enzimlerindeki fonksiyon kaybı neden olurken, DNA hipermetilasyonuna DNMT'lerin yukarı regülasyonu veya TET genlerindeki fonksiyon kaybı sebep olmaktadır [198]. Anormal metilasyon onkogenez ile ilişkilendirilmiş olup, birçok tümör tipinde ve iyi huylu dokular arasında metilasyon farklılıkları bildirilmiştir. Memeli genomunda tüm sitozinlerin %3-4'ü metile halde bulunmaktadır. Transkripsiyon faktörleri metile olan bu bölgelere bağlanamadıklarından, DNA metilasyonu doğrudan mRNA transkripsiyonun baskılanmasına neden olmaktadır [199]. Metilasyon sonucu DNA'nın inaktive olması ile birlikte protein ekspresyonunu engellenmektedir [200]. DNA metilasyonu kromatin yapısı ve gen stabilitesini etkileyen ve sık görülen epigenetik modifikasyon olmakla birlikte, tümör baskılayıcı genlerin CpG adacıklarındaki atipik DNA promotor metilasyonu PCa oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır [201].




(A) Gen promotörleri üzerindeki DNA metilasyonu, kromatinlerde meydana gelen bozulmalar ile transkripsiyon inhibisyonuna neden olur. Kromatin aktif durumda iken genler eksprese edilirken, kromatin sıkı durumda olduğuna genler ekprese olmaz. (B) Histon modifikasyonları, gen promotör veya aktivasyon artrıcı bölgelerde meydana gelebilmektedir. Bu mekanizma gen aktivasyonuna veya inhibisyonuna neden olabilmektedir. Asetilasyon, gen aktivasyonu ile ilişkiliyken, metilasyon, belirtildiği gibi, metillenmiş tortuya göre aktivasyon veya baskı ile ilişkilendirilebilir.

Şekil 2.3. Gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi

DNA metilasyon değişiklikleri PCa epigenetik değişikliklerin en iyi anlaşılanları olup karsinojenez ve hastalık ilerlemesi boyunca incelenmiştir. GSTP1, RASSF1A ve APC gibi anahtar tümör baskılayıcı genlerin DNA hipermetilasyonu PCa'nın bilinen ana öncü lezyonu olan yüksek dereceli PIN'de gözlemlenmiştir. GSTP1 spesifik genlerin susturulması, hücresel hassasiyet ve DNA hasarı ile birlikte yüksek dereceli PİN neoplazmaların %75'inden fazlasında ve neredeyse tüm prostat karsinomlarında (%95) gözlenmektedir [202]. Prostat kanseri karsinojenezin erken evrelerine eşlik eden bir ilk hipermetilasyon artışını takiben PCa ilerlemesi aşamalarında çok sayıda hipermetilasyon değişikliğinin meydana gelmesi olasıdır. Prostat kanserleri normal prostat dokularında metillenmiş genomik bölgelerin yetersiz metilasyonunu sonucu oluşan DNA hipometilasyonu sonucunda da meydana gelebilmektedir. Bu tür hipometilasyon değişiklikleri, hastalığın ilerlemesinde

ilk hipermetilasyon artışından daha sonra ortaya çıkması ile birlikte daha çok metastazlarda belirgin olarak görülmektedir [203].

Histon modifikasyonları

Canlı organizmada genetik bilgi bulunduran DNA molekülü nükleusta histon ve non-histon proteinlerden oluşan kromatin adı verilen nükleoprotein kompleksi halinde bulunmaktadır. Kromatin heterokromatin ve ökromatin olarak iki formda bulunmaktadır. Heterokromatin daha yoğun, kompakt ve transkripsiyonel açıdan sessizken, ökromatin transkripsiyonel olarak aktiftir. Histonların N-terminal kuyruk kısımları metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubikutinasyon, sumolasyon, ADP ribozilasyon, deiminasyon ve prolin izomerizasyonu gibi çok çeşitli ve farklı modifikasyonlar ile post translasyonel gen düzenlenmesinde aktif rol almaktadır. Bu modifikasyonlar DNA ve histon proteinleri arasındaki etkileşimi farklılaştıra bilmektedir. Histon modifikasyonları geri dönüşümlü ve dinamik mekanizmalar olup gen transkripsiyonu, X kromozom inaktivasyonu, heterokromatin oluşumu, mitoz, DNA tamir ve replikasyonu gibi epigenetik programlarının kodLamasında görev yapmaktadır [204]. Histon asetilasyonunda HAT (histon asetil transferaz) görev alırken deasetilasyonunda histon deasetilaz (HDAC) enzimleri tol almaktadır. Bu enzimler ile birlikte histon metil transferaz'da (HMT) histon madifikasyonlarını regüle etmektedir. Anormal HAT ve HDAC aktiviteleri birlikte bu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan anormal epigenetik değişiklikler PCa'nın da yer aldığı çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir [205]. Transkripsiyonel olarak trimetile H3 ile zenginleştirilen lizin 4 (H3K4me3) aktif promotör olarak görev alırken, trimetile H3 zenginleştirilen lizin 9 veya 27 aktif olmayan promotör olarak rol almaktadır. Düzenleyici güçlendiriciler olarak monometile H3 ile zenginleştirilen lizin 4 (H3K4me1) veya asetillenmiş H3 ile zenginleştirilen lizin 27 (H3K27ac) görev almaktadır. Bu mekanizmalar kromatindeki geri dönüşlü değişiklikleri düzenlemektedir (Şekil 2.3 B.) [206]. Özellikle, PCa hücrelerindeki histon işaretlerindeki değişiklikler, ya aktif histon işaretlerinin (H3K4me3) zenginleştirilmesiyle ya da baskıcı işaretlerin (H3K27me3) aktif işaretlerle (H3K9ac) değiştirilmesiyle karakterizedir [207]. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmaların yalnızca protein kodLayan genlerin ekspresyonunu düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda miRNA'ların da ekspresyonunu etkilediğini ortaya koymuştur. miRNA'nın 100'den fazla çeşidinin epigenetik faktörler aracılığıyla düzenlendiği ve yaklaşık yarısının 20'den fazla tümör tipinde kansere spesifik

metile oldukları belirlenmiştir [205]. Dokulardaki histon modifikasyonlarının ölçümüne yönelik teknolojiler geliştikçe, insan PCa dokularındaki histon modifikasyonlarına ilişkin bilgiler gelişmektedir. Prostat kanseri dokularında in situ immünohistokimya ve immünofloresan mikroskopi kullanılarak histon modifikasyonlarının global seviyelerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmada genel histon asetilasyon seviyelerindeki değişiklikler ve histon dimetilasyonunun PCa oluşumuna etki ettiği tespit edilmiştir [208].

### 2.6.2. Gen ekspresyonu

İnsan DNA nükleotid dizisindeki herhangi bir nadir değişiklik her zaman olmamakla birlikte, genellikle hastalığa neden olan bir niteliğe sahip "mutasyon" olarak adLandırılır. Nükleotit dizisindeki bu değişiklik, fenotipik değişikliklere neden olabilir veya olmayabilir. Bununla birlikte popülasyonda %1 veya daha yüksek sıklıkta meydana gelen DNA sekansındaki bir varyasyon, polimorfizm olarak adLandırılır. Polimorfizmler de tıpkı mutasyonlar gibi bir veya daha fazla nükleotid değişikliğinden meydana gelebilir [209]. DNA molekülünün taşıdığı genin genetik kodun ve nükleotid dizisinin protein moleküllerine çevrilerek işlevsellik kazanması gen ekspresyonu olarak tanımLanmaktadır. Gen ekspresyonu bir hücrenin değişen ortamına yanıt vermesine izin veren sıkı bir Şekilde düzenlenmiş bir süreçtir. Gen ekspresyonu transkripsiyon ve translasyon olarak adLandırılan iki ana aşamanın toplamı ifadesi ile tanımLanmaktadır. Transkripsiyon DNA'da saklanan genetik bilgilerin bir RNA molekülü (mRNA, tRNA, rRNA) sentezi suretiyle kopyalanması veya yazılması olarak ifade edilmektedir. Translasyon ise transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan, bir protein molekülüne ait genetik bilgilerin okunması veya bir protein molekülü haline çevrilmesidir [210, 211]. Son yıllarda Yapılan bir çalışmalar, prostat kanseri hücrelerinde meydana gelen DNA metilasyonunu (hiper ve hipometilasyon), histon modifikasyonunu, kromatinlerin yeniden modellenmesi ve gen ekspresyonunu etkileyen mRNA'larda gelen meydana epigenetik değişikliklerin gen ekspresyonunu etkileyerek PCa oluşumuna etki etiğini ortaya koymuştur [212, 213]. Gen ekspresyonunun genetik kontrol mekanizmalarını anlamak, insan genomunun fonksiyonel unsurları hakkında bilgi sağlayacak ve insan hastalıklarının riskini değiştiren polimorfizmleri ortaya çıkaracaktır [214]. Gen ekspresyonu için analiz edilen hücrelerde göreceli miktar (relative quantity) (RQ) (bağıl miktar) değeri >1 yoğunluğa sahip dokular pozitif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir. RQ değeri <1 yoğunluğa sahip dokular ise negatif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir [215]. Prostat

kanserinde meydana gelen mortalitede tümör çeşidi ve metastazı önem arz etmektedir. Bu nedenle PSA seviyesi, Gleason skoru, klinik tümör evresi gibi yaygın olarak kullanılan biyokimyasal, histopatolojik ve klinik kriterler ile birlikte tümör baskılayıcı genlerin kaybı veya onkogenlerin artışı gibi moleküler genetik yaklaşımlar preoperatif ve postoperatif dönemde PCa hastalarının yaşam kalitesi ve sağkalım olasılığını arttırmaktadır [216].

### 2.6.3. Kalıtsal prostat kanseri genleri

Kalıtsal yatkınlık artık PCa için güçlü risk faktörü olarak kabul edilmekte olup klinik olarak önemlidir. Bu duyarlılığın ardındaki genetik mekanizmanın başlangıçta düşünülenden daha karmaşık olduğu ortaya çıkmıştır [217]. Prostat kanserinin prevalans taraması Yapılan bir çalışmada ailede PCa öyküsü bulunan bireylerde PCa saptama oranı sporadik göre yüksek bulunmuştur. Ancak hangi bireylerin kalıtsal prostat kanseri için risk altında olduğuna dair standart bir tanım benimsenmemiştir. [218]. Aliede PCa'dan etkilenen birey sayısı arttıkça (baba ve kardeş) birinci derece akrabalarda PCa gelişme riski artmaktadır [219]. Risk, hangi aile üyesinin etkilendiğine bağlı olarak orta düzeyde değişir; öyle ki, erkek kardeşi veya babası herhangi bir yaşta prostat kanseri teşhisi konan bir birey, 20-24 yaş arasında prostat kanseri geliştirme relatif riski (RR) sırasıyla 3.1 ve 2.4.oranında artabilmektedir [220]. Bununla birlikte sadece erkek akrabalarda görülen PCa değil ailede kadın bireylerde görülen meme ve yumurtalık kanserine yüksek yatkınlığı olması da erkek bireylerde PCa riskini arttırmaktadır. Yapılan bir kohort çalışmasında, annesi veya annesi veya kız kardeşi meme/yumurtalık kanseri olan erkeklerde PCa RR'si annenin hastalığında 2.0, anne veya kız kardeş hastalığında 1.7 kat yükselmiştir [221]. Kalıtsal PCa için ELAC2, RNASEL, MSR1, NSB1, HOXB13 ve MMR, CHEK2, PALB2, BRCA1-2 ve ATM (DNA hasar onarımı) genleri olası kalıtsal duyarlılık genleri tanımlanmış olsa da kalıtsal PCa vakalarının (%15) oranı düşüktür. Ancak 55 yaş öncesi PCa tanılarında bu oran yaklaşık %45'e kadar çıkabilmektedir. Prostat kanseri risk genlerinin arasında en kritik olan 8q24 bölgesidir. Bu bölgede proto-onkogen MYC genidir. Bu bölgede, tek nükleotid polimorfizmleri sık görülmesi sebebiyle risk faktörlerinin başında gelmektedir [222].

### 2.6.4. Sporadik prostat kanseri genleri

Prostat kanseri başlaması, gelişmesi ve invazyonunda rol oynayan moleküler yolakların çoğunluğu (%85) sporadiktir. Bu bağlamda, tümör supresör genler ve onkogenler, PCa

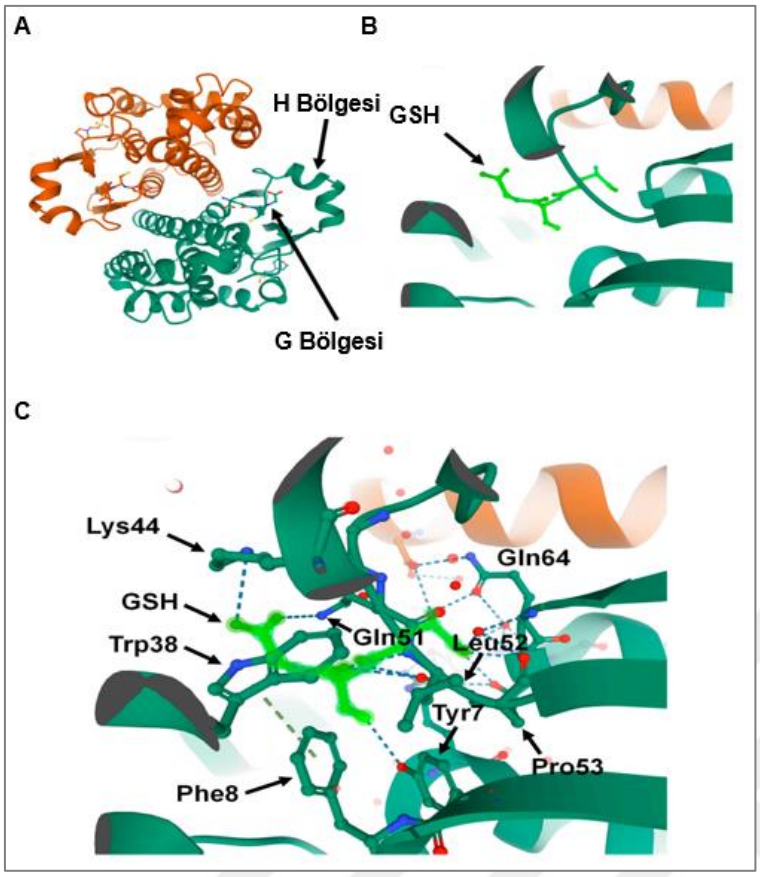
gelişimi, ilerlemesi ve androjenden bağımsız fenotiplerin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır [222]. Sporadik PCa'dan sorumlu tümör supresör genlerinin başında; p53, PTEN, CDKN1B (p27), MX11, NKX3.1, RB, GSTP1, KLF6, CDKN2A, ATFB1 gelirken; onkogenler ise c-MYC, c-ErB2 (Her-2 neu), BCL-2, PSCA, ERG, ETV1, AMACR, PIM1, Hepsin, AR, CYP17, SRD5A2, CYP3A4, VDR, STAT5 genlerden oluşmaktadır [223]. DNA onarımı yollarını ve hücre döngüsünün bileşenlerini düzenleyen AR, PI3K-PTEN, WNT'de meydana gelen genetik değişiklikleri, neredeyse tüm metastatik PCa'larda ve primer PCa'da sıklıkla görülmektedir [224].

### 2.6.5. GSTP1 gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi

Glutatyon (GSH olarak da adLandırılan) glisin, sistein ve glutamik asitten oluşan bir tripeptit olan hücresel metabolizmanın endojen bir bileşenidir. Ksenobiyotik maddelerin faz II detoksifikasyonunda aktif rol almakla birlikte vücudu indirgeyici ajanlardan korumaktadır. Amino asitlerin aksine, glutatyon konjugasyonu karbon, oksijen, nitrojen veya sülfür atomları gibi elektrofilik substratlar ile reaksiyona girmektedir. Glutatyon S-transferazlar toplam hücresel proteinin ~% 10'unu oluşturmakla birlikte üç enzim ailesini (sitozolik, mitokondriyal ve mikrozomal) içermektedir [225]. Mikrozomal GST'ler, eikosanoid ve glutatyon metabolizmasında yer alan membran ilişkili proteinlerken, sitoplazmik GST'ler, 4-nitrofenil asetatın tiyolizini katalize edilmesi , tiyol transferaz aktivitesi, trinitrogliserini, dehidroaskorbik asidi ve monometil dekanoik asidin azalatılması ve etil maleatı ve ketosteroidLerin 5-3 izomerizasyonunun katalize edilmesi gibi bir çok aktivite sergilemektedirler [226]. Amino asit dizilerindeki benzerlik, genlerin farklı yapıları ve immünolojik çapraz reaktivitelerine göre GST'ler Alfa (α), pi (π), mu (μ), teta (θ) , omega (ω), sigma (σ) ve zeta olarak yedi alt guba ayrılmakta olup μ, θ ve π, memelilerde en çok çalışılan GST alt tipleridir [227]. Glutatyon S-transferazlar düzenleyici kinazlar gibi çeşitli faktörlerle etkileşime girerek hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümüyle ilgili çok sayıda yolu modüle etmekte ve sitoprotektif ve düzenleyici işlevleri ile kanser hücresi proliferasyonu ve ölümünde önemli bir rol oynamaktadır. GST enzimleri ayrıca kemoterapi ilaçlarının detoksifiye edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır [228]. Glutatyon S-transferazların benzer tersiyer yapılar sergilemekte ve memelilerde homodimerler olarak bulunmaktadır (Şekil 2.4. A). GST ailesi üyeleri N-terminal alanı ve C-terminal alanı olmak üzere iki alandan oluşan temel bir protein katına sahiptir. Glutatyon S-transferaz N-terminal alan katı glutatyon peroksidazlar ve glutaredoksinler gibi diğer hücresel homeostaz ve

detoksifikasyon proteinlerine benzerdir. N-terminal alanı protein yapısının yaklaşık üçte birini oluşturur ve bir β-α-β-α-β-β-α motifinden oluşur. G-bölgesi olarak da bilinen N-terminal alanındaki β-β-α motifi izoformLar arasında en çok korunan kısım olup GSH'nin γ-glutamil fragmanını tanıyarak indirgenmiş GSH için bağlanma bölgesi sağlamaktadır (Şekil 2.4. B). Glutatyon S-transferazların β3 sarmalının N-terminal ucunda bulunan bir prolin kalıntısı, tüm sitosolik ve mitokondriyal GST'ler arasında korunmaktadır. Bu prolin, GSH-sisteinil parçasının omurga amin grubu ile hidrojen bağı etkileşimLeri sağlamaktadır (Şekil 2.4. C). Bununla birlikte, GST'lerin C-terminal alanı, protein yapısının diğer üçte ikisini oluşturur ve tamamı α-helikal alandan meydana gelmektedir. Glutatyon S-transferaz P 1'in Yapısı Şekil 2.4. de sunulmuştur [228]. Glutatyon S-transferaz P1 geni tarafından kodLanan izozim G ve H bölgeleri ile birlikte metabolizma, detoksifikasyon ve potansiyel olarak genotoksik yabancı komplekslerin ortadan kaldırılması gibi çok çeşitli fizyolojik mekanizmalar düzenlemekte böylece hem metabolitlerin detoksifikasyonunu sağlamakta hem de DNA'yı oksidanların ve metabolitlerin hasarından korumaktadır [229]. Hücresel bir "bakıcı" olarak işlev gösteren GSTP1 ekspresyonunun veya aktivitesinin genetik (silme veya mutasyon) veya epigenetik değişiklikler yoluyla zayıflatılması hücresel detoksifikasyon kapasitesini azaltmaktadır [230].

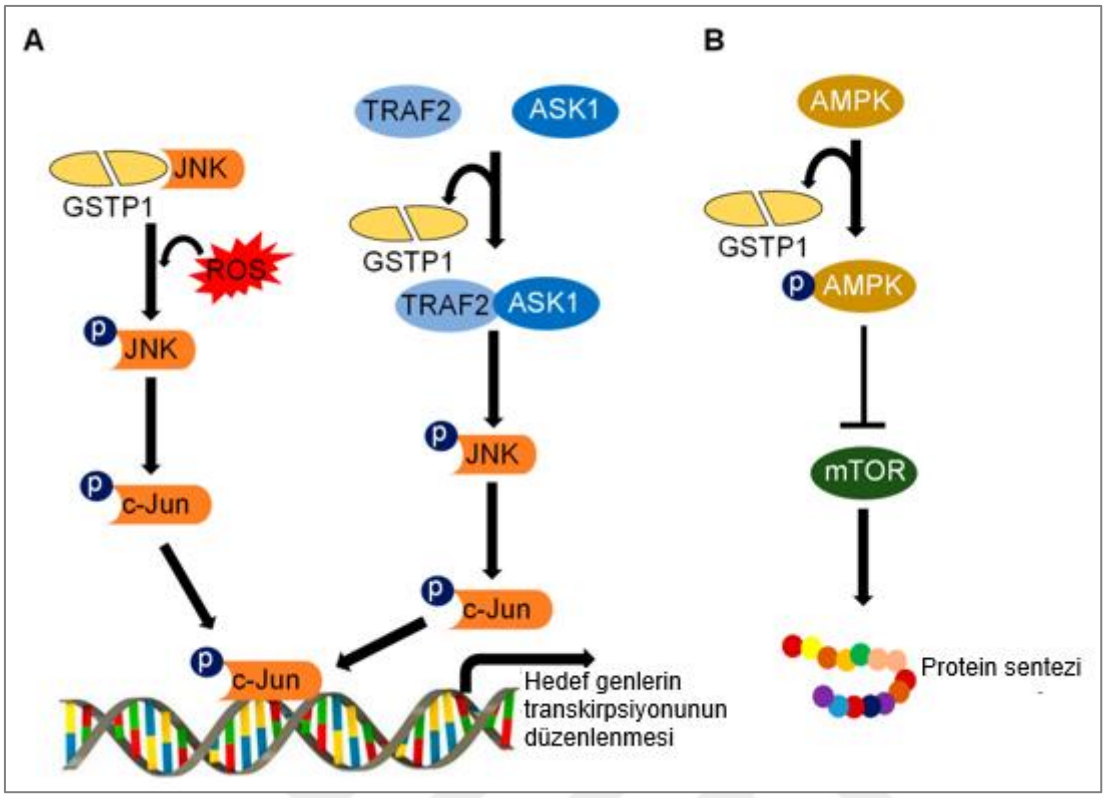
Hücre ölümü sinyal mekanizmalarında yer alan mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarının üyeleriyle etkileşime girmektedir. GST protein ailesinin spesifik bir alt tipi olan GSTP1, oksidatif stres sensörü olarak görev yapmakta ve karşılaşılan ROS düzeyine bağlı olarak hücrenin hayatta kalması veya apoptoz için JNK sinyal yollarını modüle etmektedir (Şekil 2.5. A). Ayrıca GSTP1, apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1'in (ASK1) otofosforilasyonunu azaltarak TRAF2-ASK1 kaynaklı apoptozu inhibe etmektedir. Tersine, GSTP1'in susturulması TRAF2-ASK1 ilişkisini ve ASK1 ile JNK'nın hiperaktivasyonunu tetiklemektedir (Şekil 2.5. A). Glutatyon S-transferazlar izozimlerinin de mTOR sinyal yolunu negatif olarak düzenlediği bilinmektedir. GSTP1'in ekspresyonu AMPK aktivitesini artırabilmekte ve mTOR yolağını inhibe etmektedir (Şekil 2.5. B) [228].




(A) G- ve H-bölgelerini gösteren GSTP1'in homodimer şekli (B) Ligand glutatyon (GSH) tarafından kaplanan G bölgesinin büyütülmüş görünümü (açık yeşil ile gösterilmiştir). (C) Glutatyon (açık yeşil), GSTP1'in G bölgesini çevreleyen amino asitlerle hidrojen bağlayıcı etkileşimLer oluşturur

Şekil 2.4. Glutatyon S-transferaz P 1'in yapısı [228]

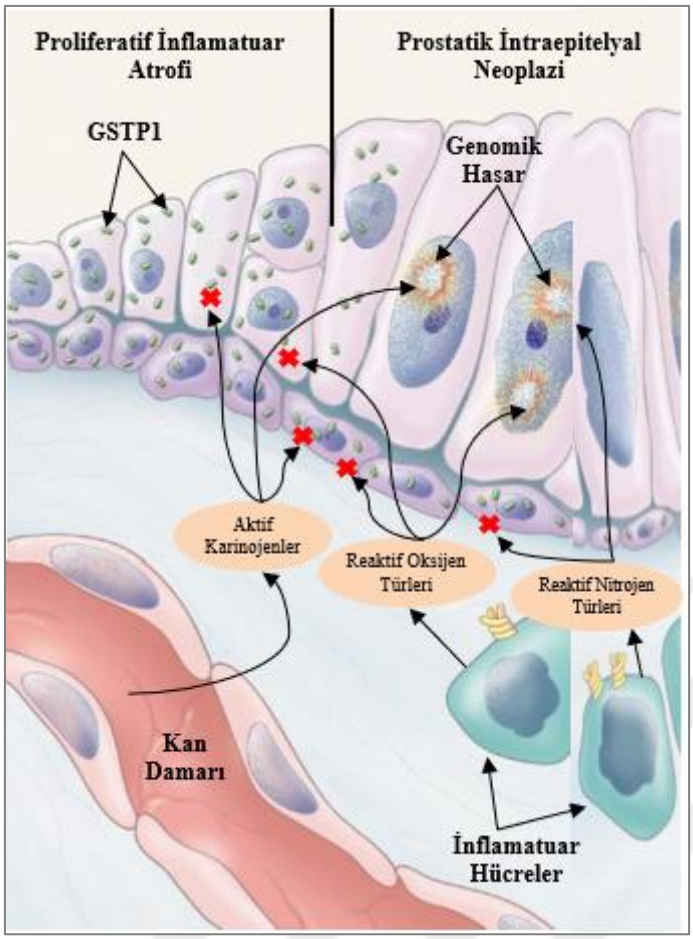
Glutatyon S-transferaz P1 CpG adasındaki CpG dinükleotidLerindeki anormal sitozin metilasyonu hassas bir biyobelirteç olmakla birlikte transkripsiyonel baskılama ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Glutatyon S-transferaz P1 gen ekspresyonunun kaybı insan prostat karsinomlarında ve yüksek dereceli PIN lezyonlarının yaklaşık %70'inde gözlenmekte olup PCa'da en sık meydana gelen genetik bozukluktur [231].




(A) Oksidatif stres altında, GSTP1 ve c-Jun N-terminal kinaz 1 (JNK1) arasındaki etkileşim engellenmekte ve c-Jun'un fosforilasyonuna ve hedef genlerin transkripsiyonu sağlanmaktadır. Benzer Şekilde, GSTP1'in yokluğunda, tümör nekroz reseptörle ilişkili faktör 2 (TRAF2) ve apoptoz sinyal düzenleyici kinaz (ASK1) etkileşime girer ve c-Jun'un fosforilasyonu ile genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. (B) GSTP1 hücrelerde adenozin monofosfatla aktive olan protein kinazın (AMPK) fosforilasyonu, rapamisin (mTOR) yolunun mekanik hedefini inhibe ederer ve protein sentezin düzenlemektedir.

Şekil 2.5. Hücre sinyalleşmesinde GSTP1'in çok yönlü etkileri [228]

GSTP1, prostat hücrelerini aşırı kızarmış ve pişirilmiş etlerde bulunan 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridin ve aminoimidazoazoaren (HA) gibi kanserojenlerin veya inflamasyon bölgelerinde bulunan çeşitli oksidanların aracılık ettiği genomik hasara karşı koruyan bir "bakıcı" gen görevi görmektedir [232]. Prostat kanserinde GSTP1 ekspresyonunun aşağı regülasyonu, erken teşhis ve prognoz için yararlı bir biyobelirteç olabilmektedir. İnsan PCa hücrelerinde GSTP1 ekspresyonunun kaybı, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına duyarlılıklarını artmaktadır [233]. Prostat hücrelerinde GSTP1'in koruyucu aktivitesinin kaybı ve karsinojenlerin aracılık ettiği genomik hasara karşı artan hassasiyet Şekil 2.6. da sunulmuştur [12].




Karaciğer sitokrom P-450 enzimleri tarafından aktive edilen diyet karsinojenleri ve inflamatuvar hücreler tarafından hazırlanan oksidan karsinojenler, bazal epitel hücrelerinde ve proliferatif inflamatuvar atrofi hücrelerinde GSTP1 tarafından detoksifiye edilmektedir GSTP1'den yoksun prostatik intraepitelyal neoplazi hücreleri, bu tür karsinojenlerin aracılık ettiği genomik hasara maruz kalmaktadır. Kırmızı X, kanserojenlerin durdurulmasını ve detoksifikasyonunu gösterir.

Şekil 2.6. Prostat hücrelerinde GSTP1'in koruyucu aktivitesinin kaybı ve karsinojenlerin aracılık ettiği genomik hasara karşı artan hassasiyet

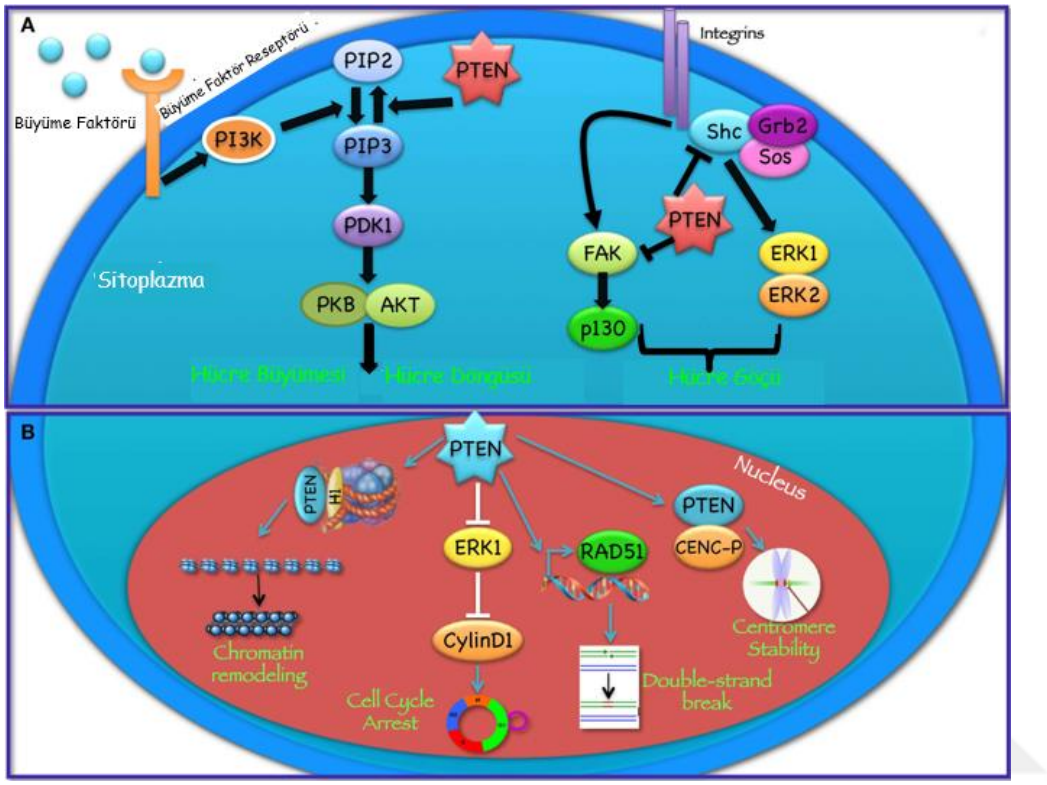
Yapılan bir çalışmada retrospektif hasta kohortundan alınan doku mikrodizilerinde in vivo GSTP1 ekspresyonu kaybı doğrulanmış ve hastalığa özgü sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca östrojen reseptörü/endotelyal NO sentaz kompleksinin transkripsiyonel baskılama ile GSTP1 metilasyonuna neden olduğu ve gen ekpsreyonunu azaltarak inaktive ettiği vurgulanmıştır [234]. Bununla birlikte GSTP1'in aşırı ekspresyonu, bir dizi kemoterapötik ajana karşı direnci arttırmada rol oynadığı, GSTP1 ekspresyonunun PCa vakalarının %5-10'unda korunduğu tahmin edilmesine rağmen, bu vakaların moleküler ve klinik özellikleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır [235].

### 2.6.6. PTEN gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi

Fosfataz ve tensin homologu (PTEN) 10. Kormozomun uzun koluna q23 yerleşimLi olup, PCa oluşumundan en fazla etkilenen tümör baskılaycı genler arasında yer almaktadır [236]. Lipit ve protein fosfataz aktivitelerine sahip PTEN, 403 amino asitten (MW 47 kDa) oluşmakta ve beş fonksiyonel alan ile karakterize edilmektedir [237]. Ayrıca PTEN, birçok biyolojik fonksiyonu düzenlemede görev yapmaktadır. Bununla birlikte PTEN, PIP3'ü PIP2'ye defosforile ederek, Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) /Akt sinyal yolağının iyi bilinen bir negatif regülatörü olarak rol almakta ve AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) ekseni tarafından kontrol edilen hücresel döngü, apoptozis indüksiyonu, transkripsiyon, translasyon, anjiyogenezin uyarılması gibi yolakları düzenlemektedir. Ayrıca fokal adezyon kinaza ve SHC'ye yönelik protein fosfataz aktivitesi yoluyla PTEN hücre göçünü etkileyen karmaşık yolakları modüle etmektedir. Çekirdekte PTEN polo-like kinase 1 ve Aurora kinases gibi onkoproteinlerin ubikuitine bağlı bozunmasını kontrol ederek genomik bütünlüğün korunmasında, DNA çift sarmal kırılmalarının onarılmasında, homolog rekombinasyonun kontrol edilmesinde rol almaktadır. Fosfataz ve tensin homologu, ERK fosforilasyonunu ve siklin D1 seviyelerini modüle ederek hücre döngüsü kontrol etmekte ve histon H1'e bağlanarak kromatinin yeniden Şekillenmesini düzenlemektedir. PTEN hücresel foksiyonları Şekil 2.6. da sunulmuştur [236]. Tümör supressör genler p53 ve sikline bağımlı kinaz inhibitörü p27 meydana gelen mutasyonlar, PTEN kaybı ile birleştirildiğinde, AKT-mTORC1-4EBP1 ekseninin aktivasyonu yoluyla miR143 biyogenezinin inhibisyonunu ve HK2 mRNA stabilitesini arttırmaktadır. Genetik çalışmalar, Warburg etkisi olarak bilinen HK2 aracılı aerobik glikolizi prostat kanserinin PTEN-/p53- susturulması ve in vivo olarak daha agesif PCa insidansı ile ilişkilendirilmiştir [238]. Prostat kanserinin hem başlangıcında hem de gelişiminde rol alan PTEN, daha çok agesif PCa ile korelasyon göstere bilmektedir [239, 240]. Fosfataz ve tensin homologu gen ekspresyon düzeyinde meydana gelen azalma, serum düzeyi ile ilişkili sonra gözlenen apoptotik değişikliklerden önce gelir.

Fosfataz ve tensin homologu geni ekspresyonunun epigenetik susturulması promotörünün veya histon modifikasyonlarının hipermetile CpG yoluyla gerçekleşmektedir. Yetersiz PTEN seviyeleri veya seviyelerinde bir azalma, proliferasyonun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olmakta bu da PCa hücrelerinin artışını indüklemektedir. Prostat kanserli

bireylerde PTEN fonksiyon kaybı (susturulması) oldukça yaygın (% 50-80) olarak görülmektedir [241].




Şekil 2.7. PTEN hücresel foksiyonları [236]

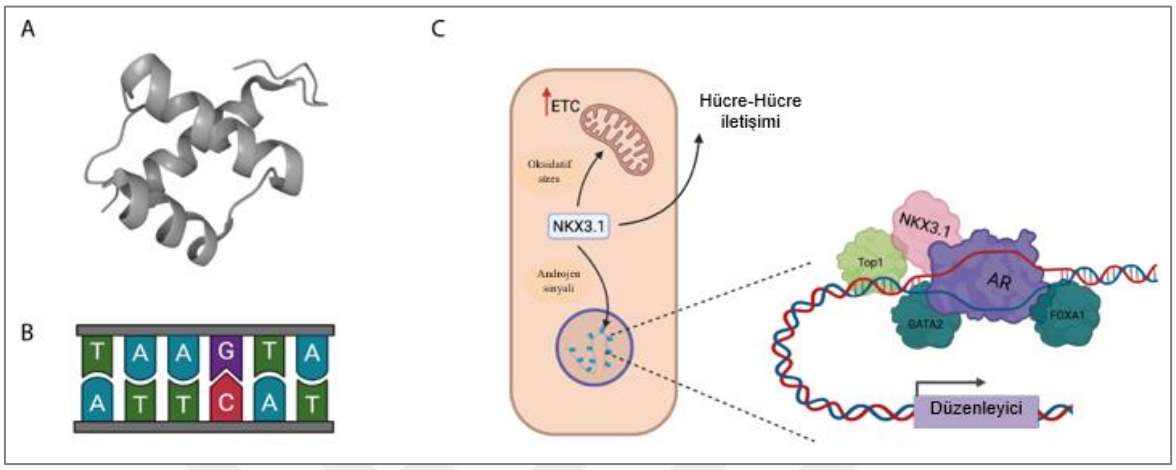
Sitozolik mannosidaz olan α-mannosidaz 2C1'in (MAN2C1), endojen PTEN'in lipit fosfataz aktivitesi ile etkileşime girmekte ve PTEN fonksiyonunu inhibe etmektedir. MAN2C1 aşırı ekspresyonu, AKT sinyalini uyarımı ve PTEN-pozitif DU145 PCa hücrelerde prostat tümörü oluşumu primer PCa'da PTEN fonksiyonunda bir azalma ile ilişkili bulunmuştur [242]. Bununla birlikte DJ-1'de PTEN fonksiyonunun baskılayıcısı olarak tanımLanmıştır. Memeli hücrelerinde DJ-1'in yetersiz ekspresyonu, PI3K/Akt fosforilasyonunun azalmasına neden olurken, DJ-1'in aşırı ekspresyonu, PI3K/Akt'ın hiperfosforilasyonuna ve hücre sağ kalımının artmasını sağlamıştır [243]. MiR-21, tanımlanmış ilk memeli mikro RNA'larından biridir. İnsan miR-21 geni, yüksek oranda korunan bir kodLama geni olan TMEM49 (vakuol membran proteini) içinde 17q23.2 kromozomunda bulunur. Fosfataz ve tensin homologu, miR-21 tarafından negatif olarak düzenlenen önemli hedeflerden biridir [244]. Fosfataz ve tensin homologu inhibisyonu sonucu aşırı PI3K sinyali, AKT'yi ve diğer hedefleri aktive ederek hypoxia-inducible factor 1 ve vascular endothelial gowth factor ekspresyonunu indükleyerek tümör büyümesini ve anjiyogenezin (tümör büyümesi ve metastaz) artmasına

neden olmaktadır [245]. Fosfataz ve tensin homologu inaktivasyonu, NKX3.1 geninin inaktif hale gelmesi, c-Myc protoonkojenin ekspresyonu ile ilişkilidir. Aşırı MYC ekspresyonu, yaygın gen değişiklikleriyle, özellikle prostat kanserlerinin neredeyse %60'ında görülen TMPRSS2-ERG gen füzyonuyla ilişkili bulunmaktadır [246]. Fosfataz ve tensin homologu kaybının neden olduğu metabolik yeniden programlama PCa hücrelerinin malign büyümesini ve çoğalmasını arttırmaktadır. Yapılan metabolomik analiz, tümör baskılayıcı gen PTEN mutasyonunun veya gen ekspresyonunun azalmasının PCa hücrelerinde metabolik yeniden programlamayı ve glikoliz, glutaminoliz, yağ asidi metabolizması ve dallı zincirli amino asit katabolizma yollarının metabolik akışını değiştirerek tümör oluşumunu indükleyebileceğini göstermiştir [247]. Fosfataz ve tensin homologu fonksiyon kaybı veya bozukluğu PİN'de yaygın olarak görülmesi ile birlikte yüksek Gleason skorlu ve ilerlemiş PCa bireylerde sıklıkla rastlanmaktadır [248]. Yapılan bir çalışmada PTEN ekspresyonu, ölümcül prostat kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [249]. Yapılan başka bir çalışmada PTEN kaybının prostatektomi sonrası artan biyokimyasal nüks riski ile açıkça ilişkili olduğu ve PTEN'in konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda prostat kanserine özgü ölümün bağımsız bir prognostik göstergesi olabileceği tespit edilmiştir [250]. Bununla birlikte gen ekspresyon düzeyi azalmış PTEN mutasyonlu hastalarda kemoterapiye direnç sebebiyle gen tedavi odaklı (CRISPR/Cas9) çalışmalar hızla artmaktadır [242].

### 2.6.7. NKX3.1 gen ekspresyonu ve prostat kanser ilişkisi

Prostat spesifik gen olan NKX3.1 geni, 8. Kromozaomda 8p21 lokalizasyonunda yer almakta ve normal prostat gelişiminde rol oynamaktadır. NKX3.1 geni 234 amino asitli bir proteini kodLayan iki ekzon içermekte olup, N ve C-terminal alanlarının yanı sıra NKX3.1, üç alfa sarmalının karakteristik düzenlemesine sahip bir homeodomain'e sahiptir (Şekil 2.7. A). Bunlar, NKX3.1'in TAAGTA2'ye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (Şekil 2.7. B). NKX3.1'in DNA bağlanması, embriyolojik gelişim sırasında prostat farklılaşmasını belirlemektedir. Fizyolojik olarak NKX3.1, glandüler yapıların ortaya çıkmasından önce yeni oluşan prostat epitelinin oluşumunda görev almakta olup, NKX3.1'in yokluğunda kusurlu prostat gelişimi görülmektedir. NKX3.1 metiltransferaz olan G9a ile etkileşime girerek prostat gelişimi ve farklılaşmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Erişkin prostatta NKX3.1 AR ko-faktörü olarak işlev görmekte olup FOXA1, GATA2 ve HOXB13 gibi diğer öncü faktörler ile birlikte AR translokasyonunda

görev almaktadır. NKX3.1 topoizomeraz 1 ile etkileşim yoluyla transkripsiyon kaynaklı DNA hasarının onarımını sağlamaktadır (Şekil 2.7. C). NKX3.1'in yapısı ve işlevleri Şekil 2.7. de sunulmuştur [251].




(A) NKX3.1'in üçlü alfa sarmal yapısını gösteren protein şerit diyagamı; (B) NKX3.1 için konsensüs DNA dizisi; (C) NKX3.1'in androjen sinyalinin kromatin döngü modeli ile etkileşimi dahil olmak üzere çeşitli rolleri. NKX3.1'in topoizomeraz 1 (Top1) ile etkileşimi.

Şekil 2.8. NKX3.1'in yapısı ve işlevleri [251]

PTEN normalde NKX3.1'in C-terminal alanı serin 185'in fosforilasyonunu antagonize etmektedir. Fosfataz ve tensin homologu ekspresyonunun PCa hücrelerinde azalması, NKX3.1'in regülasyonunu bozmaktadır. Spesifik olarak, PTEN aracılı NKX3.1 bozulmasında serine hemen bitişik olan serin 186'nın fosforilasyonu, NKX3.1 stabilitesi için önemlidir [251]. Yetişkin insan dokularında NKX3.1, prostat epiteline ek olarak üreteral geçiş epiteli, küçük bronşiyal mukus bezleri ve testisin izole kümelerinde eksprese edilmektedir. NKX3.1'in kanser başlangıcını baskılayabileceği bir mekanizma da oksidatif hasara karşı korumadır. NKX3.1 ekspresyon bozukluğu glutatyon peroksidaz 2 ve 3, peroksiredoksin 6 ve sülfhidril oksidaz Q6 dahil olmak üzere çeşitli antioksidan ve prooksidan enzimlerin düzensiz ifadesi ile birlikte, PIN oluşumunda artan 8-hidroksi-20-deoksiguanozin seviyeleri ve artan DNA oksidatif hasarı ile ilişkilidir [252]. NKX3.1 prostat doku ekspresyonları erişkin bireylerde yüksek olmasına rağmen, PCa kanserinde ekspresyonu azalmaktadır [253]. NKX3.1 delesyonu PİN lezyonlarının %63'ünde prostat kanserlerinin ise %90'dan fazlasında görülmektedir. Ayrıca NKX3.1 delesyonu PTEN ve p27 kaybı ile birlikte PCa gelişim hızını arttırmaktadır [254]. İyi huylu prostat hiperplazisi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, metastazlar, karsinomlar ve invaziv öncesi ve invaziv kanser hücrelerinde NNK3.1 ekspresyonunda kademeli bir azalma bildirilmiştir

[255]. Yapılan bir çalışma prostata özgü homeoprotein NKX3.1'in mitokondriyi (oksidatif stresin tümör destekleyici etkilerine karşı ilk savunma hattı) oksidatif stresten koruyarak prostat kanseri başlangıcını baskıladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak PCa riski taşıyan bireylerde NKX3.1 ekspresyon seviyeleri ve hücre altı lokalizasyon analizleri, özellikle aktif sürveyans uygulanan bireyler için risk değerlendirmesini iyileştirebileceği vurgulanmıştır [256]. Diyet bileşenleri epigenetik faktörler yoluyla PCa ilişkili bu yolakların gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedir [257].

### 2.6.8. Oksidatif stresin DNA hasarına etkisi ve prostat kanser ilişkisi

Oksidatif stres", reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ve/veya metabolizmadan sorumLu antioksidan savunmasında azalma ile karakterize hücre durumudur. ROS'lar normal oksijen metabolizmasının doğal bir yan ürünü olarak oluşmakta olup, normal koşullar altında hücre ROS oluşumunu enzimatik veya antioksidan yolaklar uzaklaştırmaktadır [258]. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin korunması, ROS meydana gelmesi sonucu oluşan oksidatif stresin önlenmesi için önemlidir. Oksijen radikallerinin birikimi DNA ve kromozomlara zarar verebilmekte, epigenetik değişikliklere neden olabilmekte, onkogenler veya tümör baskılayıcı genlerle etkileşime girebilmekte ve immünolojik mekanizmalarda değişiklikler meydana getire bilmektedir. ROS türevleri lipitler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çeşitli hücresel bileşenlerle etkileşime girebilmektedir [259]. Glutatyon-s-transferaz P1, peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler ROS'a karşı endojen savunma mekanizmasını oluşturmaktadır [260]. ROS'ların üretimi, DNA'nın hem hipermetilasyonu hem de hipometilasyonundaki değişikliklerle artan DNA hasarı ve kromozomal degadasyon ile ilişkilidir. Prostat karsinogenezisine kritik rolü olan GSTP1 ekspresyonunun azalması prostat hücrelerini oksidatif hasara karşı savunmasız ve/veya hasarlı DNA birikmesine karşı toleranslı bırakabilmektedir [260]. Oksidatif stres ve lenfositik DNA hasarı değerlendirildiği BPH hastalarında, antioksidan enzim aktiviteleri ve antioksidan aktivite gösteren redükte glutatyon düzeyleri kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur [261]. Yüksek riskli PCa hastalarında oksidatif hasarı ve antioksidan durumun araştırıldığı çalışmada eritrositlerde indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyeleri, lökositlerde 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R), glutatyon S-transferaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve lipit peroksit ürünleri plazma seviyeleri ölçülmüştür. Yüksek riskli PCa'lı bireylerde 8-OHdG

seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. GST ve PSA, GST ve 8-OHdG, GSH ve 8-OHdG arasında anlamlı ilişki bulunurken, CAT ve GSH-Px arasında negatif ve 8-OHdG ve PSA pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır [262].

## 2.7. Prostat Kanserinin Diyet ve Beslenme ile İlişkisi

Prostat kanseri progesyonu ve tedavisinde kanser hücrelerinde meydana gelen dinamik değişiklikler önem arz etmektedir. Beslenme ilişkili epigenetik mekanizmaların metabolik etkileri erken dönemde fetal programla ile başlamakta olup beslenme ilişkili epigenetik varyasyon yaşam boyunca devam edebilmektedir. Diyet makro ve mikro besin ögeleri içeriği ile hem metabolik yeniden programlama hem de sağlık göstergelerine olan etkisi epigenetik ilişkili PCa tedavisinde önem arz etmektedir. Metabolizma metabolitlerin epigenetik süreçler üzerindeki doğrudan etkisiyle epigenetiği düzenleyebilirken, epigenetikte metabolik genlerin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyerek metabolizmayı kontrol edebilmektedir [263]. Yapılan besin tüketim sıklığı çalışmaları PCa'yı erkek bireylerde artan batı tarzı diyet (yüksek enerjili, doymuş yağ, rafine karbonhidrat, hayvansal protein içeren ve taze meyve, sebze ve tam tahıl oranı düşük) ve azalan meyve, sebze, tam tahıllar, esansiyel mineral ve fitokimyasalların alımı ile ilişkilendirerek, yaşam tarzı ve diyetin PCa'nın insidansı ve ilerlemesi üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır [18, 19]. Süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, yumurta, yüksek ve doymuş yağlı diyet (YYD) tüketimi, yüksek kalsiyum alımı, işlenmiş veya yüksek sıcalıkta ısıl işlem görmüş et ve et ürünleri tüketimi ile alınan kimyasal kirleticiler (PAH (PhIP), HA, yüksek nitrat ve nitrit içeriği), artmış kolin alımı ve düşük sebze ve meyve tüketimi ile birlikte PCa oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [264-268].Bununla birlikte diyetin meyve, sebze, tahıl ve kurubaklagil bakımından zengin, yüksek zeytinyağı tüketimi sunan ve orta ile yüksek miktarda balık tüketimi karakterize Akdeniz tarzı beslenme ve yaşam tarzı modeli ile prostat kanseri oluşumu ve tedavisi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Ayrıca yüksek sebze ve meyve tüketimi sağladığı C vitamini, karotenoidLer, flavonoidLer, fenoller ve posa gibi çeşitli besin ögeleri ile antioksidan özelliklere sahiptir, bu etkiler ile birçok metabolik yolağa etki ederek kanserojenlerin etkisini azaltmakta ve prostat kanseri üzerine koruyucu etkiler sunmaktadır. [269].

### 2.7.1. Prostat kanserinde diyetin epigenetik mekanizmaları

Hücrenin yaşam döngüsünde, genetik ve epigenetik mekanizmalar, hücre gelişimi ve çoğalmasının fizyolojik süreçlerinde, enerji üretiminde ve metabolik reaksiyonlarda meydana gelen gen ekspresyonunu modülasyonunda aktif rol almaktadırlar. Hücre epigenomu, DNA dizisi tarafından kodLanan genetik bilgiyi, hücre içi ve hücre dışı sinyallerle entege edebilen dinamik mekanizmadır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları dahil olmak üzere epigenetik değişikliler, hücrenin metabolik fonksiyonlarının sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir [208]. Epigenom diyet, sosyal etkileşimLer, sirkadiyen ritim, yaşlanma, kimyasallara maruz kalma, enfeksiyonlar, terapötik ilaçlar, psikolojik durum, mikrobiyom gibi organizmanın maruz kaldığı çevresel uyaranlardan etkilemekte olup çevresel kendine has özellikler kazanmaktadır [270].

Epigenetik süreçler metilasyon ve asetilasyon diyetsel faktörler ile derinden ilişkilidir. Diyet döngüsel hücresel süreç olan tek karbon metabolizması (metionin, folat kolin ve betain rol alır) ile redoks dengesinin düzenlenmesi, nükleotid havuzunun sürdürülmesi, proteinlerin biyosentezi ve epigenetik modifikasyonların düzenlenmesi gibi mekanizmalar ile epigenetik mekanizmaları düzenlemektedir. Bununla birlikte diyetsel lizin asetilasyonu, lizinin temel yükünü nötralize etmekte, histon proteinleri ve DNA arasındaki elektrostatik afiniteyi azaltmakta ve transkripsiyonel mekanizmanın kolaylaştırılmış alımı yoluyla gen transkripsiyonunu desteklemektedir. Proteinler üzerindeki lizin asetilasyonu sadece gen transkripsiyonunu regüle etmekle kalmaz, aynı zamanda çekirdek metabolik enzimlerin (glikojen metabolizması, glikoliz, glukoneogenez, trikarboksilik asit döngüsü ve üre döngüsünde yer alan) aktivitesini düzenleyen kritik bir posttranslasyonel modifikasyonuda sağlamaktadır. Tüm bu epigenetik faktörler PCa oluşumunun temelinde yer alabilmektedir [271]. Ratlar üzerinde Yapılan bir çalışmada kolin, betain, folik asit, $B_{12}$ vitamini ve L-metiyoninin epigenomik değişiklikler yoluyla, PIN'den invaziv adenokarsinomaya geçiş sürecinde önleyici etkisi olduğu saptanmıştır [272].

Fitoöstrojen genistein, GSTP1 gibi spesifik genlerin promotör bölgesindeki CpG adalarını kısmen demetile etme kabiliyeti ile birlikte azalan ekspresyon düzeylerini arttıra bilmektedir. Genistein ayrıca çeşitli tümör baskılayıcılar PTEN, p53, CYLD, p21WAF1/CIP1 ve p16INK4a ekspresyonunu arttırarak prostat kanserinin seyrini değiştirebilmektedir [273]. Resveratrol, Silent Information Regulator 1 (SIRT1) üzerindeki aktivatör etkisi ile histon

asetilasyon aktivitesini değiştirebilmekte bu yolakla p53 dahil olmak üzere bir dizi genin transkripsiyonel aktivasyonunu veya baskılanması düzenleyebilmekte prostat kansere karşı koruma sağlayabilmektedir [274]. Bir tür terpenoid olan likopen prostat kanseri hücrelerde GSTP1, epidermal büyüme faktörü reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü ve BCL2 modülasyonu yoluyla PCa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte epigallocatechin-3-gallate (aktifleştirilmiş ERK1/2 ve MEK sinyali),Quercetin (PI3K/Akt), Kurkumin ve Gallik Asit (Wnt/β-katenin sinyali), Kapsaisin (JNK ve ERK aktivasyonu ile indüklenen apoptoz) ve Sulforaphane (HDAC6 ve HDAC3 aktivitesini, sinyalini inhibe ederek AR yolağının zayıflatılması, ERK1/2 ve Bcl-XL, siklin D1 ve VEGF yolaklarının düzenlemesi) ile çeşitli gen ekspresyon yolaklarını düzenlemekte ve PCa'nın oluşumuna ve tedavisine etki etmektedir [275]. Tüm bu etkileri ile diyet gerek içerdiği enerji gerekse makro ve mikro besin ögeleri ile hem epigenetik yolaklar hem de metabolik akslara etki ederek PCa'nın gelişimi, önlenmesi, riskinin azaltılması ve tedavisinde umut vaad etmektedir [276].

### 2.7.2. Enerji dengesi ve vücut ağırlığı yönetiminin prostat kanserindeki rolü

Diyet enerji yoğunluğu (DEY), bir besinin gamı başına düşen kalori (kkal/g) miktarı olarak ifade edilmektedir. DEY, besin ve içeceklerin makro besin ögeleri ve nem içeriklerinden etkilenmekte ve 0 kkal/g'dan 9 kkal/g'a kadar değişmektedir. Yüksek enerji içeriğinden dolayı yağlar (9 kkal / g), diyet enerji yoğunluğunu karbonhidrat ve proteinden (4 kkal / g) daha fazla etkilemektedir. İçecekler temel maddesi su olduğundan, çoğu besine göre daha düşük bir enerji yoğunluğuna sahip olup meyve ve sebze gibi su ve posa içeriği yüksek besinlerin diyete eklenmesiyle DEY'i azalmakta ve etki kalori kısıtlaması olmaksızın önemli oranda ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmektedir [277].Yağ içerikleri yüksek ve su içerikleri düşük olan bisküviler, cipsler, sert kabuklu meyveler , yağ ve peynir gibi besinlerin enerji yoğunluğu yüksektir. Farklı türdeki besinlerin enerji yoğunlukları Çizelge 2.6'da sunulmuştur [278].

Çizelge 2.6. Farklı türdeki besinlerin enerji yoğunlukları

| Tanımlama | Enerji Yoğunluk Değerleri | Örnek Besinler |
|---|---|---|
| Çok düşük enerji yoğunluğu | 0-0,6 | Nişasta içermeyen meyveler ve sebzeler, et suyu çorbaları |
| Düşük enerji yoğunluğu | 0,6-1,5 | Nişastalı meyveler ve sebzeler, pişmiş tahıllar, kuru baklagiller, ekstra yağsız etler, düşük yağlı süt ürünleri |
| Orta enerji yoğunluğu | 1,5-4,0 | Ekmek, kızartılmış sebzeler, piliç nugget, kıyma sığır eti, et yemekleri, pizza, bazı sert peynirler, yumurta, kuru meyveler |
| Yüksek enerji yoğunluğu | 4,0-9,0 | Düşük nemli besinler, örneğin krakerler, pastalar, kurabiyeler, cipsler, yüksek yağlı besinler, sert kabuklu yemişler ve margarin |

Diyet enerji yoğunluğu ile kanser riski arasındaki ilişkileri araştıran az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Yapılan vaka-kontrol çalışmasında, DEY ile artmış pankreas kanseri riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır [279]. Diyet enerji yoğunluğu ile PCa riski arasındaki ilişkinin değerlendirmesi amacıyla yapılan vaka-kontrol çalışması daha yüksek DEY puanının artmış PC riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, bu sonuçları doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır [280]. Prostat kanseri olan erkeklerde obezite ile lokalize hastalıktan sonra daha yüksek nüks ve metastatik hastalık geliştirme riski ve daha yüksek prostat kanserine özgü ölüm riski ilişkilendirilmiştir. Yapılan prospektif kohort çalışması metastatik olmayan PCa olan erkeklerde obezite ve ağırlık artışının PCa prognozu üzerindeki olumsuz etkisini vurgulamaktadır. Yine bu çalışma, PCa olan erkeklerde PCa'ya özgü sonuçların yanı sıra kardiyo vasküler sonuçlarını dikkate almanın önemini de vurgulamaktadır. Her iki hastalığın en iyi yönetiminin ağırlık kaybı olduğu ve hem kanser hem de kardiyo vasküler hastalık için ortak risk faktörlerinin ağırlık kaybı ile ortadan kalka bileceği bildirilmiştir [281]. Yapılan başka bir çalışmada ADT ile tedavi edilen obez PCa hastalarda aşırı yağ kütlesinin azaltılmasının, yağsız kütle korunumu ile birlikte PCa ilerlemesini olumlu etkileye bileceği bildirilmiştir [282].

### 2.7.3. Karbonhidratların prostat kanserindeki rolü

Karbonhidratlar veya sakkaritler, enerji depolama, koenzim fonksiyonu ve bitkiler için yapısal kompozisyon dahil olmak üzere normal hücresel fonksiyonlarda kritik roller oynayan organik bileşiklerdir ve nükleik asitler olarak genetik materyalin omurgası olarak

görev yapmaktadır. Karbonhidratlar yapılarına göre monosakkaritler, disakkaritler, polisakkaritler veya oligosakkaritler olarak sınıflandırılmaktadır. Basit karbonhidratların yüksek alımı, inflamatuvar yollakların ve IGF-1 ekseninin aktivasyonu ile birlikte hiperinsülinemiye ve obeziteye yol açabilmektedir. Bununla birlikte tam tahıl karbonhidrat kaynaklarının tüketimi, sindirim, hormonal, ve mikro besin ögeleri ile birlikte ağırlık kaybı ve hiperinsülinemiyi azaltaması ile PCa tümör büyümesini yavaşlatabilmektedir [18]. Malmö diyet ve kanser kohortunda yapılan prospektif çalışması yüksek oranda basit şekeralımının artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir [283]. Yapılan bir meta-analizde ise karbonhidrat alımı ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını ve daha fazla çalışma ve meta-analize ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır [284].

### 2.7.4. Proteinlerin prostat kanserindeki rolü

Proteinler, amino asitlerden yapılmış makro moleküllerdir ve bilinen tüm biyolojik süreçlerde temel işlevlere sahiptirler. Esansiyel formda olan aminoasitler protein sentezi ve metabolik fonksiyonların sürdürülebilmesi için besinler ile birlikte belirli bir düzeyde tüketimi elzemdir [285]. Proteinler hayvansal, bitkisel ve süt ve süt ürünlerinden sağlanmakta olup PCa ile ilgili birçok araştırma mevcuttur [18, 286]. Süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri ile yumurtanın yüksek miktarda (>5 porsiyon/hafta) tüketiminin kanser oluşumunu arttırdığı ile ilgili ilk çalışma II. Dünya Savaşı dönemine Japon erkeklerde yapılmış ve savaş döneminde Japon erkeklerde yumurta tüketimi 7 kat, et ve et ürünleri tüketimi 9 kat ve süt ve süt ürünleri tüketimi 20 kat artmış bunu ile birlikte PCa insidansı 25 kat artış göstermiştir [20]. Toplam örneklem büyüklüğü n=388.062 (PCa n=30.165) olan prospektif çalışmaların incelendiği meta-analizde toplam, hayvan, bitki ve süt proteini alımı karşılaştırılmış ve süt proteini alımı ile PCa arasında anlamlı bir pozitif ilişkiyi saptanmıştır. Bununla birlikte, bu pozitif ilişki günde ≥ 30 g süt proteini tüketen erkekler arasında görülmüştür. Ayrıca bu bireylerde süt proteininin alımında 20 g/günlük her artış (2,5 bardak süt veya yoğurda eşit) %10 daha yüksek PCa risk ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür bir doz-yanıt ilişkisi, toplam, hayvan ve bitki proteini alımı için görülmemiştir [287]. Yapılan başka bir çalışmada ise bitki bazlı protein kaynaklarının PCa riskinin azalması ile ilişkili olduğu saptanırken, hayvan bazlı protein kaynaklarının özellikle süt ürünlerinin PCa riskinin artması veya değişmemesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [288]. Etler yüksek sıcaklıkta pişirildiğinde pişme seviyesine bağlı olarak, pişmiş ette PAH ve HA gibit mutajenler tespit edilebilmektedir. Yapılan bir çalışma, yüksek sıcaklıkta iyi pişmiş veya tavada kızartılmış

kırmızı etlerde oluşan PAH (PhIP) alımı ile ilerlemiş prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [286]. Ayrıca fenilalanin, triptofan, tirozin, lösin, arginin AR sinyali ile L-type amino acid transport 1 ve ASCT1-2 mekanizmasını düzenleyerek prostat tümörü büyümesini engellediğinden ve artan ekspresyonları, prostat kanserli hastalarda invaziv olmayan tanısal görüntüleme ve hastalık izleme için fırsatlar sağladığından, klinik öneme sahiptir [84].

### 2.7.5. Yağların prostat kanserindeki rolü

Yağlar, yapı taşı ve enerji verici olma işlevlerinin yanı sıra hücre içi ve hücre dışı sinyaller ve habis davranış aracılar olarak işlev görebilmektedir. Sfingolipitler ve eikosanoidLer dahil olmak üzere çeşitli lipit sınıfları hücre içi ve dışı sinyalleşmeye dahil olmaktadır. Sfingosin, spingosin-1-fosfat, seramid ve seramid-1-fosfat dahil olmak üzere birçok sfingolipit için tümör oluşumu arttırıcı fonksiyonlar tanımLanmıştır. Yağ asitleri, fosfolipitler ve kolesterol dahil olmak üzere lipitler, PCa'nın ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Yağlar lipogenez yolu ile hücre içi sinyal moleküllerinin üretimindeki aktif rolleri ile intratümöral androjen sentezi ve β-oksidasyonu düzenleyerek PCa oluşumuna etki edebilmektedir. Prostat hücrelerini sitozolünde artan kolesteril ester formdaki kolesterol birikimi PTEN ekspresyonu azalmış PCa hücrelerde tümör büyümesini arttırmaktadır. Prostaglandin E2 gibi artan prostaglandin seviyeleri, artmış PCa proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkilidir. Ayrıca diaçil gliserol, lizofosfatidik asit ve lizofosfatidilkolinler gibi gliserolipit türevleri PCa'nın ilerlemesinde rol oynamaktadır. Fosfatidilinositolün hidrolizinden üretilen, diaçil gliserol protein kinaz C'nin onkojenik aktivasyonunu tetikleyen ikincil bir haberci olarak işlev görmektedir [289]. Teşhis sonrası doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış, trans, hayvansal ve bitkisel yağ alımlarının incelendiği çalışmada teşhis sonrası bitkisel kaynaklı (zeytin) yağı tüketimi daha düşük ölümcül PCa riski ile ilişkilendirilirken, doymuş ve trans yağlar daha yüksek tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak metastatik olmayan PCa olan erkeklerde, hayvansal yağ çeşitlerinin bitkisel türler (zeytin yağı) ile değiştirilmesi önerilmiştir [290]. Yapılan bir çalışmada doymuş yağ alımı (DYA), PCa hastalarında artmış metastatik tümör oluşumu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [291]. Yapılan başka bir çalışmada yüksek diyet yağı ve doymuş yağ tüketimin lipit peroksidasyonu yoluyla reaktif oksijen türlerinin artışı ile birlikte dolaylı olarak hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi arttırarak PCa ilerlemesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [292]. Yapılan bi çalışmada toplam diyetsel yağ ve doymuş yağ alımının hücre döngüsü ve

anjiyogenez üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığı gösterilmişken, n-3 yağ asidi alımının malign hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir [293]. Deneysel Yapılan bir çalışmada artmış diyet balık yağları eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) alımının azalan prostat kanseri riski ilişkili olduğu ve *in vitro* deneylerden elde edilen kanıtları desteklediği bildirilmiştir [294].

### 2.7.6. Mikro besin ögelerinin prostat kanserindeki rolü

Vitaminler optimum hücresel metabolizma, büyüme ve farklılaşma için gerekli organik bileşiklerdir. Çoğu vitaminin grubu insanlar için elzem olup, bazı grup vitaminler antioksidan özellik gösterebilmektedir. A, B kompleks, C, D, E ve K vitaminleri PCa'nın oluşumu ve önlenmesi açısından önem arz etmektedir [18]. A vitamininin biyolojik olarak en aktif formu olan retinolün, hücre farklılaşması, apoptozu, diğer antioksidanların seviyelerini artırarak, DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek ve DNA transkripsiyonunu düzenleyerek PCa dahil çeşitli kanser türlerini önleyebilmektedir [295]. A vitamininin optimum alımı PCa oluşumunu önleyebilmektedir. Ancak kontrolsüz supleman alımı hücre büyümesini ve farklılaşmasını etki ederek bu etkiyi tersine çevirebilmektedir. Yapılan kohort çalışmasında yüksek retinol konsantrasyonları olan erkeklerde PCa gelişmesi ve agesif PCa görülme olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir [296]. B grubu vitaminler metabolizma, bağışıklık ve sinir sistemi fonksiyonları ve hücresel büyüme ve farklılaşma için gereklidir. Folat, metilasyon reaksiyonları ve nükleotit sentezi için gerekli olan tek karbon gruplarının ana taşıyıcısı rolüyle PCa kanserinin oluşum ve gelişimine etki edebilmektedir [297]. Yapılan sistematik derleme ve meta-analizde diyet ve toplam folat alımı, PCa riski ile anlamlı bir Şekilde ilişkili görünmezken, supleman kaynaklı yüksek kan folat seviyeleri artmış PCa riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan başka bir kohort çalışma bu çalımanın sonuçlarını doğrulamıştır [298, 299]. Başka bir vaka sunumu çalışma ise günlük 800 µg folat ve 500 µg $B_{12}$ suplemantasyonunun PSA seviyesinde 22 ng/mL'den 2,08 ng/mL'ye azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [300].C vitamini (askorbik asit) optimum bağışıklık işlevi için gerekli bir antioksidandır. Doku reaktif oksijen türleri (yani oksidatif stres) olarak bilinen oksijenden türetilen serbest radikallerdeki artışlar kanserin başlaması ve ilerlemesi için önemli olduğundan, C vitamini takviyesinin PCa dahil birçok kanseri önleyebileceğine inanılmaktadır. Yapılan kohort çalışmada diyetle C vitamini alımı veya takviyesi ile PCa insidansı veya PCa tümör derecesi arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir [301]. Bununla birlikte yapılan in vitro çalışmada yüksek dozlarda C vitaminin PCa hücrelerinde

anjiyogenezi inhibe ettiğini gösterilmiştir [302]. D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla insan bağışıklık sistemi, kas sağlığı ve hücre büyümesi için önemli bir besin ögesidir. Yeterli serum D vitamini düzeyleri VDR sinyal yolağı ile PCa riskini veya şiddetini azaltabilmektedir [303]. Yapılan bir çalışma PCa'da D vitamini sinyal yolağının önemli olduğunu ancak, PCa'da klinik çalışmalar geliştirmek için D vitamini yanıtının güvenilir serum düzeyleri ile uygun suplemantasyon dozlarının belirlenmesi gerektiğini vurgulamıştır [304]. Orta lokalize PCa vakalarda yüksek doz D vitamini takviyesinin incelendiği faz II randomize kontrollü çalışmada erkeklere 500.000 IU kolekalsiferol başlangıç oral yükleme dozu ve ardından 24 aylık aktif izlem süreci boyunca aylık 50.000 IU oral doz ile takviye verilecek olup çalışma devam etmektedir [305]. Yapılan D vitamini doz-yanıt meta-analizi yüksek D vitamini seviyesinin prostat kanseri hastalarında ölüm riskini azaltabileceğini göstermiştir. Dolaşımdaki D vitamini seviyesindeki her 20 nmol/L'lik artışın prostat kanserine özgü mortalitenin azalmasıyla ilişkili olduğunu ve D vitamininin prostat kanserinin ilerlemesinde ve prognozunda önemli bir koruyucu faktör olduğunu belirtmiştir [306]. E Vitamini tokoferoller ve tokotrienoller olarak adLandırılan bileşiklerin bir ailesini tanımlamaktadır. Alfa-tokoferol, çoğu memeli dokusundaki tokoferollerin yaklaşık %90'ını meydana getiren yüksek biyoaktiviteye sahip doğada çok bulunan doğal formudur. Artan kanıtlar, E vitamininin prostat kanserini önlemede veya hastalığın ilerlemesini geciktirmede yararlı olabileceğini belirtmiştir [307]. Fakat insan çalışmaları bu hipotezi desteklememiştir. Yapılan randomize kontrollü çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, C ve E vitamininin prostat kanseri insidansı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır [308]. Yapılan selenyum ve E Vitamini Kanseri Önleme Çalışmasında (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) (SELECT) kontrolsüz E vitamini suplemantasyonunun PCa riskini arttırabileceği tespit edilmiştir [309]. Yapılan başka bir çalışmada supleman olarak alınan E vitamininin kanserojen-biyoaktifleştirici enzimler üzerinde belirgin bir endüktif etki ile hem DNA hasarını hem de hücre döngü sıklığını arrıtan pro-oksidan etki ile erkekler arasında PCa riskini artırdığını açıklanmıştır [310]. Kalsiyum, normal fizyolojik fonksiyonların (hücre fonksiyonu, embriyonik gelişim, kas foksiyonu, nöronal sekresyon ve kemik gelişimi) sürdürülmesinde önemli rolü olan mineraldir. Yüksek doz kalsiyum alımı 1,25 dihidroksi vitaminin koruyucu etkilerini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada Günde >2000 mg kalsiyum ve yüksek fosfor alımı yüksek PCa risk ile ilişkilendirilmiştir. Kalsiyum alımı maruziyetten 12-16 yıl sonra ileri evre ve yüksek dereceli PCa riskinde artış ile ilişkilendirilirken, yüksek fosfor alımı maruziyetten 0-8 yıl sonra ileri evre ve yüksek dereceli PCa riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [311]. Yapılan başka bir kohort çalışmada

toplam kalsiyum alımının (>2000 mg/gün) (diyet ve takviyelerden) PCa riskinde Ilımlı bir artışla ilişkili olduğu, ancak orta düzeyde(<700 mg/gün) diyet kalsiyumu artmış risk ile ilişkili olmadığı saptanmıştır [312]. Çinko, prostat hücrelerinin yaşamsal fonksiyonları için gerekli bir mineraldir. Yetersiz çinko alımı olan popülasyonlarda düşük serum çinko düzeyleri PCa riskini veya ölüm oranını artırabilirken, besinlerde yeterli çinko alımı olan popülasyonlarda risk bulunmamaktadır. Diyet çinko alımı yeterli olan bireylerde aşırı ek çinko suplemantasyonu prostat hücrelerine zarar verebilmektedir [313]. Yapılan İsveç kohort çalışmasında, diyetle yeterli çinko alımı (15.6-20.1 mg/gün) olan erkeklerin, diyetle daha az çinko alımı (9-12.8 mg/gün) olan erkeklere kıyasla prostat kanserine özgü ölüm riskinin daha düşük olduğunu saptanmıştır [314]. Yapılan bir çalışmada çinko suplementasyonunun PCa riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır [315]. Temel bir besin ögesi olan selenyumun (Se) PCa karsinogenezini azaltmada etkili olabilmektedir. Selenyumun PCa'daki proapoptotik ve antiproliferatif etkinliği serum/plazma Se konsantrasyonlarının 70 – 200 ng/mL optimumdur. Bununla birlikte prostat hücreleri antikanserojen metilselenitlerin hücresel alımında önemli artışlar sağlamak için daha yüksek Se dozlarda ihtiyaç duyabilmektedir [316]. Selenyum ve prostat kanseri ilişkisinin incelendiği sistematik inceleme ve doz-yanıt meta-analizinde plazma/serum selenyum 170 ng/mL'ye kadar artmasıyla PCa riskinin azaldığını gösterilmiştir [317]. Yapılan bir çalışmada metastatik olmayan PCa teşhisi konulduktan sonra günde 140 μg veya daha fazla selenyum takviyesinin, artmış PCa ölüm riskini ile ilişkili olabileceği, PCa olan erkeklerde bu tür takviyelerin kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır [318].

### 2.7.7. Meyve, sebze ve posa tüketiminin prostat kanserindeki rolü

Meyve ve sebze tüketimi sağladığı bol miktarda vitamin, mineral, ikincil aktif bileşikler ve posa ile PCa insidansını ve ölüm oranını azalttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, geniş kohort çalışmalar meyve ve sebze tüketiminin prostat kanseri riski üzerinde güçlü bir koruyucu etkisinin olmadığını bununla birlikte, meyve ve sebzelerin içerdiği likopen, kurkumin, soya proteini, sulforafan, ellagik asit ve ürolitin, epigallokateşin-3-gallat (kateşin) ve genistein ve daidzein (izoflavonlar) bileşikler ile PCa riskinde azalma sağlayabileceğini bildirmiştir [319, 320]. Diyet posası seks hormonu bağlayıcı globulini ve insülin duyarlılığını artırması ile agesif PCa riskini azaltarak PCa etiyolojisine etki etmektedir. Yapılan bir çalışmada toplam posa alımının agesif prostat kanseri ile ters bir ilişkili olduğu bulunmuştur [321]. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinde diyet posa alımı

ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki için yeterli düzeyde kanıt bulunmadığını belirtilmiştir [322]. Yapılan başka bir çalışmada yüksek meyve ve sebze tüketiminin PTEN mRNA seviyeleri ne etki ederek PCa prognozunda etkili olabileceği tespit edilmiştir [323]. Tüm bu etkileri ile birlikte diyet posası bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek asetat, bütirat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri sentezi ile birlikte prostat kanseri gelişimi ve tedavisinde dolaylı ancak önemli bir rol almaktadır [324].

### 2.7.8. Biyoaktif bileşiklerin tüketiminin prostat kanserindeki rolü

AlkaloidLer, fenolik bileşikler, terpenler ve steroidLer gibi biyoaktif bileşikleri kemopreventif ajanlar olarak maligniteye yol açan etmenleri engelleyerek kemopreventif özellik göstermekte ve PCa gelişimini engellemektedir. Kurkumin, kapsaisin, izoflavonlar, kateşinler, likopenler, EGCG, resveratrol, kersetin gibi aktif diyet bileşenleri PCa hücreleri üzerinde kemopreventif etki göstermektedirler [325, 326].

Fitokimyasal kurkumin, Curcuma longa (zerdeçal) bitkisinde doğal olarak bulunmaktadır. İn vitro olarak, kurkumin proinflamatuvar protein nükleer faktör κB'yi (NFκB) inhibe ederken, proapoptotik genlerin artan ekspresyonu yoluyla apoptozu indüklemektedir. İn vivo olarak ise kurkumin farelerde PCa büyümesini yavaşlatırken, tümörleri kemo ve radyoterapilere duyarlı hale getirmektedir [327].

Nar suyundan elde edilen ellagitanninler PCa karşı kemopreventif potansiyele sahip biyoaktif polifenollerdir. Ellagitanninler bağırsakta kısmen ellagik aside hidrolize edilirler. Kolonik mikroflorada ürolitin A'ya dönüştürülmekter ve sonra dolaşıma girmektedirler. Yapılan bir çalışmada ellagitanninler PCa hücrelerinde hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azaltarak PCa nüksünü önlemiştir [328].

Soya ürünü olan (genistein ve daidzein) izoflavonların PCa hücrelerinde 5-alfaredüktazın inhibisyonu ile kemopreventif özellik göstererek PCa'nın gelişimini baskılayabileceğini bildirilmiştir. Soya türev ürünlerin prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkilerine ilişkin tek büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmada, soya ürünlerini önemli ölçüde PCa karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir [329].

Epigallokateşin gallat (EGCG), yeşil çaylarda en bol bulunan fitokimyasaldır. Kurkumin'e benzer şekilde, preklinik çalışmalar EGCG'nin PCa büyümesini inhibe ettiğini, intrinsik ve extrinsik apoptotik yolları indüklediğini ve NFκB'yi inhibe ederek inflamasyonu azalttığını göstermektedir [25]. EGCG'nin antioksidan özellikleri, C ve E vitaminlerinden 25-100 kat daha güçlü olabilmektedir. Yapılan bir çalışmalar, EGCG alımının daha düşük PCa insidansı ile ilişkili olabileceğini ve doza bağımlı bir şekilde prekanseröz lezyonların ilerlemesini potansiyel olarak engelleyebileceğini, ancak ilerlemiş PCa üzerinde bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur [330, 331].

Domates veya domates sosu içerdiği güçlü antioksidan likopen ile antiinflamatuvar özellik taşımaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmada metastatik olmayan prostat kanseri hastaları iki guba ayrılmış bir grup günde 30 mg likopen içeren domates ürünlerini ve diğer grup tükettiği diyet örüntüsünde sadece domatesi 21 gün boyunca tüketmiştir. Her iki domates ürünü tüketen grupta da serum PSA düzeylerinin azaldığı ve bu etkinin hastalığın şiddetine ve kandaki likopen, selenyum ve omega-3 yağ asitlerinin seviyelerine bağlı olabileceği bildirilmiştir [332]. Yapılan başka bir çalışmada sınırlı likopen (<5 mg/gün) tüketen bir grup ile radikal prostatektomi veya sistoprostatektomi operasyonu olacak olan başka bir grup operasyon öncesi 21 gün boyunca 25-35 mg/gün likopen içeren domates ürünlerini tüketmiştir. Sonuç olarak metastatik olmayan PCa hastalarında hem plazmada hem de prostat dokusunda artan likopen konsantrasyonlarının PCa hastalık şiddetinde azalma sağladığı bildirilmiştir [333].

Resveratrol (RSV) bir stilben parçası içeren ve üzüm ve yaban mersini doğal olarak bulunan polifenolik bileşiktir. Resveratrol yaygın olarak kemopreventif bir ajan olarak tanınmaktadır ve prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok tümörde geleneksel kemoterapötiklerin anti tümör aktivitesini güçlendirdiği gösterilmiştir [334]. Yapılan vaka kontrol çalışmasında RSV'nin ve/veya yüksek düzeyde RSV içeren yiyecek/içecek tüketiminin prostat kanseri insidansını azaltabileceği saptanmıştır [335].

Kersetin, prostat kanseri büyümesini etkili bir Şekilde engellediği gösterilen doğal bir flavonoid bileşiktir. Yapılan bir çalışma kersetin'in AR ekspresyonunu azaltarak, apoptozu indükleyerek ve proliferasyonu baskılayarak prostat kanserini antagonize ettiğini saptanmıştır [336].

## 2.8. Uyku ve Fiziksel Aktivitenin Prostat Kanserindeki Rolü

Diyetin prostat kanseri oluşumunda kilit rolü olmasına rağmen fiziksel aktivite düzeyi, stres ve uyku düzenin de etkili olduğu düşünülmektedir [28]. Uyku bozuklukları popülasyonda son derece yaygın olup, önemli morbidite ile sonuçlanmaktadır. Diğer bir önemli sorun, uyku sırasında anormal solunumu olarak tanımlanan uyku apnesidir. Uyku apnesi, çok sayıda kardiyovasküler noktüri ve erektil disfonksiyon dahil olmak üzere idrar ve cinsel sorunlarla ilişkilendirilmiştir. Uyku bozuklukları PCa'ya özgü mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, fakat vardiyalı çalışma ile artmış PCa riski anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir [337]. Yapılan fransız popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasıda uyku süresi ve uyku yoksunluğu PCa ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, uyku yoksunluğu akşamcıl kronotipine sahip erkeklerde artmış PCa riski ile ilişkilendirilmiştir [338]. Fiziksel aktivitenin (FA) PCa'nın patofizyolojisi ve klinik sonuçları üzerindeki etkisi aşikardır. Fiziksel aktivite IGF-1, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, seks hormonları ve miyokinler üzerine olan optimize edici etkisi ile azalmış PCa riski, iyileştirilmiş PCa ile ilişkili sağkalım, iyileştirilmiş fonksiyonel sonuçlar ile ilişkilidir [339] Egzersiz ise IL-6, TNF-α ve çözünür tümör nekrozis faktörü-alfa reseptörü gibi uykuya aracılık eden sitokinler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilmekte ve uyku kalitesini iyileştirerek PCa oluşumuna etki edebilmektedir [30]. Yapılan bir sistematik derleme düzenli FA'nın IGF 1 ve insülin direncinin azaltılması, adiponektin ve dolaşımdaki insülin seviyelerinin artırılması ve interlökin 6 inhibisyonu ile birlikte PCa'nın tedavisinde etkili bir ilaç dışı yol olabileceğini bildirmiştir [340]. Yapılan bir çalışmada 12 haftalık egzersiz eğitimi ile aktif gözlem altında olan PCa erkeklerde PCa'ya özgü kaygıyı stres ve kanserin ilerleme korkusunu, hormon semptomlarını, yorgunluğu ve benlik saygısını iyileştirebileceği saptanmıştır [341].

## 2.9. Stresin Prostat Kanserindeki Rolü

Stres, oksidatif sistem üzerindeki etkileri yoluyla DNA mutasyonlarına ve prostat kanserine yol açabilmekte veya aşırı stres sonucu sigara ve alkol alışkanlığına eğilim gibi sağlık davranışlarındaki değişiklikler yoluyla daha dolaylı olarakta PCa kanseri oluşumunu etkileyebilmektedir [29]. Bilişsel ve davranışsal stres yönetime erken evre PCa olan erkeklerde psikososyal uyum ve bağışıklık durumuna etkisinin incelendiği randomize kontrollü çalışmada algılanan stres yönetiminin immün sistem geliştirici etkileri ile erken dönem PCa tedavisinde fayda sağlayabileceği saptanmıştır [342]. Yapılan başka bir

çalışmada bilişsel ve davranışsal stres yönetiminin evre lokalize PCa olan erkekler de dahil olmak üzere erken evre PCa olan hastalarda yaşam kalitesini artırdığı ve oksidan parametreleri (IL-10, IL-8 ve TNF-α) regüle ederek stres biyolojisini azalttığı bildirilmiştir [343].

## 2.10. Sirkadiyen Ritimin Prostat Kanserindeki Rolü

Günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız başlıca birkaç ritim vardır. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimlerdir. Günde birden fazla döngüsü olan ritimlere ultradiyen, yaklaşık bir yıllık ritimlere sirkannual, bir günden fazla süren, örneğin; haftalar ya da aylar süren ritimlere infradiyen, yaklaşık bir gün süren ritimlere ise sirkadiyen ritim denmektedir. Bunlardan en önemlisi beynimizde ön hipotalamusta yerleşmiş olan suprakiazmatik çekirdeğin kontrolündeki sirkadiyen ritimimizdir [31]. Sirkadiyen ritim aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (ARNTL), clock homolog (mouse) (CLOCK), cryptochrome 1 (CRY1), CRY2, casein kinase 1, epsilon (CSNK1E), neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2), period 1 (PER1), PER2, and PER3 adı verilen dokuz gen/proteinden oluşan bir düzenleyici transkripsiyon- translasyon feedback döngüsünden meydana gelmiştir [344]. Metabolizma, besin tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin ögeleri feed back ile sirkadiyen saati etkilemektedir. Sirkadiyen ritimin bozulması birçok metabolik hastalıklara ve kanser türlerine yol açabilmektedir [31]. Ayrıca uyku düzenine bağlı olarak bozulan sirkadiyen ritiminde apoptoz, hücre döngüsü genleri, tümör baskılayıcı genler ve transkripsiyon faktörlerini kodLayan genlerin ekspresyonuna etki ederek yetersiz DNA hasar yanıtı ve malign tümörlerin hızlanmış büyümesine etki ettiği saptanmıştır [32]. Sirkadiyen gen varyantları ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi ve sirkadiyen gen mutasyonuna bağlı biyoyararlılığı azalan testosteronun prostat kanseri ilişkisini değiştirip değiştirmediğini araştırıldığı çalışmada NPAS2 sirkadiyen gen mutasyonları ile total prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır [345]. İspanya'da PCa popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında gece vardiyasında çalışma, özellikle dönüşümLü gece vardiyaları için artmış PCa riski ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak gece vardiyalarında çalışmak, özellikle dönüşümLü gece vardiyaları PCa riskini artırabildiği, akşam kronotipine sahip kişilerde bu riskin daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır [346].

## 2.11. Diyet Modellerinin Prostat Kanserindeki Önemi

Diyet modelleri tümör baskılayıcı veya onkojenik özellikler sergileyebilen mikrobiyota ve miktobiyota kaynaklı metabolitlere olan etkisi, DNA metilasyonu düzenlemesi, inflamasyon ve immün fonksiyon ilişkisi, hiperinsülinemi ve insülin direnci, seks hormonu metabolizmasındaki anormallikler ve adipokin sinyalizasyonu, oksidatif stres ve oksidatif hasar mekanizmalarına etkileri ile PCa oluşumuna etki edebilmektedir [347]. Diyetin besin ögelerinin yeterli ve dengeli düzeyde optiumum alımıyla PCa'nın seyrinde hem olumlu, ögelerinin yetersiz ve dengesiz alımıyla olumsuz etkisi olabilmektedir [348]. Prostat kanserinin önlenmesi ve tedavisi için diyet önerilerinin kanıta dayalı bir incelendiği çalışmada diyet faktörlerinin: (1) PCa riskini azaltmada; (2) PCa riskini artırmada; ve (3) PCa teşhisi sonrası diyet müdahalesi ile PCa tedavisinde etkin rol alabileceği tespit edilmiştir [349]. Diyet alışkanlıkları da dahil olmak üzere değiştirilebilir risk faktörleri üzerine devam eden araştırmalar, kanserin büyük oranda davranış değişikliği ile önlenebilir olduğunu tahmin etmektedir. Bu amaçla besinlerin veya besin gruplarının incelenmesi, diyetin bireysel bileşenlerinin etkilerine dair kanıt sağlarken, tüm diyet bileşenleri arasındaki sinerjik etkileşimleri açıklamakta başarısız olmaktadır. Mevcut diyet modellerinin ve bunların kanser riski ile ilişkisinin incelenmesi, diyet-kanser ilişkinin daha geniş ve daha gerçekçi bir tahminini sağlayabilir [350]. Prostat kanserinin önlenmesi ve tedavisinde etkin rol alan besin ögelerini çeşitli popüler diyet modelleri ve örüntüleri sunmaktadır. Bu modeller alkali diyet, paleolitik, ketojenik, vegan ve vejeteryan, makrobiyotik, Akdeniz, prudent ve batı tarzı diyet modellerinin de dâhil olduğu çeşitli popüler diyet modellerinden meydana gelmektedir [351]. Sürdürülebilir diyetler insan ve doğal kaynakları optimize ederken; biyoçeşitliliğe ve ekosisteme saygılı ve koruyucu, kültürel olarak kabul gören, erişilebilir, ekonomik olarak uygun ve karşılanabilir, beslenme açısından yeterli, güvenilir ve sağlıklı diyetlerdir [352]. İnsan sağlığını maksimum düzeyde iyilik halinde tutarken çevresel sürdürülebilirliği de sağlamak için mevcut diyet modellerinde yapılması gereken değişiklikler hakkında önemli tartışmalar bulunmaktadır. Hayvansal besinler insan beslenmesinde mikro besin ögelerinin (örneğin; demir, çinko, iyot, kalsiyum) alımına önemli ölçüde katkıda bulunurken sürdürülebilirlik açısından önemli problemLer doğurmaktadır. Sürdürülebilirlik açısından besin güvenliği ve güvencesi önemli kriterleri oluşturmaktadır. Bu amaçla oluşturulan beslenme modellerinde sürdürülebilirlik açısından Akdeniz diyet modeli öne çıkmaktadır. Popüler diyet modellerinin özellikleri ve beslenme durumuna etkisi Çizelge 2.7. de sunulmuştur [353].

Akdeniz diyeti meyve, sebze, tahıl ve kurubaklagil bakımından zengin, ve çoğunlukla şarap biçimindeki Ilımlı etanol alımı sunan, yüksek zeytinyağı tüketimi ve orta ile yüksek miktarda balık tüketimi karakterize, düşük kırmızı et ve et ürünleri ile süt ve süt ürünlerinin tüketimini, düşük doymuş yağ alımı ve yüksek doymamış yağ tüketimini sunan sürdürülebilir diyet modeli olarak tanımLanmaktadır [354]. Akdeniz diyetinin çeşitli biyoaktif bileşenleri (Kurkumin, Resveratrol, Likopen, Ellagik asit, sülforafan, Kapsaisin, Kersetin, Fisetin, Epigallokateşhin-3-gallat, Sızma zeytinyağının polifenolleri) ile epigenetik mekanizmalara etki etmekte ve PCa karşı nutrasötik etki göstermektedir. Akdeniz diyeti sadece PCa karsinojenezinde, inflamatuvar yanıtta ve serbest radikallerin oluşumunu modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının korunması ve onkogenetik ve onkosupresif faktörlerin epigenetik modülasyon ile birlikte inflamatuvar dengenin restorasyonunu sağlamaktadır [355]. Akdeniz diyet modelinini önemli ögelerinden olan balık ve omega-3 yağ asidi alımı, ölümcül PCa riski ile önemli ölçüde ve ters orantı göstermektedir. Ayrıca, metastatik olmayan PCa tanısı konduktan sonra Akdeniz diyetine bağlılık, daha düşük genel mortalite ile ilişki göstermiştir [356]. Trichopoulou ve ark. [357] Yapılan bir çalışmada gelişmişlik düzeyi yüksek batı ülkelerinin popülasyonlarının geleneksel sağlıklı AD'ye uyumun artması durumunda, PCa insidansının %10'unun önlenebileceğini saptanmıştır. Erdrich ve diğerleri [358] prostat kanseri teşhisi konmuş 20 erkeğin AD'ye uyumunun ölçüldüğü pilot çalışmada AD uyum ile PSA düzeyi ve Gleason skorunda, DNA hasarında ve reaktif oksijen türlerdeki azalmaya bağlı olarak PCa şiddetinde azalma ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir. Geleneksel Akdeniz diyet örüntüsü ilerlemiş veya ölümcül PCa riski ve PCa'lı erkekler arasında PCa'ya özgü mortalite ile ilişkili olup olmadığını araştırıldığı çalışmada yüksek bir Akdeniz diyet uyum skorunun (ADUS) ile ilerlemiş PCa veya hastalık progesyonu riski ile ilişkili olmadığı, ancak metastatik olmayan PCa tanısı sonrası ADUS daha düşük genel mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır [356]. Gleason skoru, serum PSA düzeyi, Tümör, Nodül ve Metastaz evrelerine göre gruplanmış bireylerde Yapılan bir çalışmada Akdeniz diyetine uyumun prostat kanseri arasındaki düşük düzeyde ama anlamlı ilişki tespit edilmiştir [359]. Yapılan bir çalışmada Akdeniz diyeti aktif fenolik bileşeni olan sülforafan gibi biyoaktif bileşenleri ile PTEN ekspresyonunu etkileyerek apoptoz ile ilişkili gen ekspresyonuna etki ettiği ve prostat kanseri riskini azalttığı saptanmıştır [360]. Başka bir çalışmada sülforafanın apoptozu kontrol eden fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K / AKT) sinyal yolağında antagonist bir rol oynayarak tümör baskılayıcı PTEN gen ekspresyonun etki ettiği ve prostat tümörlerinin meydana gelmesini etkilediği tespit edilmiştir [361]. Yapılan bir çalışma erken evre prostat

kanseri olan hastalarda, diyet ve yaşam tarzlarında değişiklik yaparak geleneksel medikal prostat tedavisinin en az iki yıl boyunca geciktirebileceğini ortaya koymaktadır [362]. Diyet total antioksidanlarının alımı prostat kanseri riskini azaltabilmektedir. İsveçli bir popülasyonda total ve diyet antioksidan alımı ile prostat kanseri arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırıldığı bir çalışmada diyet total antioksidan alımı prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmamıştır [363]. Akdeniz Diyetine uymanın genel kanser mortalitesi riski, farklı kanser türleri riski ve kanserden kurtulanlarda kanser mortalitesi ve nüks riski üzerindeki etkilerinin incelendiği sistematik derleme ve meta-analizinde toplam 83 çalışma ve yaklaşık 2 milyon kişiden oluşan popülasyon incelenmiştir. Akdeniz Diyetine en yüksek uyum puanının kolorektal, servikal, meme, gastrik, karaciğer, baş ve boyun ve prostat kanser mortalitesi riski ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir [364]. Özetle Akdeniz diyet model sürdürülebilir sağlıklı bir yaşam tarzı alışkanlıkları bağlamında sağlıklı bir beslenme modelini nasıl temsil etmektedir. Akdeniz diyet modeline yüksek bir bağlılık Akdeniz diyet modelinin biyoaktif bileşenleri ile prostat kanseri riskini azaltılabilmekte, DNA mutasyonları baskılamakta hücre proliferasyonunun modüle etmekte, DNA metilasyonunu ve apoptozun indüklenmekte olup, tüm bu etkileri ile PCa kanser riskini azaltabilmektedir.

Çizelge 2.7. Popüler diyet modellerinin özellikleri ve beslenme durumuna etkisi

| Diyet Modelleri | İçeriği | Sınırlılığı ve Kısıtlılıkları | Olası beslenme sorunu/eksikleri | Diyet modelleri ilişkili besin yetersizliklerinin önleme ip uçları |
|---|---|---|---|---|
| Alkali Diyet Modeli [365, 366] | Yoğun tüketilen meyve ve sebzeler magnezyum, potasyum ve posa alımı sağlamakta | Etler, balıklar, yumurtalar, tahıllar ve süt ürünleri dahil olmak üzere protein içeren besinler ve kükürt içeren amino asitleri sınırlar. | Uzun süreli ve yüksek yoğunluklu tüketimi demir, çinko, kalsiyum ve D ve $B_{12}$ vitamin yetersizliğine neden olabilmektedir. | Yeterli, dengeli ve optiumum beslenme sağlayacak diyet örüntüsü vurgulanmalıdır<br>Bireye özgü enerji alımı (kalori) enerji harcaması ile dengede olmalıdır.<br>Besin örüntüsü ile alımı sağlanamayan mikro besin ögeleri için yoğun bulunan besinlerin diyet modeline eklenmesi veya bu mikro besin ögeleri için suplemantasyon yapılmalıdır. |
| Paleolitik Diyet Modeli [367-370] | Tipik olarak yağsız et, balık, yumurta, kabuklu yemişler, sebzeler, meyveler ve sert kabuklu meyveler ı içermektedir | Süt ürünleri, baklagiller ve yağların ve işlenmiş tahılların alımının sınırlanması ile birlikte düşük veya orta düzey karbonhidrat alımı sağlamaktadır. | Uzun süreli ve yüksek yoğunluklu tüketimi magnezyum, kalsiyum, homosistein E vitamini ve D vitamin yetersizliğine neden olabilmektedir | Yeterli, dengeli ve optiumum beslenme sağlayacak diyet örüntüsü vurgulanmalıdır<br>Bireye özgü enerji alımı (kalori) enerji harcaması ile dengede olmalıdır.<br>Besin örüntüsü ile alımı sağlanamayan mikro besin ögeleri için yoğun bulunan besinlerin diyet modeline eklenmesi veya bu mikro besin ögeleri için suplemantasyon yapılmalıdır. |
| Ketojenik Diyet Modeli [371-373] | Yüksek düzeyde hayvansal ürün tüketimi ile düşük diyet kalitesi | Karbonhidrat kısıtlaması ile düşük karbonhidrat, nişasta, tam tahıl, kurubaklagil, çoklu doymamış yağ asitleri, meyve ve sebze, vitaminler, mineraller, posa ve fitokimyasalların tüketimi | Düşük karbonhidratlı diyetler genellikle tiamin, folat, A ve D vitamini, E vitamini, $B_6$ vitamini, kalsiyum, magnezyum, demir ve potasyum bakımından eksiklik riski altındadır. Ketojenik diyetler yetersiz ve dengesiz mikro ve makro besin ögesi dağılımı ile uzun vadeli tolere edilebilirliğe sahip değildir ve birçok birey için sürdürülebilir diyet modeli değildir. | Bireye özgü yeterli, dengeli, optimum düzeyde ve sürdürülebilir besin alımı sağlayacak mikro besin ögesi takviyesi yapılmalıdır. |
| Vejeteryan Diyet Modeli [374-376] | Bitkisel kaynaklı tam tahıllar, fındık, sert kabuklu meyveler, baklagiller, meyveler ve sebzeler | Kırmızı et, balık, kümes hayvanları, süt ürünleri ve yumurta gibi hayvansal ürünler | Vejeteryan diyet modelleri bitki kaynaklarındaki biyoyararlanımın azalması nedeniyle vitamin $B_{12}$, omega-3 yağ asitleri, protein ve kalsiyum, demir, çinko ve diğer eser mineraller gibi bazı besin ögesi yetersizliğine neden olabilmektedir | Vejetaryen diyet modelleri, tüm bu besinler için mevcut önerileri karşılasa da besin takviye takviyelerinin ve güçlendirilmiş ve zenginleştirilmiş besinlerin kullanımı, eksikliğe karşı yararlı bir kalkan sağlayabilmektedir. |

Çizelge 2.7. (devam) Popüler diyet modellerinin özellikleri ve beslenme durumuna etkisi

| Diyet Modelleri | İçeriği | Sınırlılığı ve Kısıtlılıkları | Olası beslenme sorunu/eksikleri | Diyet modelleri ilişkili besin yetersizliklerinin önleme ip uçları |
|---|---|---|---|---|
| Akdeniz Diyet Modeli [350, 377-379] | Yüksek düzeyde tam tahıllar, meyve ve sebzelerin tüketimi, orta düzeyde süt ürünleri, zeytinyağı, kümes hayvanları ve balıkların tüketimi. Posa, vitaminler, fenolik bileşik (polifenol) ve PUFA n-3 yönünden zengin içerik sunmaktadır. Sürüdürülebilir diyet modelidir. | Düşük düzeyde kırmızı et ve eklenmiş şeker ve Ilımlı alkol (özellikle yemek sırasında kırmızı şarap)tüketimi | İçeriğindeki zeytinyağı ve kuruyemişlerdeki yağların yüksek tüketimi ağırlık artışı nedeni olabilmektedir.<br>Yüksek posa ve düşük hayvansal et tüketimi düşük demir seviyesi nedeni olabilmektedir.<br>Düşük düzeyde süt ürünü tüketimi düşük kalsiyum seviyesi nedeni olabilmektedir.<br>Ilımlı Şarap tüketimi Akdeniz yemek tarzının ortak bir parçasıdır, ancak bazı bireylerde alkol alımı önerilmemektedir. | Bireye özgü yeterli ve dengeli düzeyde ve sürdürülebilir besin tüketimi önerilmelidir. |
| Prudent Diyet Modeli [380, 381] | Yüksek oranda sebze, meyve, tam tahıllar, yağsız veya az yağlı süt ürünleri, balık, kümes hayvanları, kuru baklagiller, tam tahıl, sert kabuklu meyveler ve bitkisel yağların tüketimi | Düşük kırmızı et, doymuş yağ oranı yüksek besinler (tam yağlı süt ürünleri ve hindistancevizi, hurma çekirdeği ve hurma yağları gibi tropikal yağlar), eklenmiş şekerle tatlandırılmış içecekler ve rafine tahıl tüketimi | Diyet modelinde çok fazla besin verildiği, “hazırlığın zaman aldığı” ve şişkinlik gibi bazı olumsuz gastrointestinal semptomlar | Bireye özgü yeterli, dengeli, optimum düzeyde ve sürdürülebilir besin alımı önerilmelidir. |
| Batı Tarzı Diyet [382-386] | Yüksek diyet enerji alımı, yüksek kırmızı et, işlenmiş et, yumurta, sakatatlar, fast-food, doymuş ve trans yağ asitleri, nişasta, basit şekerve paketlenmiş besinlerin tüketimi | Düşük kompleks karbonhidrat, çoklu doymamış yağ asitleri, meyve ve sebze ve posa tüketimi | Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, otoimmün hastalıklar veya T2DM obezite, BOH ve vitamin ve mineral yetersizlikleri | Yeterli, dengeli ve optiumum beslenme sağlayacak diyet örüntüsü vurgulanmalıdır. Bireye özgü enerji alımı (kalori) enerji harcaması ile dengede olmalıdır.<br>Toplam yağ, toplam enerji alımının %30'unu geçmemeli, doymuş yağlar %10'undan az olmalı ve trans yağların alımı toplam enerji alımının %1'inden az olmalıdır. Eklenmiş şeker alımını ek sağlık yararları için toplam enerji alımının %5'inden daha azıyla sınırlanmalıdır.<br>Tuz alımını günde 5 g'ın altında (günde 2 g'dan az sodyum alımına eşdeğer) tutulmalıdır. |

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Aralık 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine başvuran 40 yaş üzeri, sorumlu patoloji uzmanı tarafından teyit edilmiş patoloji sonucuna göre tanısı konmuş 41 prostat kanserli (malign prostat) ve 42 prostat kanserli olmayan (benign prostat) toplam 83 erkek birey ile vaka-kontrol çalışması olarak planlanıp yürütülmüştür. Bireyler gönüllü katılım esasına dayalı olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Örneklem büyüklüğü benzer çalışma sonuçlarına göre [387] G*Power 3.1 programı kullanılarak hesaplanmıştır; etki büyüklüğü 0,48 ve alfa hatası 0,05 olacak Şekilde %95 güç ile 38; %80 güç ile 35 kişi bulunmuştur. Çalışma başlangıcında örneklemdeki katılımcı kaybı dikkate alınarak örneklem sayısı her grup için en az 40 olarak belirlenmiştir.

Çalışma için T. C Sağlık Bakanlığı Gazi Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.11.2021 tarih ve 103 Karar numaralı ‘Etik Kurul Onayı ‘alınmıştır (EK-1). Çalışmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TDK-2022-7566).

Prostat kanserli (malign) guba çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, patoloji sonucuna göre PCa tanısı almış 40 yaş üstü olan ve cerrahi müdahale geçirmemiş bireyler dahil edilmiştir. Prostat kanserli (malign) guba; spesifik diyet uygulayanlar (ketojenik, vegan, vejeteryan vb.), kronik böbrek ve karaciğer hastalığı tanısı alanlar, uyku bozukluğu psikiyatrik ve kognitif bozukluk tanısı alanlar ve ilaç kullananlar, stres ve anksiyete tanısı alanlar ve ilaç kullananlar, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alanlar, kortikosteroid kullananlar ve ailesel PCa tanısı olanlar, kemoterapi ve radyoterapi alanlar, ve son 6 ay içinde düzenli olarak vitamin-mineral- besin desteği kullananlar dahil edilmemiştir.

Benign prostat grubun seçiminde malign guba göre yaş ve BKİ benzerliği göz önünde bulundurulmuştur. Benign prostat guba ise çalışmayı gönüllü olarak kabul eden, 40 yaş üstü, patoloji sonucuna göre benign prostat tanısı alan, başka herhangi bir kronik hastalığı

olmayan ve son 6 ay içinde düzenli olarak vitamin-mineral-bitkisel destek suplemanı kullanmayan bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler çalışmanın içeriği ve süresi konusunda sözlü olarak bilgilendirilmiş olup araştırmayı kabul edenlere gönüllü onam formu imzalatılmıştır (EK-2).

### 3.2. Verilerin Toplanması

Çalışma verileri, araştırmacı tarafından bireylere yüz yüze görüşme tekniği ile EK-3'deki anket formunun uygulanması ile toplanmıştır. Anket formu on bir bölümden oluşmaktadır.

Bireylerin antropometrik ölçümlerim (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, boyun çevresi, bel çevresi) ve vücut bileşimleri (beden kütle indeksi, Vücut yağ Oranı ı, su oranı, yağsız vücut kütlesi) ve dinlenme metabolizma hızları ölçülmüştür. Biyokimyasal bulguları total PSA, serbest PSA, total testosteron, açlık kan glukozu, hemoglobin, albümin, CRP, Toplam protein, trigliserit, kolesterol, toplam billurbin, direkt-indirekt billurbin, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, klor, kan üre nitrojen (BUN), kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamiltransferaz (GGT) ve ürik asit) hastane sisteminden alınmıştır. Serum total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), malondialdehit (MDA) glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1 ve PTEN analizleri ise araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ayrıca biyopsi yapılarak alınan dokulardan GSTP1, NKX3.1 ve PTEN gen ekspresyon analizleri yapılmıştır.

### 3.3. Bireylerin Biyopsi Örneklerinin Alınması

Biyopsi örnekleri uzman ürolog tarafından PSA değerini düşürücü bir ilaç kullanmayan, üriner sistem enfeksiyonu geçirmeyen PSA değeri >4 ng/mL olan, Mp-MRG'de PIRADS 3 ve üzeri lezyonu olan hastalardan alınmıştır. Bireylere MpMRG'de görülen olarak kognitif füzyon biyopsi yapılmıştır. Biyopsi kararı verilen hastalardan klinik rutinimiz tetkikler kontrol edilerek biyopsi yapılmasına engel durum olup olmadığı kontrol edilmiştir. Biyopsi için gelen bireyler uygun pozisyonda transrektal ultrason cihazı ile prostat görüntülenip 5 mg lidokain ve 5 mg bupivakain karışımı ile periprostatik blok yapılmıştır. BK Medical Focus 500 Biplanar 7.5MHz'lik problu transrektal ultrason kullanılarak Mp-MRG'de görülen PIRADS lezyonlarından en yüksek dereceli olan odaklardan biyopsi doku örnekleri alınmıştır. Hedef lezyondan alınan örnekler hem patoloji sonucu için, patoloji ABD'ye

gönderilmiş hem de steril eppendorf tüpe alınarak araştırmacı tarafından -80 ºC de muhafaza edilmiştir. Patoloji sonucuna göre bireylerde alınan biyopsi örnekleri malign ve benign tümör gruplarına ayrılmıştır. Daha sonra GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonunun saptanmasına yönelik analizler için -80 ºC de muhafaza edilmeye devam edilmiştir.

### 3.4. Uygulanan Anket Formunun İçeriği

Çalışmada bireylere uygulanan anket formu on bir bölümden meydana gelmektedir. Birinci bölümde katılımcılara ait genel bilgiler (cinsiyet ve medeni durum), eğitim düzeyi (okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite ve lisansüstü), çalışma durumu ve mesleğe ait sorular bulunmaktadır. İkinci bölümde Grupların sağlık ve beslenme bilgilerini sorgulamaya yönelik sorular bulunmaktadır. Üçüncü bölümde antropometrik ölçümler, BKİ ve vücut bileşimi, dördüncü bölümde biyokimyasal bulgular, beşinci bölümde fiziksel aktivite kaydı ve altıncı bölümde ise stres ölçeği yer almaktadır. Yedinci bölümde sirkadiyen ritimin saptanmasına yönelik kullanılan sabahçıl akşamcıl ölçeği (morningness-eveningness questionnaire MEQ), sekizinci bölümde pittsbutrg uyku kalite indeksi, dokuzuncu bölümde Akdeniz diyeti uyum anketi, onuncu bölümde besin tüketim sıklığı ve on birinci bölümde ise besin tüketim kaydı yer almaktadır.

#### 3.4.1. Bireylerin genel bilgileri

Anket formu ile yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, mesleki ve çalışma durumu sorgulanmıştır.

#### 3.4.2. Bireylerin sağlık bilgileri ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin sağlık durumunu değerlendirmek amacıyla ailesel kanser tanısı, tedavi çeşidi, eşlik eden kronik hastalık durumu, kullanılan ilaç durumu, uyku süresi ve apnesi sorgulanmıştır. Bununla birlikte beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek amacıyla, besin alışveriş bilgileri, porsiyon tüketim boyutu, öğün plan ve sayısı (ara öğün, ana öğün tüketimleri), öğün atlama durumu ve nedenleri, supleman kullanım durumu sigara ve alkol alımı durumları kayıt altına alınmıştır.

### 3.4.3. Besin tüketim durumunun saptanması

Çalışmaya katılan bireylerin enerji ve besin ögeleri alımlarını değerlendirmek ve hesaplamak için çalışmaya katılan bireylerden Ek 1'de yer alan anket formunda bulunan 3 günlük besin tüketim kaydı birbirini takip eden 2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olacak şekilde araştırmacı tarafından alınmıştır. Besin tüketimi kayıt formuna yazılacak tüketilen besinlerin veya yemeklerin miktarları " Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu" kaynağından yararlanılarak bireye anlatılmıştır [388]. Yemeklerin porsiyonuna giren besin miktarlarının belirlenmesinde "Standart Yemek Tarifeleri"[389], "Geleneksel Türk Mutfağından seçmeler [390] ve ''Türk Mutfağından Örnekler"[391] kitapları kullanılmıştır. Diyetin toplam antioksidan kapasitelerini belirlemek için bireylerin günlük ortalama tükettikleri besinlerin antioksidan içeriği ile diyetle günlük tüketilen besinlerin enerji ve besin ögesi alımları "Bilgisayar Destekli Beslenme Progamı, Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Progamı (BeBis)" 9.0 tam versiyonu kullanılarak hesaplanmıştır [392]. Bu hesaplamalar sonucunda elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi besin tüketim kaydından elde edilen DTAK olarak kaydedilmiştir.

Besin tüketim sıklığı, PCa gelişiminde etkileri olabileceği düşünülen besinlerin ve içeceklerin ayrıntılı olarak sorgulanması amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Bu ankette (toplam 210 madde) süt, süt ürünleri, et ve et ürünleri, ekmek grubu, kuru baklagiller, meyveler, sebzeler, sert kabuklu meyveler , Katı Yağlar ve Soslar, sıvı yağlar, çay ve şekerli besinler, içecekler ve meyve suyu, alkol, atıştırmalıklar, fast food ve baharatlar ana başlıkları altında bazı besinlerin "Her öğün", "Her gün", "Haftada 3-4", "Haftada 1-2", "Ayda 1" ve "Hiç" seçeneklerinden uygun olan sorulmuş, tüketim miktarları kayıt edilmiştir. (EK-3). Besin tüketim sıklıklarında ilgili besin "Haftada 3-4" gün tüketilmiş ise tüketim miktarı 3,5 ile çarpılarak 7'ye bölünmüş, "Haftada 1-2" gün tüketilmiş ise tüketim miktarı 1,5 ile çarpılarak 7'ye bölünmüş; "Ayda 1" tüketilmiş ise tüketim miktarı 30'a bölünerek günlük tüketim miktarı hesaplanmıştır.

### 3.4.4. Bireylerin dinlenme metabolizma hızı ölçümü fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesi

Bireylere rutin yaptıkları fiziksel aktiviteleri sürdürmeleri önerilmiştir. Dinlenme metabolizma hızı, Cosmed-FitMate GS indirekt kalorimetre (Cosmed, Roma, İtalya) cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah 08.00-10.00

arasında yapılmıştır. FitMate'in birçok çalışmada oksijen tüketimini ve DMH'ı ölçmek için güvenilir ve geçerli bir sistem olduğu ortaya konmuştur [393, 394]. Dinlenme metabolizma ölçümü yapılacak olan Grupların en az 5 saatlik açlık faktörünü sağlamaları bir gün öncesinde ağır egzersiz yapmamaları sağlanmıştır. Test öncesi katılımcılar 15 dakika oturur pozisyonda dinlendirilmiştir. Ölçüm grupların oksijen tüketimini ($VO_2$) belirlemek için ağız ve burnunu tamamen kapatan bir maske ile supine pozisyonda 15 dakika süre ile sessiz ve termonötral (22°-24°C) bir çevrede, tam bir dinlenme halinde ve hareketsiz Şekilde durmaları sağlanarak yapılmıştır. Bireylere ölçüm esnasında supine pozisyonda sabit kalmaları, konuşmamaları ve uyuklamamaları sağlanmıştır [395].

Bireylerin yaptıkları 24 saatlik fiziksel aktivite türü ve süresi bir gün önceye yönelik hatırlatma yöntemi ile aktivite kayıt formuna kaydedilmiştir. Fiziksel aktivite için harcanan enerjinin hesaplanmasında kaydedilen aktivite süreleri, fiziksel aktivitelerin türlerine göre enerji maliyetleri (Physical Activity Ratio- PAR) [396] ve bireylerin Cosmed-Fit Mate GS® indirekt kalorimetre ile ölçülen dinlenme metabolik hızları ile çarpılarak toplam enerji harcaması (TEH) hesaplanmıştır. Bu aktivitelerden elde edilen süreler (PAR değerleri) (24 saat/1440 dak) bölünerek bireyin günlük PAL (fiziksel aktivite düzeyi) (Physical Activity Level) değeri hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite düzeylerine göre bireyler; aktif olmayan (PAL:<1.40), hafif aktif (PAL:1.40-1.69), aktif (PAL:1.70-1.99), olarak gruplandırılmıştır [396].

### 3.4.5. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği

Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (MEDAS) ilk kez Martínez-González MA ve diğerleri [397] tarafından kullanılmış olup, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pehlivanoğlu ve diğerleri (2020) tarafından yapılmıştır [398]. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği 14 sorudan oluşmaktadır (EK-3). Ölçek bireylerin yemek hazırlama ve pişirmede kullandıkları temel yağ çeşidi, günlük tükettikleri zeytinyağı miktarı, meyve ve sebze porsiyonları, tereyağı, margarin ve kırmızı et tüketimi, haftalık olarak şarap tüketimi, bakliyat, balık-deniz ürünü, yağlı tohum ve sert kabuklu meyve, zeytinyağlı domates sosu tüketimi ve beyaz etin kırmızı ete oranla tercih edilme durumu sorgulamaktadır. Tüketim miktarları göz önünde bulundurularak, sorulan her soru için 1 ya da 0 puan verilmekte ve toplam puan hesaplanmaktadır. Bireyin toplam puanının 7'nin altında olması "Akdeniz diyetine uyum

yok", 7 ve 9 arasında olması "Akdeniz diyetine kabul edilebilir derecede uyum var", 9 ve üzerinde olması ise "Akdeniz diyetine sıkı uyum var" olarak sınıflandırılmıştır [399].

### 3.4.6. Bireylerin stres durumunun saptanması

Bireylerin stres durumlarının değerlendirilmesinde Lovibond ve Lovibond [400] tarafından geliştirilen depresyon anksiyete stres ölçeğinin yalnızca stres bölümü kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçeye uyarlama ve geçerlik güvenilirlik çalışmaları Akın ve Çetin [401] tarafından 2007 yılında yapılmıştır. Ölçek, 0 "bana hiç uygun değil", 1 "bana biraz uygun", 2 "bana genellikle uygun", ve 3 "bana tamamen uygun" şeklinde 4'lü likert ölçek ile değerlendirilmiştir. Stres ölçeğinde 14 soru bulunmaktadır. Stres bölümlerinden edinilen puanların yüksek olması bireyin o probleme sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda stres bölümlerinden edinilen puanlar kullanılarak bireylerin stres durumları 0-42 arasında puanlanmıştır.0-14 puan: normal, 15-18: hafif, 19-25: orta, 26-33: ileri ve 34+: çok ileri düzeyde strese sahip olduklarını göstermektedir.

### 3.4.7. Sabahçıl akşamcıl testi ile ritim özelliklerinin değerlendirilmesi

Bireylerin sirkadiyen ritim özelliklerini incelemek ve sabahçıl- akşamcıl tiplerini saptamak amacıyla bireylere ''The Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) sabahçıl (M)-akşamcıl (E)'' soru testi uygulanmıştır. Sabahçıl- Akşamcıl testi: Toplam 19 sorudan oluşan likert ölçek tipinde bir ankettir. Verilen cevaplar 4 seçenek şeklinde verilmiştir. Cevap seçenekleri bireylerin anlayacağı bir Şekilde şematize edilmiştir. 1., 2. ve 10. soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. Diğer soruların cevap seçenekleri ise kutucuklar şeklinde hazırlanmıştır. Her soru için işaretledikleri cevaba göre farklı puan alan katılımcılar, 3-9 ve 13-16. sorular için 1-4 puan arasında 1, 2, 10, 17 ve 18 sorular için 1-5 puan, 11 ve 19. sorular için 0-6 puan, 12. soru için 0-5 arasında puan toplamaktadırlar. Toplam 19 sorudan elde edilen toplam puanlara göre, 70-86 puan aralığında "kesinlikle sabahçıl tip", 59-69 puan aralığında "sabahçıl tipe yakın", 42-58 puan aralığında "ara tip", 31-41 puan aralığında "akşamcıl tipe yakın", 16-30 puan aralığında "kesinlikle akşamcıl tip" olmak üzere 5 farklı sirkadiyen tip sınıflaması yapılmıştır. Sabahçıl tip bireyler gece geç yatıp sabah geç kalkan ve öğlenden sonra dinç olan bireylerken akşamcıl bireyler akşam erken yatıp sabah erken kalkan ve sabah saatlerinde dinç olan bireyleri temsil etmektedir. Sirkadiyen ritim puan düşüklüğü daha çok obezite ve kronik hastalıklar ile ilişkili bulunmaktadır. The

Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) sabahçıl (M) - akşamcıl (E) anketinin Türkçe uyarlamasının geçerlik güvenilirlik çalışması Pündük ve ark. tarafından 2005 yılında yapılmıştır [402].

### 3.4.8. PITSBURG uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi: PUKİ, Buysse ve diğerleri [403], tarafından geliştirilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, son bir ay süresindeki uyku kalitesini ve bozukluğunun tipini ve şiddetini değerlendiren bir ölçek olup toplam 19 öz bildirim sorusundan oluşmaktadır. Puanlamaya 18 maddenin dahil edildiği 7 bileşen katılmaktadır. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmekte ve yedi bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını vermektedir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahip olup, toplam puanın yüksek olması uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Toplam PUKİ puanının 0-4 puan aralığında olması halinde "uyku kalitesi iyi", 5-21 puan aralığında olması ise "uyku kalitesi kötü" olarak değerlendirilmektedir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün MY ve diğerleri [404] tarafından yapılmıştır.

### 3.4.9. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen antropometrik ölçüm yöntemleri aşağıda detaylandırılmıştır. Antropometrik ölçümler Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Antropometri Laboratuvar'ındaki cihazlar ile bizzat çalışmacı tarafından tekniğine uygun olarak alınmıştır.

<u>Vücut ağırlığı ve vücut bileşimi</u>

Vücut ağırlığı (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), Vücut yağ Oranı ı (%), vücut su oranı (%) Tanita BC 601 marka taşınabilir vücut analiz cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ağrılık ölçümleri 0,1 kg duyarlılıkla kg olarak ölçülüp kaydedilmiştir [396, 405]. Vücut analizi ölçümün alınması için bireylerin ölçüm öncesi en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, sıvı (çay, kahve) ve su tüketmemeleri, 24 saat öncesi alkol alımamaları, idrara sıkışık olmamaları, 24 - 48 saatlik süre içeresinde ağır fiziksel egzersiz ve aktivite yapmamaları, tene temas eden metal ve takıları çıkartılarak ölçüm alınmıştır [396].

Boy uzunluğu

Boy uzunluğu ayaklar çıplak, topuklar bitişik, kalça ve topuklar Leicester marka stadiometreye (boy ölçer) değecek Şekilde, baş frankfort düzleminde ve bireyin derin nefes alması sağlanarak ölçülmüştür. Ölçümler cm cinsinden 0,1 cm duyarlılıkta kayıt edilmiştir [405]

Bel çevresi

Bel çevresi ölçümü birey ayakta, kollar yanda sarkıtılmış, bacaklar bitişik durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristailiak arasındaki orta nokta işaretlenerek esnemeyen mezür ile doku sıkıştırılmadan mezür yere paralel olacak Şekilde alınmıştır. Bel çevresi ölçümleri DSÖ sınıflamasına göre kronik hastalık riski taşıması bakımından; kadınlar için <80 cm ise normal, 80-88 cm arası ise riskli, ≥ 88 cm ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır [406].

Bel/Boy Oranı oranı

Bireylerden alınan bel çevresi boy uzunluğuna bölünerek Bel/Boy Oranı oranı hesaplanmıştır. Bu değerler bireylerin kronik hastalık riskini hesaplamada kullanılmaktadır. Bel/Boy Oranı oranı 0,4 ün altında olduğunda dikkat edilmeli, 0,4-0,5 aralığı normal, 0,5-0,6 aralığı önlem alınması gerektiğini ve > 0,6 olması ise çok yüksek sağlık riski olarak sınıflandırılmıştır [407].

Beden kütle indeksi

Beden Kütle İndeksi (BKİ, kg/m$^2$) vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi [vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu (m²)] ile her birey için kg/m$^2$ cinsinden hesaplanmıştır. Grupların BKİ'lerinin değerlendirilmesinde DSÖ'nün öngördüğü sınıflandırma kullanılmıştır [408].

Çizelge 3.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün öngördüğü BKİ sınıflandırılması [408]

| BKİ, kg/m$^2$ | Sınıflama |
|---|---|
| <18.50 | Zayıf |
| 18.50-24.99 | Normal |
| 25.00-29.99 | Fazla kilolu |
| > 30.00 | Obez |

Vücut yağ Oranı 1

Biyoeletrik impedans analiz yöntemi ile Tanita BC 601 marka cihazdan elde edilen Vücut yağ Oranı 1 (%) sınıflandırması Çizelge 3,2. esas alınarak yapılmıştır [409].

Çizelge 3.2. Yetişkin erkeklerde Vücut yağ Oranı 1 sınıflandırılması [409]

| Sınıflama | Erkek (%) |
|---|---|
| Zayıf | <8 |
| Normal | 8-15 |
| Fazla kilolu | 16-20 |
| Obez | 21-24 |
| Morbid obez | > 25 |

### 3.4.10. Biyokimyasal parametreler

Katılımcılardan biyokimyasal değerlendirmelerin yapılabilmesi için kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde (08:00-10:00) alınmıştır.

Total PSA, serbest PSA, total testosteron, açlık kan glukozu, hemoglobin, albümin, CRP, Toplam protein, trigliserit, kolesterol, toplam billurinin, direkt-indirekt billurinin, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, klor, BUN, kreatin, alanin ALT, AST, GGT ve ürik asit değerlendirmesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Biyokimya Laboratuvar'ının referans aralık değerleri kullanılmıştır. EK-4'te Biyokimyasal bulguların referans değerleri gösterilmiştir.

Her iki grubun serum TAS, TOS, OSİ değeri ve serum MDA, GSTP1, NKX3.1 ve PTEN analizi için sorumlu hemşire tarafından vakumlu jelli tüpe yaklaşık 7 mL alınan kan örnekleri, araştırmacı tarafından 3000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edilerek supernatant kısım ayrılmış ve 1.5 mL'lik ependorflara aktarılmıştır. Serum örnekleri analiz zamanına kadar derin dondurucuda -80° C'de saklanmıştır. Belirtilen biyokimyasal parametrelerin analizi için serum örnekleri uygun koşullarda çözdürülmüş, kolorimetrik yöntem kullanılarak TAS, TOS, OSİ (Mındray Bs-400), MDA (Rel Bıochem-Rel Assay) ve GSTP1, NKX3.1 ve PTEN (Bio-Rad Cfx96) tam otomatik analizöründe bir laboratuvarda çalışılmış, değerlendirmede kullanılan kitlerin referans değerleri kullanılmıştır. Toplam oksidan

kapasitenin, toplam antioksidan kapasiteye oranı OSİ olarak hesaplanmıştır. Hesaplama için, TAS'ın birimi μmol/L'ye dönüştürülmüştür [410].

Total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksinin belirlenmesi

Kan örneklerinin TAS'larının belirlenmesinde Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler kullanılmıştır. Ölçüm yöntemi, örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS+ katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikali antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanmaktadır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analoğu olan Trolox kullanılmış, sonuçlar mmol Trolox Eqv/L olarak ifade edilmiştir [411].

Kan örneklerinin TOS'larının belirlenmesinde Erel'in (2004) geliştirdiği Rel Assay marka ticari kitler kullanılmıştır. Testin çalışma prensibinde örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Kit olarak $H_2O_2$ ile kalibre edilmektedir. Sonuçlar μmol $H_2O_2$ Eqv./L olarak ifade edilmektedir [411]. Serum kan örneklerinin OSİ değeri TOS'un TAS'a oranlanmasıyla elde edilmiştir. Hesaplama yapılmadan TAS testinin birimindeki mmoL değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilmiştir [411].

Malondialdehit analizi

Malondialdehit düzeyleri 90-100°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona dayalı bir yöntemle belirlenmiştir. TBA test reaksiyonunda, MDA veya MDA benzeri maddeler ve TBA, 532 nm'de maksimum absorpsiyona sahip pembe bir pigment üretimi ile reaksiyona girmiştir. Reaksiyon pH 2–3'te 90°C'de 15 dakika süreyle yapılmıştır. Örnek, proteinin çökeltilmesi için iki hacim soğuk %10 (w/v) trikloroasetik asit (TCA) ile karıştırılmıştır. Çökelti, santrifüj yoluyla peletlenmiş ve süpernatanın bir alikosu, 10 dakika süreyle bir kaynar su banyosunda eşit hacimde %0,67 (w/v) TBA ile reaksiyona sokulmuştur. Soğutulduktan sonra absorbans 532 nm'de okunmuştur. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edilmiştir.

### 3.4.11. Bireylerin prostat dokularının mRNA gen ekspresyon analizlerinin yapılması

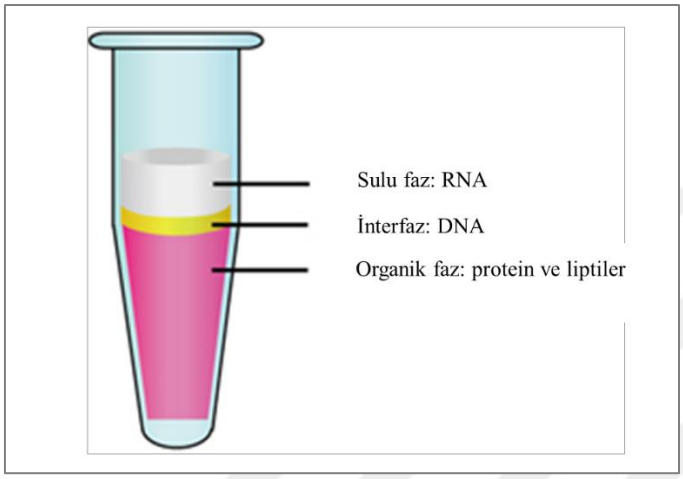
Bireylerin mRNA gen ekspresyon analizi biyopsi yöntemi ile alınmış, uzman patolog tarafından kanserli doku olduğu teyit edilmiş ve araştırmacı tarafından saklanmış fresh prostat dokularında yapılmıştır. Çalışma kapsamında numunelerin real time PCR analizleri yapılmıştır. Deney uygulamalarında Anti-beta Actin antibodies (ACTB) housekeeping geni normalizatör olarak kullanılmıştır. analiz grupları içerisinde tüm grupların gen ekspresyonlarını belirlemek için 2-ΔΔCt Livak [412] mtodu kullanılmıştır. Hasta grubu baz alınarak kontrol grubunun kat değişimi (Fold change, FC) hesaplanmıştır. Analiz grupları için istatistik analizler; Malign ve Benign prostat grubu bireylerde yapılmıştır. Normal dağılımayan grupların kıyaslaması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Total RNA ekstraksiyon işlemi

1. Çalışma kapsamında alınan doku numunelerinden 50-100 mg doku mikrosantrifuj tüplere aktarılarak içerisine 1 mL TRIzol reagent solüsyonu ve manyetik boncuk ilave edilmiştir.
2. Doku Süspansiyonları FP120 FASTPREP (Thermo, USA) homojenizatör cihazında 4.0 hızda 20 sn parçalanmıştır.
3. Liziz ve faz ayrımı işlemlerini gerçekleştirmek üzere süspansiyon oda sıcaklığında 5 dk bekletilmiştir.
4. Hazırlanan lizat 12000 G hızda 10 dk +4 ° C'de 5 dakika santrifüj uygulanarak temiz süpernatant yeni bir tüpe aktarılmışır.
5. Süspansiyona 200 µl kloroform eklenerek, dikkatlice karıştırılmıştır.
6. Oda sıcaklığında 2 dk bekletildikten sonra 12000 g hızda 10 dk +4 °C sıcaklıkta santrifuj işlemi uygulanmıştır.
7. Farklı bir mikrosantrifuj tüpe aktarılan süpernatant içerisine 0,5 mL isopropanol eklenerek dikkatlice karıştırılmıştır.
8. Karışım 10 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 12,000 g hızda 10 dk +4°C sıcaklıkta santrifuj işlemi uygulanmıştır.
9. Süpernatant kısmı atılarak oluşan nükleik asit pelleti 1 mL %75 etanol ile 7500 g hızda 5 dk +4°C sıcaklıkta tekrar santrifuj yapılarak yıkanmıştır.
10. Üst faz mikrosantrifuj tüpünden uzaklaştırılarak, RNA pelleti kuruyana kadar (15-30 dk) oda sıcaklığında bekletilmiştir.

11. 300 µl nükleaz-free elution bufer eklenerek pellet süspanse edilerek, numunelere ait total RNA'lar -20 °C'de muhafaza edilmektedir.

Yüksek kalitede Total RNA ekstraksiyonu sağlamak için TRIzol Reagent kullanılmıştır. Trizol Reagent kullanılarak yapılan ekstraksiyon işlemleri faz ayrımı ve bir dizi nükleik asit çöktürme yöntemine dayanmaktadır.




Şekil 3.1. Ekstraksiyon işlemLeri faz ayrımı

Nükleik asitlerin spefotometrik ölçümleri sonrası (nano gam değerleri) ve konsantrasyonlarının belirlenmesi

Total RNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelere ait nükleik asit yükleri (ng değerleri) çalışmanın sonraki basamaklarda kullanılmak üzere belirli bir 500 ng değerine sabitlenir. Bu işlem qPCR aşamasında tutarsız sonuçların önüne geçilebilmesi için önem arz etmektedir.

*Nükleik asit miktar tayini*

Colibri Titertek Berthold cihazı kullanılarak Numunelerin RNA ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu işlemin de aşamaları;

1. Cihaz çalıştırıldıktan sonra nükleik asit sekmesi seçilerek, örnek tipi RNA-40, ışık yolu uzunluğu otomatik olacak Şekilde parametreler ayarlanmıştır.
2. Cihaz kapağı açıldıktan sonra elüsyon bufferdan 2 µl eklenerek körleme işlemi yapılır.

3. Numunelerden sırasıyla 2 µl alınıp ölçüm seçeneği kullanılarak RNA ölçme işlemi tamamLanmıştır.
4. Ölçümleri tamamlanana Total RNA'lar 500 ng olacak Şekilde sabitlenmiştir

Çizelge 3.3. Primer dizileri

| Gen Bölgesi | 5'>3' Primer dizisi | Tm |
|---|---|---|
| PTEN_hsa_F | CATGTACTTTGAGTTCCCT | 61 °C |
| PTEN_hsa_R | TCCTGGTATGAAGAATGTATT | |
| NKX3-1_hsa_F | CAAGAACCTCAAGCTCAC | 61 °C |
| NKX3-1_hsa_R | TGCTTTCGCTTAGTCTTATAG | |
| GSTP1_hsa_F | TACACCAACTATGAGGC | 55 °C |
| GSTP1_hsa_R | TAGTCAGCGAAGGAGAT | |
| ACTB-hsa-F | TGAAGATCAAGATCATTGCT | 59 °C |
| ACTB-hsa-R | ATACTCCTGCTTGCTGAT | |

Reverse transkriptaz (cDNA) işlemi

*Sensifast (bioline) cDNA kit reverse transcriptase işlemi*

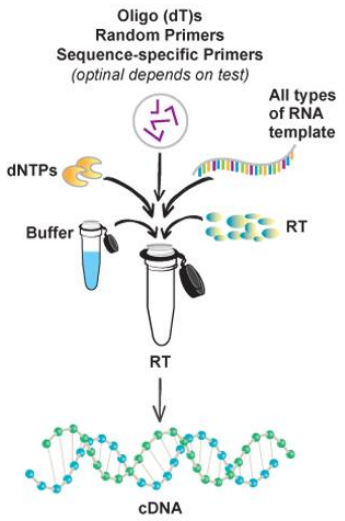
1. Buz üzerinde steril tüp içerisinde aşağıdaki bileşenler hazırlanmıştır.
2. Kısa bir vorteks ve spin yapılmıştır.
3. Revers transkripsiyon işlemi için ABI Veriti 96 cihazı kullanılmaktadır. Cihaz Revers Transkripsiyon işlemi için protokol hazırlanmıştır

- 25 °C 10 dk primer bağlamasıdır
- 42 °C 15 dk reverse transkripsiyon işlemidir
- 85 °C 5 dk enzim inaktivasyonudur

4. Reaksiyon sonunda enzim, 85 °C'de 5 dk'da inaktive edilerek, cDNA ürünleri -20 °C'de uzun süre muhafaza edilmiştir.

Çizelge 3.4. Reverse transkriptaz (cDNA) komponentleri

| Komponentler | Miktar |
|---|---|
| Total RNA | Değişken |
| 5x TransAmp Buffer | 4 µl |
| Reverse Transcriptase | 1 µl |
| Nükleaz içermeyen H2O | 20 µl'ye tamamla |

| | |
|---|---|
| mRNA gen ekspresyonu çalışmalarında pre-mRNA ve mature-mRNA yapılarının tespiti için Oligo(dT) ve Random Hexamer primerleri ile Revers Transkriptaz işlemi yapılmıştır. Bu primerler mRNA zincirini uzatarak bir yapıyı kararlı hale getirmektedir. Daha sonra Reverse Transkriptaz enzimi mRNA dizisinin karşı kopyasını sentezlenmiştir. Elde edilen cDNA, standart PCR için bir şablon olarak kullanılabilmektedir. |  |

Şekil 3.2. mRNA zincirinin uzatılması

4- qPCR mRNA gen ekspresyon analizleri

*SensiFAST™ SYBR No-ROX Kit MRNA gen ekspresyonu*

Çizelge 3.5. Soğuk blok üzerinde bileşenler aşağıdaki tabloya göre hazırlanmıştır

| Komponentler | Derişim | Miktar 1X |
|---|---|---|
| 2x SensiFAST SYBR® No-ROX Mix | 2x Mastermix (1,5) buffer | 10 µl |
| mRNA MixB (Primer) | F & R | 3,5 µl |
| mRNA cDNA | 10-50 ng | 3 µl |
| Nükleaz içermeyen $H_2O$ | - | 3,5 µl |

Çizelge 3.6. Termocycler protokolü

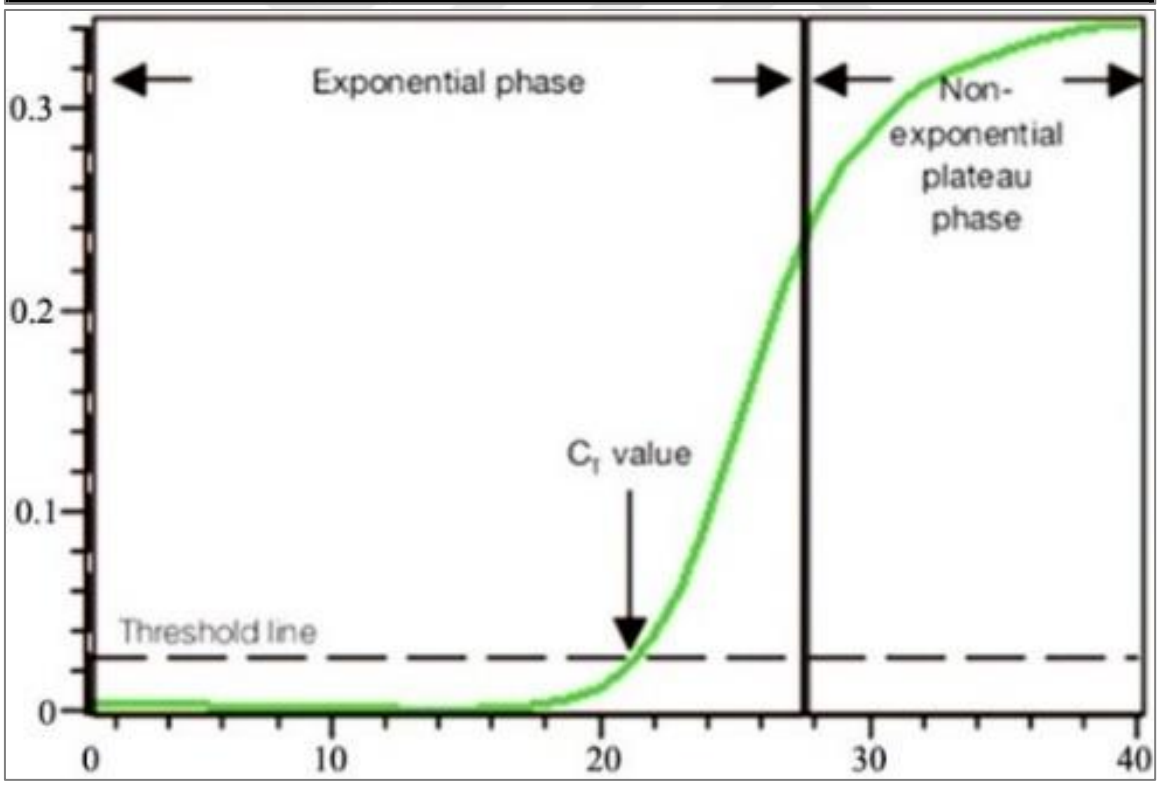
| PCR Aşaması | İşlem | Sıcaklık/Derece | Tekrar |
|---|---|---|---|
| İlk Denatürasyon | Denatürasyon | 95ºC-5 dk | 1 |
| PCR Aplikasyon | Denatürasyon | 95ºC-5 sn | 40 |
| | Bağlanma | 60ºC - 30 sn (Okuma) | |
| Final | Soğutma | 40 ºC 30 sn | 1 |

PCR ürünlerine ait pikler incelenerek sonuçlar değerlendirilmiştir

Son aşamada mRNA dizileriyle oluşturulan cDNA zincirleri, relative ekspresyon analizlerinde kullanmıştır. Malign ve benign prostat gruplarında bulunan numunelerin herbiri için, ilgili mRNA ve ona uygun referans genine ait dizilerin real time PCR cihazı ile

çoğaltılması sağlandı. İşlem sonucunda cihazdan alınan veriler bağıl miktar (relative quantity) (RQ): $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ metodu ile değerlenmiştir. 40 döngü üzerinden Yapılan bir çalışmalarda florasan değerinin eşik değerini geçtiği (Threshold çizgisini kestiği) noktadan alınan eşik değeri (Ct, Cp, Cq) hesaplamalarda kullanmıştır.

| Gen Ekspresyon metodu (2^-ΔΔCt Livak metod) | | |
|---|---|---|
| **Grup** | **Hedef Gen** | **Referans Gen** |
| **Hasta örnek** | A | A* |
| **Control örnek** | B | B* |
| 2^-[(ΔCt(A)- ΔCt(A*))-(ΔCt(B)- ΔCt(B*))] | | |
| "*" Gen ekspresyon çalışmasında standardizasyon için kullanılan referans gen sonucu | | |




Şekil 3.3. Gen ekspresyon düzeyinin belirlenmesi

GSTP1, PTEN ve NKX3.1/Beta Aktin oranları karşılaştırıldı. 1 log değişim 10 kat fazla farklılık ifade etmiştir. 1.'nolu örnek için Target/ref egzersiz sonrası malign prostat grubu için 42'nolu örnekteki Target/ref oranı ve benign prostat grubu için 44'nolu örnekteki

Target/ref oranı ile Log10 kat fazla ifade edildiyse hücrelerde RQ = 1 ve Log10 ifade değişikliği yoksa RQ = 0 olarak kabul edilmiştir. Bu oransal fark cDNA da minimal bir varyasyon dahi olsa fizyolojik expresyon değişikliklerine duyarlı bir gösterge kabul edilmiştir. Gelecekte komplex ve zaman alıcı kalibrasyon eğrileri üzerinden kantitasyon modelleri yerine mRNA diferansiyasyon göstergesi olan relatif expresyon oranı ideal ve basit bir araç olacağı düşünülmektedir. RQ belirli bir numunedeki gen ifadesindeki değişiklikleri bir referans numuneye (işlenmemiş bir kontrol numunesi gibi) göre analiz etmek için kullanılan bir tekniktir. Gen ekspresyonu için analiz edilen hücrelerde RQ değeri >1 yoğunluğa sahip dokular pozitif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir. RQ değeri <1 yoğunluğa sahip dokular ise negatif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir Gen ekspresyonu için analiz edilen hücrelerde göreceli RQ değeri >1 yoğunluğa sahip dokular yüksek gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir. RQ değeri <1 yoğunluğa sahip dokular ise düşük gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir

- RT-qPCR: Kantitatif eş zamanlı PCR işlemi, hücre hatları içindeki her bir hücrede ifade edilen gen ekspresyon düzeylerinin belirlemek amacıyla kullanılan hassas bir yöntemdir.
- Melting Curve Eğrisi: DNA zincirinin ayrılma özelliğinden faydalanarak çift iplik yapının denatüre olduğu sıcaklığın tespit edilmesini sağlayan RT-qPCR erime erisi analizidir.
- Ct (Cp-Cq): real time PCR cihazlarında amplikasyon döngüleri sırasında alınan florosan ışımaya ait threshould çizgisi üzerinde bulunan eşik değeridir
- dCt (ΔCt): Ekspresyon seviyesini belirlemek istediğimiz genin Ct değeri ile normalizatör genin Ct değerinin farkıdır
- ddCt (ΔCt): Ekspresyon seviyesi hesaplanmak istenilen genin gruplar arasında ki farkı
- 2^-ddCt (2^- ΔΔCt): Ekspresyon seviyesi belirlenmek istenilen genin gruplar arasında ki katsayı (FC) değeri, gen ekspresyon çalışmalarında katsayı değişimi verileri kullanılmaktadır.

### 3.5. Verilerin İstatistisksel Analizi

Çalışmada tanımlayıcı değişkenlerin değerleri; sayı (n), yüzde (%), medyan (ortanca), IQR (Interquartile range) (Çeyrekler arası genişlik), aritmetik ortalaması ($\tilde{x}$), ve standart sapma

(SS) şeklinde verilmiştir. Çalışmadaki nitel değişkenlerin sıklık (n) ve yüzdeleri (%), nicel değişkenlerin ise aritmetik ortalaması ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan ve IQR değerleri hesaplanmıştır

Kategorik değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Ki-kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normallik varsayımları "Kolmogorov-Smirnov" testi vasıtasıyla incelenmiştir. Nicel verilerin ortalama ($\bar{x}$), ve standart sapma (SS) değerleri verilerek gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Indepedent Sample-t" testi, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "ANOVA" testi, iki bağımlı grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında ise "Paired Sample-t" testi; normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" testi, iki bağımlı grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında ise "Wilcoxon t" testi ve üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olan iki ölçüm değerinin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-$\chi$2 testi", en az bir ölçüm değerinin normal dağılıma sahip olmaması durumunda "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyleri 95.0-99.0 güven aralığında verilmiştir. Gen ekspresyon analizlerinde malign prostat grubu baz alınarak kontrol grubunun kat değişimi (Fold change, FC) hesaplanmıştır. Analiz grupları için istatistik analizler; Malign ve Benign prostat grubu bireylerde yapılmıştır. Normal dağılımları onaylanmayan grupların kıyaslaması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Çalışma verilerinin analizi için SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0) paket programı kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

Bu araştırma 40 yaş üzerinde 42 benign ve 41 malign prostat tümörü olan toplam 83 gönüllü erkek birey üzerinde yürütülmüştür.

## 4.1. Bireylerin Sosyo-Demogafik Özellikleri

Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demogafik özellikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Malign prostat grubun yaş ortalaması 66,0±6,64 yıl, benign prostat grubun yaş ortalaması ise 64,5±5,94 yıldır ($p>0,05$).

Eğitim durumu değerlendirildiğinde, malign prostat grubundakilerin %43,9'u ilk ve orta okul, %22,0'si lise ve %34,1'i üniversite mezunu iken, benign prostat grubunda ise sırasıyla bu oranlar %52,4, %21,4 ve %21,4'dür ($p>0,05$).

Malign prostat grubundaki Grupların çalışan durumu %24,4, benign prostat grubunda ise %16,6'dır. Her iki grupta yer alan bireylerin meslek grupları incelendiğinde malign prostat grubundaki bireylerin %75,6'i emekli iken, benign prostat grubunda bu oran %83,4'dir. Evli bireyler malign prostat grubunda %95,1 iken, benign prostat grubunda %100'dür ($p>0,05$).

Bireylerin eğitim durumu ile, çalışma durumu ve medeni durumları arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı

| Özellikler | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Yaş (yıl) ($\tilde{x}$+SS) | 66,0±6,64 | 64,5±5,94 | |
| Eğitim durumu | | | |
| Okuryazar değil | - | 1 (2,4) | |
| Okuryazar | - | 1 (2,4) | |
| İlkokul | 13 (31,7) | 19 (45,2) | $\chi2$=4,701 |
| Ortaokul | 5 (12,2) | 3 (7,2) | p=0,454 |
| Lise | 9 (22,0) | 9 (21,4) | |
| Üniversite | 14 (34,1) | 9 (21,4) | |
| Çalışma durumu | | | |
| Çalışıyor | 10 (24,4) | 7 (16,6) | $\chi2$=0,760 |
| Çalışmıyor | 31 (75,6) | 35 (83,4) | p=0,383 |
| Meslek | | | |
| Memur | 3 (7,3) | 3 (7,1) | |
| Emekli | 31 (75,6) | 35 (83,4) | $\chi2$=1,945 |
| İşçi | 7 (17,1) | 3 (7,1) | p=0,584 |
| Ücretli | - | 1 (2,4) | |
| Medeni durum | | | |
| Evli | 39 (95,1) | 42 (100,0) | $\chi2$=2,099 |
| Bekar | 2 (4,9) | - | p=0,147 |

*p<0,05, Pearson-$\chi2$ testi

## 4.2. Malign Bireylerin Hastalık Durumu ile İlgili Bilgileri

Malign prostat grubundaki bireylerin hastalık durumu ile ilgili bilgilerinin dağılımı Çizelge 4.2'de verilmiştir. Bireylerin prostat kanseri tanı yaşı 66,7±6,64 yıl ve tanı süresi 4,2±1,05 ay olarak tespit edilmiştir. Malign prostat grubundaki Grupların gleason skoru 7,1±0,96 iken bireylerin %44,0 ile (ISUP) garde III seviyesindedir. Bu grup bireylerin %75,6'sı orta ve yüksek risk grubundadır.

Çizelge 4.2. Malign bireylerin hastalık dağılımı

| Özellikler | Malign Prostat Grubu (n=41) |
|---|---|
| | ($\tilde{x}$+SS) |
| Prostat kanseri tanı yaşı (yıl) | 66,7±6,64 |
| Prostat kanseri tanı süresi (ay) | 4,2±1,05 |
| Gleason Skoru | 7,1±0,96 |
| Garde (ISUP) | Sayı (%) |
| 1 | - |
| 2 | 6 (14,5) |
| 3 | 18 (44,0) |
| 4 | 13 (31,7) |
| 5 | 4 (9,8) |
| D'Amico risk sınıflaması | |
| Düşük Risk | 10 (24,4) |
| Orta Risk | 14 (34,1) |
| Yüksek Risk | 17 (41,5) |

### 4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Araştırmaya katılan bireylerin sigara ve alkol alım durumları ile beslenme alışkanlıkları Çizelge 4.3'de verilmiştir. Malign prostat grubundaki Grupların sigara kullanım sıklığı %9,8, benign prostat grubunda ise %19,0'dur. Malign prostat grubundaki bireylerin sigara kullanım süresi ve kullanım adedi ortalamaları sırasıyla 28,7±3,64 yıl ve 17,1±11,13 gün iken bu süre benign prostat grubunda 22,0±10,36 yıl ve 11,3±5,71 gün olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Malign prostat grubundaki Grupların %90,2'si, benign prostat grubundaki bireylerin ise %92,9'ı alkol almamaktadır ($p>0,05$). Malign prostat grubu bireylerin %26,8'i, benign prostat grubunun ise %45,2'si üç ana öğün yaparken, bireylerin sırasıyla %73,2 ve %54,8'inin iki ana öğün yaptığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Malign prostat grubundaki bireylerin %73,2'si, benign prostat grubundaki bireylerin ise %54,8'i öğün atladığını ve tlanan öğünün öğle öğünü olduğu bulunmuştur. Bireylerin hastalık durumu ile ana öğün sayısı, ara öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanan ana öğün ve öğün atlama nedeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Malign ve benign prostat grubu bireylerin alışkanlığım yok seçeneği sırasıyla %90,2 ve %70,5 iken bireylerin öğün atlama nedenler yönünden grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$)

Çizelge 4.3. Bireylerin sigara ve alkol alım durumları ile beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları

| Bireylerin sigara ve alkol alım durumu | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Sigara kullanma durumu | | | |
| Kullanıyor | 4 (9,8) | 8 (19,0) | x2=1,448 |
| Kullanmıyor | 37 (90,2) | 34 (81,0) | p=0,229 |
| Sigara kullanım süresi (yıl) (**$\tilde{x}$**+SS**)** | 28,7±3,64 | 22,0±10,36 | t=1,751 p=0,101 |
| Sigara kullanım adedi (gün) (**$\tilde{x}$**+SS**)** | 17,1±11,13 | 11,3±5,71 | t=-1,434 p=0,172 |
| Alkol alım durumu | | | |
| Kullanıyor | 4 (9,8) | 3 (7,1) | x2=183 |
| Kullanmıyor | 37 (90,2) | 39 (92,9) | p=0,668 |
| Ana öğün yapma durumu | | | |
| 1 Ana öğün | - | - | x2=3,046 p=0,081 |
| 2 Ana öğün | 30 (73,2) | 23 (54,8) | |
| 3 Ana öğün | 11 (26,8) | 19 (45,2) | |
| Ara öğün yapma durumu | | | |
| Hiç | 4 (9,8) | 3 (7,1) | x2=3,370 p=0,287 |
| 1 Ara öğün | 27 (65,9) | 35 (83,3) | |
| 2 Ara öğün | 8 (19,5) | 3 (7,1) | |
| 3 Ara öğün | 2 (4,9) | 1 (2,4) | |
| Atlanan ana öğün | | | |
| Sabah | 11 (26,8) | 19 (45,2) | x2=12,100 **p=≤0,001*** |
| Öğle | 30 (73,2) | 23 (54,8) | x2=3,046 p=0,081 |
| Ana öğün atlama nedeni | | | |
| Canım istemiyor, iştahsızım | 4 (9,8) | 3 (7,1) | x2=20,741 **p<≤0,001*** |
| Unuttuğum için | - | 9 (21,4) | |
| Alışkanlığım yok | 37 (90,2) | 30 (70,5) | |

*p<0,05, Pearson-$\chi$2 testi

## 4.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizleri

Çalışmaya katılan malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin antropometrik ölçümlerinin ortalama (**$\tilde{x}$**), standart sapma (±SS), ortanca ve alt-üst değerleri Çizelge 4.4'de verilmiştir. Malign prostat grubu bireylerin BKİ ortalaması: 28,3±,40 kg/m$^2$, benign prostat grubunda ise 28,5±4,44 kg/m$^2$'dir. Malign ve benign prostat grupları arasında BKİ (kg/m$^2$) ve diğer antropometrik ölçümler bakımından önemlib bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). (Bkz. Çizelge 4.4).

Bireylerin BKİ (kg/m$^2$), bel çevresi ve Bel/Boy Oranı oranı sınıflamalarına göre dağılımları Çizelge 4.5'de gösterilmiştir. Malign prostat grubundaki Grupların %46,3'i hafif şişman ve %34,1'i obez; benign prostat grubunda ise bu oranlar sırasıyla %47,6 ve %35,7'dir ($p<0,05$). Bel çevresi >102 cm olanların oranı malign ve benign prostat grubunda sırasıyla %48,8 ve %47,6'dır ($p<0,05$). Bel/Boy Oranı oranı 0,5-0,6 ve >0,6 olanların oranları ise sırasıyla malign prostat grubunda %48,8 ve %48,8; benign prostat grubunda ise %50,0 ve %45,2'dir ($p<0,05$). BKİ, bel çevresi, Bel/Boy Oranı oranı ve Vücut yağ Oranı ı sınıflamalarına göre dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Vücut yağ Oranı ı incelendiğinde malign prostat bireylerin %2,4'ü sağlıklı, %9,8'i hafif şişman %87,8'i obez; benign prostat grubunda ise %2,4'ü sağlıklı, %19,0'u hafif şişman %78,6'sı obez sınıfta yer aldığı tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan gruplar arasında Vücut yağ Oranı sınıflamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Malign ve benign prostat grupları arasında BKİ (kg/m$^2$) eşitlendiğinden anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Katılımcılar benzer olarak seçildiğinden vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), Bel/Kalça Oranı oranı, Bel/Boy Oranı oranı, boyun çevresi (cm), Vücut yağ Oranı ı (%), vücut kas kütlesi (kg) ve vücut su miktarı (%) değerlendirildiğinde de malign ve benign prostat grupları arasında herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.4. Bireylerin göre bazı antropometrik ölçümleri, BKİ ve vücut bileşimleri değerleri

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | p |
| Vücut ağırlığı (kg) | 82,0±12,53 | 80,4 (18,55) | 80,5±12,72 | 80,4 (15,90) | 0,537 | 0,593 |
| Boy Uzunluğu (cm) | 170,0±5,12 | 170,0 (7,50) | 168,2±5,24 | 170,0 (6,50) | 1,591 | 0,115 |
| BKİ (kg/m$^2$) | 28,3±3,99 | 28,4 (5,25) | 28,5±4,44 | 28,4 (5,45) | -0,215 | 0,830 |
| Bel çevresi (cm) | 100,6±8,97 | 101,0 (13,50) | 99,9±10,55 | 101,0 (16,00) | 0,328 | 0,744 |
| Kalça çevresi (cm) | 102,9±7,65 | 103,0 (10,50) | 100,1±8,21 | 103,0 (13,00) | 1,610 | 0,111 |
| Vücut yağ miktarı (%) | 26,8±4,97 | 26,1 (8,40) | 26,7±6,27 | 26,1 (11,95) | 0,825 | 0,412 |
| Vücut su miktarı (%) | 51,6±5,87 | 52,7 (5,35) | 52,7±4,58 | 52,7 (7,75) | -0,920 | 0,360 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | 56,8±6,67 | 56,4 (9,70) | 55,6±6,80 | 56,4 (10,47) | 0,043 | 0,966 |
| Bel/Boy Oranı oranı | 0,5±0,05 | 0,59 (0,70) | 0,95±0,06 | 0,59 (0,90) | -0,180 | 0,857 |
| Bel/Kalça Oranı oranı | 0,9±0,48 | 0,97 (0,60) | 1,1±0,99 | 0,97 (0,70) | -1,805 | 0,075 |

p<0,05, a: Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. b: Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. BKİ: Beden kütle indeksi

Çizelge 4.5. Bireylerin BKİ (kg/m$^2$), bel çevresi, Bel/Boy Oranı ve vücut yağ oranı sınıflamalarına göre dağılımları

| Antropometrik Ölçümlerin Sınıflamaları | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Bel çevresi | | | |
| Normal | 11 (26,8) | 12 (28,6) | $x^2$=8,410 |
| Risk | 10 (24,4) | 10 (23,8) | p=**0,015*** |
| Yüksek risk | 20 (48,8) | 20 (47,6) | |
| Bel/Boy Oranı oranı | | | |
| Normal | 1 (2,4) | 2 (4,8) | $x^2$=33,060 |
| Önlem alınmalı | 20 (48,8) | 21 (50,0) | **p≤0,001*** |
| Müdahale edilmeli | 20 (48,8) | 19 (45,2) | |
| BKİ | | | |
| Normal | 8 (19,5) | 7 (16,7) | $x^2$=10,506 |
| Hafif Şişman | 19 (46,3) | 20 (47,6) | **p=0,005*** |
| Obez | 14 (34,1) | 15 (35,7) | |
| Vücut yağ Oranı ı | | | |
| Sağlıklı | 1 (2,4) | 1 (2,4) | $x^2$=71,843 |
| Hafif Şişman | 4 (9,8) | 8 (19,0) | **p≤0,001*** |
| Obez | 36 (87,8) | 33 (78,6) | |

p<0,05, Pearson-$\chi$2 testi

## 4.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumları

Grupların fiziksel aktivite için harcadıkları zaman, enerji ve fiziksel aktivite düzeyi (PAL) değerleri ve indirekt kalorimetre ile tespit edilen dinlenme metabolik hızları ile toplam enerji harcaması bileşenleri Çizelge 4.6'da sunulmuştur. Grupların aktivite türü, toplam enerji harcaması, PAL değerleri DMH ve toplam enerji gereksinmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Malign ve benign prostat grubundaki bireylerin fiziksel aktivite durumlarının sınıflandırılması Çizelge 4.7'de verilmiştir. Malign prostat grubundaki bireylerin %85,4'ü, benign prostat grubundakilerin ise %83,3'ü aktif olmayan sınıfta yer almıştır. Grupların fiziksel aktivite durumlarının sınıflandırılması ile hastalık durumları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Bireylerin toplam enerji harcaması bileşenlerinin gruplara göre ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (±*SS*), Ortanca (IQR) değerler

| Toplam Enerji Harcaması Bileşeni (kkal) | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | t | p |
|---|---|---|---|---|
| | $\tilde{x}$±SS | $\tilde{x}$±SS | | |
| DMH | 1764,0±455,67 | 1772,0±305,87 | 0,057 | 0,925 |
| Fiziksel Aktivite ile Harcanan Enerji | 1798,0±155,43 | 1817,4±160,44 | 0,351 | 0,579 |
| Günlük toplam enerji harcaması (kkal) | 3562,6±611,09 | 3589,4±466,31 | 0,238 | 0,852 |
| PAL değeri | 1,1±0,35 | 1,1±0,37 | - 0,252 | 0,802 |

p<0,05, Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. Kısaltmalar: DMH: Bireylerin ölçülen dinlenme metabolik hızı, PAL: Fiziksel aktivite düzeyi

Çizelge 4.7. Bireylerin toplam enerji harcaması

| Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Sınıflandırılması (PAL) | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Sedanter | 35 (85,4) | 35 (83,3) | $x^2$=0,065 p=0,799 |
| Hafif Aktivite | 6 (14,6) | 7 (16,7) | |

p<0,05, Pearson-χ2 testi, PAL: Fiziksel aktivite düzeyi

## 4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Gen Ekspresyonları

Araştırmaya katılan malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin serum GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama ($\tilde{x}$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri Çizelge 4.8'da verilmiştir. Bireylerin serum Total PSA ve testosteron konsantrasyonları değerlendirildiğinde; malign prostat grubundaki bireylerin serum total PSA ve testosteron konsantrasyonları (sırasıyla 23,4±37,88 ng/mL ve 7,99±9,32 ng/dL) benign prostat grubuna göre (sırasıyla 8,0±4,83 ng/mL ve 3,8±3,88 ng/dL) daha yüksek olduğu görülürken (p<0,05), serum Serbest PSA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.8). Malign ve benign prostat grubu bireylerde APG (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), HDL-K (mg/dL), LDL-K (mg/dL), BUN (mg/dL), ALT (IU/L), AST (IU/L), CRP (mg/dL), toplam ve direkt billirubin (mg/dL), kreatinin (mg/dL), sodyum (mg/dL), potasyum (mg/dL) ve ürik asit (mg/dL) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Her iki grubu oluşturan bireylerde serum albümin (mcg /mL), toplam protein (mcg /mL), klor (mg/dL), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL) ve MDA (mg/dL) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı önemli saptanmıştır (p<0,05). Serum albümin (mcg /mL), toplam protein (mcg /mL), klor (mg/dL), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL) ve MDA (mg/dL) değerleri malign prostat grubunda benign prostat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,05) (Bkz. Çizelge 4.8). Malign prostat grubundaki bireylerin serum TAS (mmol troloxEqv/L) (1,8±0,22), serum TOS (μmol $H_2O_2$ Eq/L) (5,1±2,10) ve OSİ değerleri (0,2±0,11) iken, benign prostat grubu bireylerin serum TAS (mmol troloxEqv/L) (1,9±0,18), serum TOS (μmol $H_2O_2$ Eq/L) (5,2±1,56) ve OSİ değerleri (0,2±0,09) olup bu değerler açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.8). Malign prostat grubundaki bireylerin serum GSTP1 (μg/L) (8,4±5,84), NKX3.1 (ng/mL) (4,3±2,26), ve PTEN (ng/mL) değerleri (16,6±11,79) iken, benign prostat grubu olanların serum GSTP1 (μg/L) (8,48±5,84), NKX3.1 (ng/mL) (4,98±2,35), ve PTEN (ng/mL) değerleri (17,1±10,72)

olup, bu düzeyler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Bireylerin biyokimyasal parametrelerinin ortalama ($\tilde{x}$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri

| Biyokimyasal Parametreler | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|---|---|
| | $\tilde{x}$±SS | Ortanca (IQR) | $\tilde{x}$±SS | Ortanca (IQR) | |
| Total PSA (ng/mL) | 23,4±37,88 | 10,90 (16,45) | 8,0±4,83 | 7,55 (4,08) | z=-3,084 **p=0,002** [b] |
| Serbest PSA (ng/mL) | 2,9±5,44 | 1,30 (1,65) | 1,6±0,73 | 1,55 (1,13) | z=-0,606 p=0,544 |
| Total Testosteron (ng/dL) | 7,9±9,32 | 5,84 (4,56) | 3,8±3,88 | 2,85 (1,85) | z=-8,095 **p=0,010**[b] |
| APG (mg/dL) | 109,0±37,42 | 102,00 (17,55) | 107,6±35,74 | 96,50 (26,25) | z=-0,324 p=0,746 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 190,9±41,10 | 190,00 (55,50) | 201,2±41,97 | 208,00 (38,25) | t=1,193 p=0,236 |
| HDL-K (mg/dL) | 49,9±11,74 | 49,80 (17,40) | 55,2±11,92 | 53,05 (15,58) | z=-2,295 p=0,220 |
| LDL-K (mg/dL) | 137,0±37,62 | 137,39 (49,20) | 155,3±150,15 | 128,45 (56,87) | z=-0,401 p=0,689 |
| Trigliserit (mg/dL) | 132,2±42,58 | 122,00 (71,00) | 126,1±37,46 | 117,50 (38,00) | z =0,688 p=0,493 |
| Hemoglobin (mcg /mL) | 14,9±1,02 | 15,00 (1,15) | 14,3±1,57 | 14,50 (1,20) | z=2,565 **p=0,012**[b] |
| BUN (mg/dL) | 17,9±5,02 | 17,00 (6,56) | 18,5±4,95 | 18,17 (4,88) | t=0,536 p=0,593 |
| ALT (IU/L) | 22,7±10,27 | 21,00 (8,00) | 23,3±20,46 | 21,00 (8,00) | z=-0,525 p=0,600 |
| AST (IU/L) | 24,0±7,50 | 22,00 (8,50) | 24,3±14,12 | 22,00 (7,17) | t=-0,152 p=0,880 |
| GGT (U/L) | 42,3±50,09 | 27,00 (14,50) | 31,0±22,45 | 26,00 (16,25) | z=-0,542 p=0,588 |
| Albümin (mcg /mL) | 4,4±0,31 | 4,50 (0,45) | 4,1±0,43 | 4,23 (0,40) | z=3,904 **p=≤0,001**[b] |
| CRP (mg/dL) | 4,7±3,45 | 3,90 (2,86) | 5,5±6,89 | 3,86 (3,92) | z=-0,537 p=0,591 |
| Toplam Protein (mcg /mL) | 7,3±0,51 | 7,38 (0,70) | 7,0±0,58 | 7,18 (0,63) | z=1,999 **p=0,049** [b] |
| Toplam Billirubin (mg/dL) | 0,7±0,26 | 0,75 (0,37) | 1,0±0,75 | 0,88 (0,36) | t=-1,876 p=0,064 |
| Direkt Billirubin (mg/dL) | 0,2±0,20 | 0,15 (0,11) | 0,4±0,55 | 0,24 (0,32) | t=-1,101 p=0,274 |

PSA: Prostat spesifik antijen, APG: Açlık plazma glukozu, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, BUN: Kan Üre Azotu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, CRP: C-Reaktif Protein

Çizelge 4.8. (devam) Bireylerin biyokimyasal parametrelerinin ortalama ($\tilde{x}$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri

| Biyokimyasal Parametreler | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|---|---|
| | $\tilde{x}$±SS | Ortanca (IQR) | $\tilde{x}$±SS | Ortanca (IQR) | |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,3±0,19 | 1,04 (0,25) | 1,0±0,18 | 0,96 (0,25) | t=0,697 p=0,488 |
| Sodyum (mg/dL) | 140,0±4,66 | 140,00 (3,00) | 140,1±2,08 | 140,00 (2,00) | t=-0,179 p=0,888 |
| Potasyum (mg/dL) | 4,4±0,32 | 4,43 (0,36) | 4,3±0,42 | 4,30 (0,57) | t=0,302 p=0,764 |
| Klor | 105,4±2,82 | 104,00 (4,50) | 103,1±2,26 | 103,00 (4,00) | z=4,009 **p≤0,001**[b] |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,7±0,40 | 9,70 (0,50) | 9,6±0,43 | 9,70 (0,72) | t=-8,095 **p=0,010**[a] |
| Fosfor (mg/dL) | 3,5±0,61 | 3,50 (1,00) | 3,4±0,62 | 3,44 (0,90) | t=-7,830 **p=0,010**[a] |
| Ürik Asit (mg/dL) | 6,0±1,52 | 6,10 (1,50) | 5,8±1,10 | 5,85 (1,40) | z=-0,479 p=0,632 |
| TAS (mmol troloxEqv/L) | 1,8±0,22 | 1,89 (0,31) | 1,9±0,18 | 1,84 (0,25) | t=-0,016 p=0,987 |
| TOS (µmol H2O2 Eq/L) | 5,1±2,10 | 4,41 (2,01) | 5,2±1,56 | 4,89 (1,94) | t=-0,203 p=0,840 |
| OSİ | 0,2±0,11 | 0,23 (0,10) | 0,2±0,09 | 0,25 (0,09) | t=-0,271 p=0,787 |
| MDA (mg/dL) | 32,0±17,19 | 29,44 (28,21) | 26,4±17,73 | 24,84 (27,51) | t=2,478 **p=0,044**[a] |
| GSTP1 (µg/L) | 8,4±5,84 | 6,84 (3,07) | 9,1±6,79 | 7,54 (3,26) | z=-0,988 p=0,323 |
| NKX3.1 (ng/mL) | 4,3±2,26 | 4,04 (1,47) | 4,9±2,35 | 4,29 (1,98) | t=-1,214 p=0,228 |
| PTEN (ng/mL) | 16,6±11,79 | 13,00 (3,22) | 17,1±10,72 | 13,67 (4,03) | z=-1,407 p=0,159 |

p<0,05, a: Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. b: Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi, MDA: Malondialdehit, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

## 4.7. Bireylerin Gen Ekspresyon Düzeylerine Göre Dağılımları

Araştırmaya katılan malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerinin ortanca ve (IQR) değerleri Çizelge 4.9'da ve GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri Şekil 4.1'de sunulmuştur. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde malign prostat grubunda GSTP1 (0,2±2,96), PTEN (0,8±0,59) ve NKX3.1 (1,3±1,48) gen ekspresyon düzeyi saptanırken, benign prostat grubunda GSTP1 (4,5±8,59), PTEN (1,2±1,12) ve NKX3.1 (37,3±26,03) gen ekspresyon düzeyi tespit edilmiştir. Benign prostat grubunda GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri malign prostat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p<≤0,001) (Bkz. Çizelge 4.9) (Şekil 4.1)

Çizelge 4.9. Bireylerin gen ekspresyon düzeylerine göre dağılımları (Prostat doku analizi)

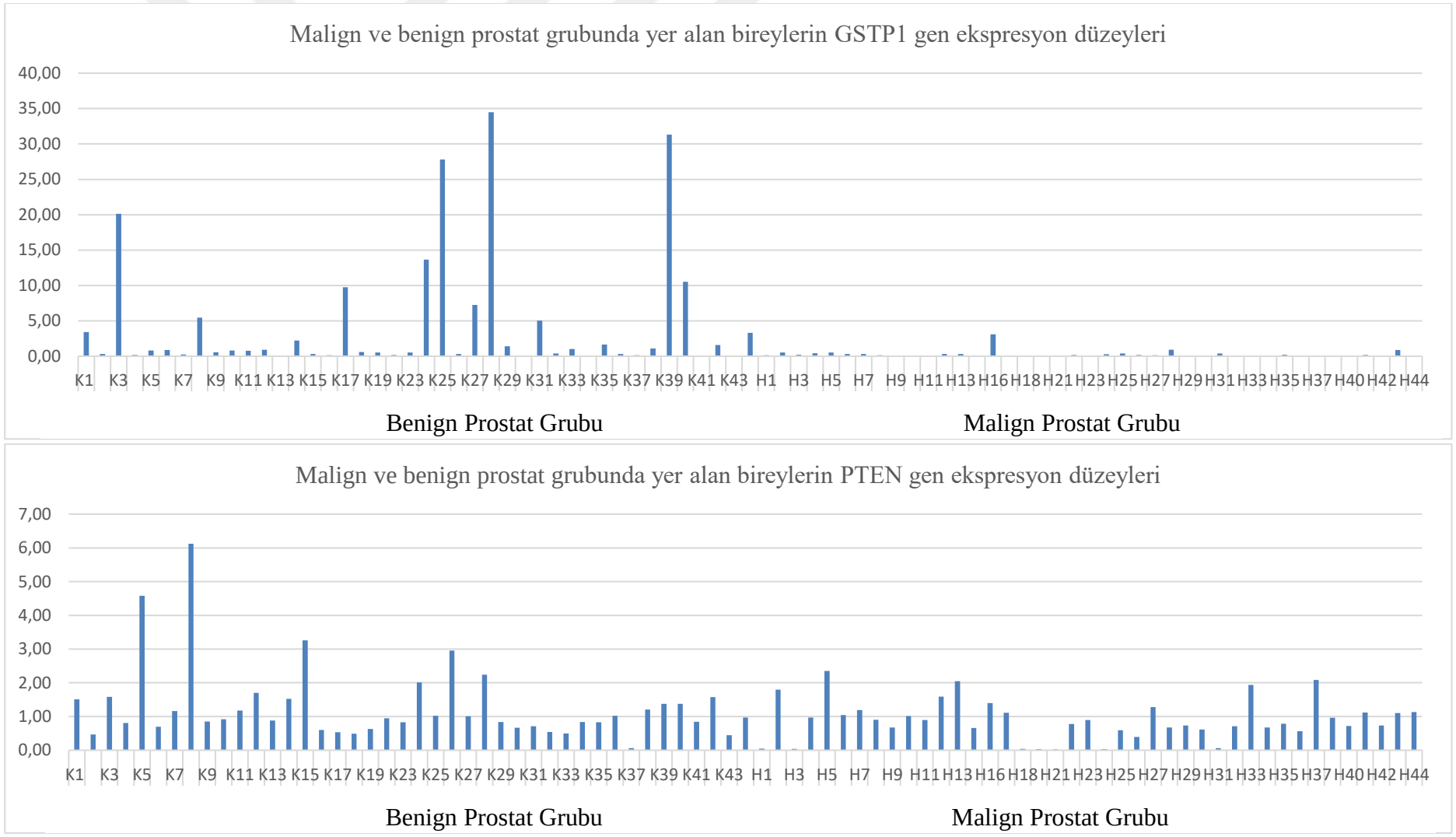
| GSTP1 Gen Ekspresyonu | | | | | | PTEN Gen Ekspresyonu | | | | | | NKX3.1 Gen Ekspresyonu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
| x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | P[1] | x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | P[2] | x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | p[3] |
| 0,2±2,96 | 0,1 (0,28) | 4,5±8,59 | 0,8 (3,53) | -5,221 | **≤0,001[a]** | 0,8±0,59 | 0,7 (0,53) | 1,2±1,12 | 0,9 (0,82) | -2,041 | 0,071 | 1,3±1,48 | 1,0 (0,64) | 37,3±26,03 | 38,0 (45,05) | -7,205 | **≤0,001[a]** |

p<0,05, a: Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. b: Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

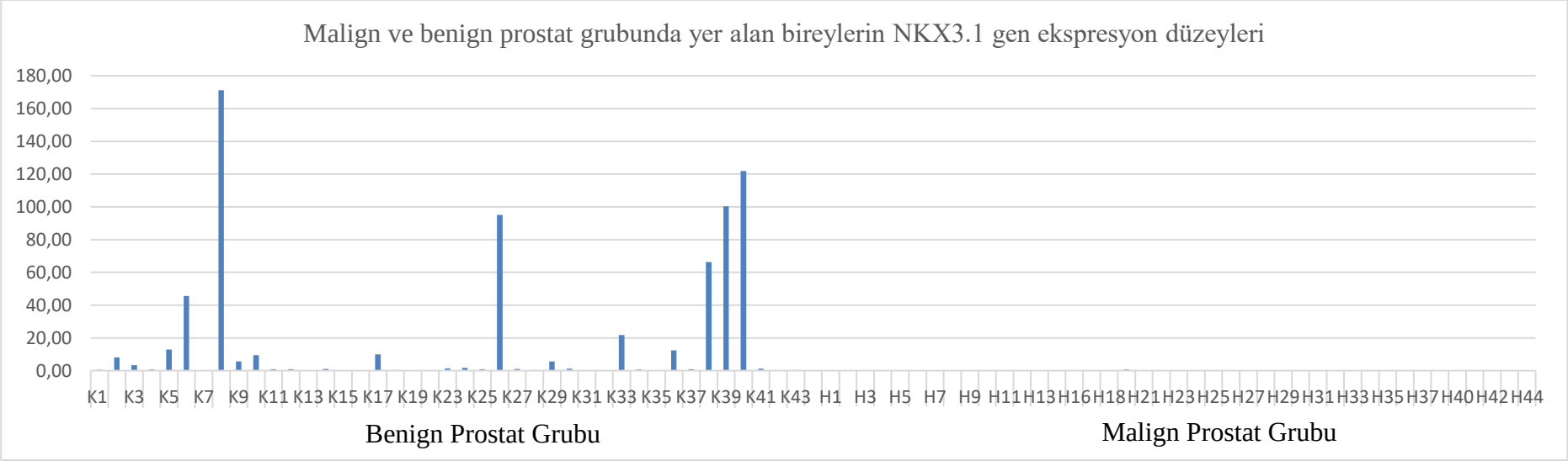
p[1]: Malign ve benign prostat grubu bireylerin GSTP1gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki fark

p[2]: Malign ve benign prostat grubu bireylerin PTEN gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki fark

p[3]: Malign ve benign prostat grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki fark




Şekil 4.1. Malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri




Şekil 4.1. (devam) Malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri

Bireylerin gen ekspresyon sınıflamasına göre dağılımları Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. GSTP1 gen ekspresyon seviyelerine göre malign prostat grubunun %97,6'sının, benign prostat grubun ise %57'1'nin düşük gen ekspresyonuna sahip olduğu görülürken, malign prostat gurbunda %2,4'nün, benign prostat grubun ise %42'9'nun yüksek gen ekspresyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Yüksek GSTP1 gen ekspresyon düzeyleri benign prostat grubunda malign prostat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır ($p<\leq0,001$). PTEN gen ekspresyon seviyelerine göre malign prostat grubunun %63,4'nün, benign prostat grubun ise %54'8'nin düşük gen ekspresyonuna sahip olduğu görülürken, malign prostat grubunda %36,6'sının, benign prostat grubun ise %45'2'sinin yüksek gen ekspresyonuna sahip olduğu bulunmuştur. PTEN gen ekspresyon düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Araştırmamızda malign prostat grubu bireylerin koruyucu genlerinin ekspresyon düzeyleri benign grubuna göre düşük bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.10). NKX3.1 gen ekspresyon seviyelerine göre malign prostat grubunun %52,1'nin, benign prostat grubun ise %4'8'nin düşük gen ekspresyonu sınıfında yer alırken, malign prostat grubunda %48,8 ve benign prostat grubun da ise %95'2 yüksek gen ekspresyonu sınıfındadır. Yüksek NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri benign prostat grubunda malign prostat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<\leq0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Bireylerin gen ekspresyon değişimlerine göre dağılımları

| Gen ekspresyon sınıfları | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| GSTP1 | | | |
| Düşük gen ekspresyonu | 40 (97,6) | 24 (57,1) | x2= 19,201 |
| Yüksek gen ekspresyonu | 1 (2,4) | 18 (42,9) | **p≤0,001*** |
| PTEN | | | |
| Düşük gen ekspresyonu | 26 (63,4) | 23 (54,8) | x2= 0,642 |
| Yüksek gen ekspresyonu | 15 (36,6) | 19 (45,2) | p=0,423 |
| NKX3.1 | | | |
| Düşük gen ekspresyonu | 21 (51,2) | 2 (4,8) | x2= 22,354 |
| Yüksek gen ekspresyonu | 20 (48,8) | 40 (95,2) | **p≤0,001*** |

$p<0,05$, Pearson-$\chi2$ testi, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

### 4.8. Stres, Sirkadiyen Ritim, Uyku ve Akdeniz Diyet Uyum Durumları

Katılımcı bireylerin stres durumları sınıflandırması ve stres puan ortalamaları (x̃), standart sapma (±SS), değerleri Çizelge 4.11'de sunulmuştur. Malign ve benign prostat grubunun stres durumları sınıflandırması karşılaştırıldığında, malign prostat grubunu oluşturan bireylerde normal stres düzeyi %7,3 iken benign prostat grubu bireylerde bu oran %23,8 tespit dilmiştir. Malign prostat grubu bireylerin %31,7'si hafif, %36,6'sı orta ve %24,4'ü, ileri ve stres düzeyine sahipken, benign prostat grubunu oluşturan bireylerde bu oranlar sırasıyla %42,9, %7,1 ve %26,2'dir. Malign ve benign prostat grubunda çok ileri stres düzeyine sahip birey bulunmamaktadır. Her iki grup arasındaki stres durumları sınıflandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$).

Çizelge 4.11. Bireylerin stres durumlarının sınıflandırılması ve stres puan ortalamaları

| Stres Durumlarının Sınıflandırılması | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Normal | 3 (7,3) | 10 (23,8) | |
| Hafif | 13 (31,7) | 18 (42,9) | |
| Orta | 15 (36,6) | 3 (7,1) | $x^2$=12,613 **p=0,006*** |
| İleri | 10 (24,4) | 11 (26,2) | |
| Çok İleri | - | - | |
| | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
| | $\tilde{x}$±SS | $\tilde{x}$±SS | |
| Toplam stres puanı | 20,3±6,17 | 17,7±6,57 | t=0,592 p=0,444 |

* $p<0,05$, Pearson-$\chi$2 testi,

Çalışmaya katılan malign ve benign prostat grubunda yer alan bireylerin sirkadiyen ritim puan ortalamaları ile sirkadiyen durumlarının sınıflandırılması ve sirkadiyen ritim puan dağılımları Çizelge 4.12'de verilmiştir. Malign ve benign prostat grubu bireylerin sirkadiyen durumlarının sınıflandırılması karşılaştırıldığında, malign prostat grubu oluşturan Grupların %4,9'ü Ilımlı akşamcıl, %58,5'i ara tip ve %15,0'i Ilımlı sabahçılken, benign prostat grubu Grupların %4,8'i Ilımlı akşamcıl, %45,2'si ara tip ve %50,0'si kesinlikle sabahçıl sirkadiyen ritim durumu gösterdiği saptanmıştır. Sirkadiyen ritim durumlarının sınıflandırılması ve toplam sirkadiyen ritim puanı yönünden katılımcı grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$)

Çizelge 4.12. Bireylerin sirkadiyen ritim puan ortalamaları ile sirkadiyen durumlarının sınıflandırılması

| Sirkadiyen Ritim Durumlarının Sınıflandırılması | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Ilımlı Akşamcıl | 2 (4,9) | 2(4,8) | $x^2$=17,902 **p≤0,001*** |
| Ara tip | 24 (58,5) | 19 (45,2) | |
| Ilımlı Sabahçıl | 15 (36,6) | 21 (50,0) | |
| | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
| | Ortanca (IQR) | Ortanca (IQR) | z=-3,301 **p≤0,001*** |
| Toplam sirkadiyen ritim puanı | 52,48 (8,64) | 57,70 (5,54) | |

*p<0,05, Pearson-χ2 testi,

Grupların uyku kalitesi ve Akdeniz diyet uyum durumları sınıflandırılmasının gruplara göre dağılımı Çizelge 4.13'de sunulmuştur. Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği sınıflamasına göre malign prostat bireylerin %39,0'u; benign prostat grubu bireylerin ise %81,0'i iyi uyku kalitesine sahiptir. Benign prostat grubu bireylerde uyku kalitesi malign prostat bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Akdeniz diyeti uyum ölçeği sınıflamasına göre malign prostat Grupların düşük ve Ilımlı Akdeniz diyet uyumları sırasıyla %85,4 ve %14,6 iken, benign prostat Grupların düşük, Ilımlı ve yüksek Akdeniz diyet uyumları sırasıyla %83,3, %14,3 ve %2,4 olarak tespit edilmiştir. Akdeniz diyeti uyum ölçeği sınıflamasına göre gruplar arsında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.13. Bireylerin uyku kalitesi ve Akdeniz diyet uyum durumlarının sınıflandırılması

| Uyku Kalitesinin Sınıflandırılması | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
|---|---|---|---|
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| İyi Uyku Kalitesi | 16 (39,0) | 34 (81,0) | $x^2$=16,095 **p≤0,001*** |
| Kötü Uyku Kalitesi | 25 (61,0) | 8 (19,0) | |
| | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
| | $\tilde{x}$±SS | $\tilde{x}$±SS | t=27,277 **p≤0,001*** |
| Toplam uyku kalitesi puanı | 5,9±1,73 | 4,6±1,62 | |
| Akdeniz Diyet Uyumunun Sınıflandırılması | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
| | Sayı (%) | Sayı (%) | |
| Düşük Akdeniz Diyet Uyumu | 36 (85,4) | 35 (83,3) | $x^2$=0,988 p=0,610 |
| Ilımlı Akdeniz Diyet Uyumu | 5 (14,6) | 6 (14,3) | |
| Yüksek Akdeniz Diyet Uyumu | - | 1 (2,4) | |
| | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | İstatistiksel Analiz |
| | $\tilde{x}$±SS | $\tilde{x}$±SS | t=-0,146 p=0,758 |
| Toplam Akdeniz Diyet Uyum Puanı | 4,8±1,64 | 4,8±1,61 | |

*p<0,05, Pearson-$\chi$2 testi,

## 4.9. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

### 4.9.1. Bireylerin diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdeleri

Bireylerin diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri Çizelge 4.14'de gösterilmiştir. Malign prostat grubundaki bireylerin diyet hayvansal protein (g), alımlarının benign prostat grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05). Grupların bitkisel protein (g), toplam posa (g) ve $B_{12}$ vitamini alım miktarları incelendiğinde ise, benign prostat grubundaki Grupların daha yüksek bitkisel protein (g), toplam posa (g) ve $B_{12}$ vitamini alımlarının olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Çalışmaya katılan bireylerin besin tüketim kaydından hesaplanan besin grupları tüketim miktarlarının ($\tilde{x}$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri Çizelge 4.15'de verilmiştir.

Benign prostat gruptaki bireylerin tam tahıllar ve ekmek, sert kabuklu meyveler ve sert kabuklu meyveler, yeşil yapraklı sebzeler ve meyve tüketim miktarının (sırasıyla 50,5±53,48 g, 43,4±27,59 g, 75,1±52,65 g ve 264,1±135,58 g) (g/gün) malign prostat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Malign prostat grupta ise rafine tahıllar ve ekmek, yumurta, şeker ve seker eklenmiş içecek tüketim miktarının (sırasıyla 255,2±103,61 g, 53,4±34,64 g, 43,5±24,53 g ve 424,7±210,65 g) (g/gün) benign prostat grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.14. Bireylerin diyetle günlük enerji ve makro ve mikro besin ögesi alım miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Enerji ve besin ögeleri | x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | p |
| Enerji (kkal) | 2057,0±236,0 | 2040,0 (298,59) | 2102,0±247,2 | 2172,5 (286,35) | -1,466 | 0,143 |
| Enerji (kkal/kg) | 25,6±4,78 | 25,2 (6,56) | 26,8±5,88 | 26,3 (7,02) | -1,026 | 0,308 |
| Protein (g) | 75,6±15,70 | 73,8 (24,99) | 73,6±12,54 | 72,9 (14,53) | 0,804 | 0,424 |
| Protein (g/kg) | 0,9±0,21 | 0,9 (1,60) | 0,9±0,23 | 0,8 (1,70) | -0,373 | 0,709 |
| Protein (%) | 14,9±2,57 | 14,3 (3,66) | 14,2±1,80 | 14,6 (2,75) | 1,442 | 0,159 |
| Bitkisel protein (g) | 38,8±7,04 | 37,5 (22,20) | 42,5±8,43 | 42,5 (19,30) | -2,222 | **0,026**[a] |
| Hayvansal protein (g) | 36,8±15,53 | 32,4 (16,77) | 30,5±12,50 | 30,7 (15,67) | 2,235 | **0,045**[a] |
| Karbonhidrat (g) | 218,4±44,41 | 215,4 (53,84) | 230,5±44,71 | 228,9 (57,47) | -1,567 | 0,117 |
| Karbonhidrat (%) | 43,2±7,23 | 43,6 (13,00) | 44,8±5,84 | 45,0 (6,66) | -1,180 | 0,238 |
| Yağ (g) | 98,5±24,29 | 98,1 (21,38) | 94,7±12,50 | 95,9 (15,01) | 0,897 | 0,373 |
| Yağ (%) | 41,8±6,63 | 41,0 (11,00) | 40,5±5,77 | 40,0 (6,50) | 0,890 | 0,377 |
| Posa (g) | 25,3±6,56 | 25,8 (8,75) | 28,2±6,60 | 27,3 (7,32) | -2,104 | **0,035** [a] |
| DYA (%) | 15,0±3,55 | 15,6 (5,78) | 15,3±3,69 | 15,0 (4,53) | -0,424 | 0,672 |
| TDYA (%) | 14,4±4,24 | 13,7 (5,15) | 14,3±3,22 | 13,5 (4,28) | -0,565 | 0,572 |
| ÇDYA (%) | 8,6±3,03 | 8,1 (4,65) | 7,8±3,74 | 7,1 (4,24) | -1,671 | 0,095 |
| Kolesterol (mg) | 320,8±101,48 | 343,1 (117,00) | 328,5±86,66 | 332,5 (134,50) | -0,371 | 0,712 |
| Omega-3 (g) | 1,8±1,01 | 1,3 (1,37) | 1,8±1,34 | 1,2 (1,05) | -1,357 | 0,175 |
| Omega-6 (g) | 17,8±6,09 | 16,6 (8,70) | 16,2±8,00 | 14,8 (7,84) | -1,649 | 0,099 |
| Omega 6/Omega 3 | 11,7±6,28 | 9,9 (6,98) | 10,4±4,79 | 9,3 (7,25) | -0,811 | 0,418 |
| A vitamini (mcg) | 1523,8±772,44 | 1390,5 (931,86) | 2394,1±3477,07 | 1210,8 (1159,28) | -1,565 | 0,121 |
| E vitamini (mg) | 22,2±7,12 | 21,4 (8,85) | 21,04±7,68 | 21,3 (9,32) | -0,829 | 0,407 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 1,0±0,26 | 1,0 (0,41) | 1,0±0,22 | 1,1 (0,27) | -0,624 | 0,533 |
| $B_2$ vitamini (mg) | 1,3±0,32 | 1,4 (0,40) | 1,5±0,62 | 1,3 (0,4) | -1,443 | 0,153 |
| Niasin (mg) | 31,2±13,82 | 28,23 (9,38) | 28,2±10,28 | 25,28 (9,40) | -1,312 | 0,190 |

Çizelge 4.14. (devam) Bireylerin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Enerji ve besin ögeleri | x̄±SS | Ortanca (IQR) | x̄±SS | Ortanca (IQR) | Z/t | p |
| $B_6$ vitamini (mg) | 1,5±0,9 | 1,4 (0,41) | 1,3±0,3 | 1,3 (0,34) | 1,302 | 0,197 |
| $B_{12}$ vitamini (mcg) | 4,2±2,08 | 3,6 (2,80) | 9,5±13,54 | 4,9 (3,70) | -2,472 | **0,016**[b] |
| Folik asit (mcg) | 345,4±95,27 | 348,2 (131,74) | 390,1±139,31 | 367,9 (118,40) | -1,703 | 0,092 |
| C vitamini (mg) | 131,6±88,97 | 122,4 (82,33) | 115,1±43,73 | 113,7 (58,24) | 1,076 | 0,285 |
| Kalsiyum (mg) | 708,4±177,68 | 686,8 (236,05) | 712,0±185,69 | 648,3 (250,88) | -0,080 | 0,936 |
| Potasyum (mg) | 2623,0±598,30 | 2560,0 (762,00) | 2543,0±482,47 | 2587,0 (618,00) | 0,670 | 0,505 |
| Magnezyum (mg) | 297,0±80,00 | 297,3 (96,55) | 297,8±60,50 | 299,7 (75,56) | -0,674 | 0,500 |
| Fosfor (mg) | 1166,4±208,53 | 1177,4 (310,58) | 1189,0±195,60 | 1180,0 (186,10) | -0,525 | 0,601 |
| Demir (mg) | 11,6±3,46 | 10,7 (4,12) | 12,0±3,18 | 11,7 (3,62) | -1,125 | 0,261 |
| Çinko (mg) | 10,1±2,41 | 10,0 (3,00) | 10,9±2,30 | 10,5 (2,00) | -1,794 | 0,073 |
| Bakır (mg) | 1,6±0,36 | 1,5 (0,51) | 1,8±0,72 | 1,6 (0,56) | -1,483 | 0,142 |
| Selenyum (mcg) | 13,6±9,35 | 13,5 (9,56) | 13,9±6,23 | 13,2 (7,38) | -0,369 | 0,712 |

p<0,05, a: Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. b: Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. DYA: Doymuş Yağ Alımı ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi

Çizelge 4.15. Bireylerin besin tüketim kaydından hesaplanan besin grupları tüketim miktarlarının ($\tilde{x}$), standart sapma (SS), ortanca ve IQR değerleri

| Besin grupları (g) | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\tilde{x}$±SS | Ortanca (IQR) | $\tilde{x}$±SS | Ortanca(IQR) | Z/t | p |
| Tam tahıllar ve ekmekler | 25,6±35,59 | 0,0 (42,50) | 50,5±53,48 | 0,0 (65,65) | -2,834 | **0,005[b]** |
| Rafine tahıllar ve ekmekler | 255,2±103,61 | 255,00 (127,50) | 207,6±104,81 | 205,80 (94,98) | -2,328 | **0,030[a]** |
| Tavuk-Balık | 33,7±25,98 | 35,00 (50,00) | 47,8±50,44 | 41,65 (71,25) | -1,597 | 0,114 |
| Kırmızı Et | 46,0±23,90 | 45,00 (35,00) | 47,4±31,90 | 45,00 (46,25) | -0,227 | 0,821 |
| Yumurta | 53,4±34,64 | 50,00 (60,00) | 38,1±29,93 | 33,50 (44,15) | 2,164 | **0,033[b]** |
| Kurubaklagil | 24,0±22,22 | 20,00 (25,85) | 28,9±33,12 | 20,00 (36,70) | -0,790 | 0,432 |
| Süt ve Süt Ürünleri | 207,6±137,45 | 183,30 (142,45) | 254,4±156,25 | 230,0 (209,20) | -1,449 | 0,151 |
| Süt | 51,5±61,93 | 33,00 (75,00) | 54,7±85,51 | 10,00 (73,75) | -2,639 | **≤0,001[b]** |
| Yoğurt | 153,3±117,76 | 133,00 (119,00) | 129,1±85,45 | 127,50 (133,75) | 1,074 | 0,286 |
| Peynir | 48,0±18,38 | 50,00 (30,00) | 49,6±21,93 | 50,00 (30,00) | -0,037 | 0,729 |
| Sert kabuklu meyveler | 30,9±26,65 | 26,70 (38,35) | 43,4±27,59 | 45,00 (32,15) | -2,108 | **0,038[a]** |
| Yeşil yapraklı sebzeler | 47,6±44,98 | 30,00 (42,50) | 75,1±52,65 | 73,30 (68,73) | -2,735 | **0,006[b]** |
| Diğer sebzeler | 206,9±121,55 | 180,00 (147,55) | 235,8±118,60 | 247,50 (201,30) | -1,097 | 0,276 |
| Meyveler | 197,6±150,41 | 153,30 (266,65) | 264,1±135,58 | 250,00 (141,70) | -2,273 | **0,023[a]** |
| Katı Yağlar | 13,9±12,43 | 10,00 (14,15) | 11,8±8,05 | 6,70 (10,00) | 0,905 | 0,368 |
| Sıvı Yağlar | 22,3±9,21 | 20,00 (15,00) | 27,1±14,96 | 23,30 (18,30) | -1,746 | 0,085 |
| Şeker | 43,5±24,53 | 40,00 (34,35) | 25,6±19,55 | 24,00 (25,00) | 3,764 | **≤0,001[b]** |
| Şeker eklenmiş içecekler | 424,7±210,65 | 400,00 (266,60) | 249,6±179,43 | 200,00 (154,18) | 4,170 | **≤0,001[b]** |

p<0,05, a: Normal dağılıma sahip olan değerler karşılaştırılırken "Indepedent Sample-t" testi kullanılmıştır. b: Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır.

Bireylerin diyet toplam antioksidan kapasitelerinin dağılım değeri Çizelge 4.16'da gösterilmiştir. Malign prostat grubu bireylerin DTAK değeri 2,18 (1,37) mmol/gün iken benign prostat grubu olanların 2,06 (1,39) mmol/gün olduğu saptanmıştır. Benign prostat bireylerin malign prostatlılara kıyasla DTAK değeri daha yüksek görünse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05) (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Bireylerin diyet toplam antioksidan kapasitelerinin dağılımları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | Benign Prostat Grubu (n=42) | Z | p |
|---|---|---|---|---|
| | Ortanca (IQR) | Ortanca (IQR) | | |
| DTAK (mmol/gün) | 2,18 (1,37) | 2,06 (1,39) | -0,164 | 0,870 |

p<0,05, Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. DTAK: Diyet Toplam Antioksidan Kapasite

Bireylerin gen ekspresyon düzeylerine göre DTAK değeri Çizelge 4.17'de sunulmuştur. Malign prostat grubundaki bireylerin DTAK değeri incelendiğinde; GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düşük gen ekspresyonuna sahip bireylerin DTAK değeri sırasıyla; 2,1 (0,3-6,8) mmol/gün, 2,2 (0,8-6,8) mmol/gün ve 2,2 (0,8-6,8) mmol/gün; yüksek gen ekspresyonuna sahip bireylerde DTAK değeri ise sırasıyla; 5,3(5,3-5,3) mmol/gün, 2,1 (0,8-5,3) mmol/gün ve 2,1 (0,8-6,8) mmol/gün'dür.

Benign prostat grubu bireylerin DTAK değeri incelendiğinde; GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düşük gen ekspresyonuna sahip bireylerde DTAK değeri sırasıyla; 1,8 (0,4-20,6) mmol/gün, 1,8 (0,4-20,6) mmol/gün ve 2,3 (1,8-2,8) mmol/gün; yüksek gen ekspresyonuna sahip bireylerde DTAK değeri ise sırasıyla; 2,3 (1,2-6,96) mmol/gün, 2,4 (1,1-10,55) mmol/gün ve 2,0 (0,4-20,6) mmol/gün'dür. Benign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi için düşük gen ekspresyon düzeyleri ile yüksek gen ekspresyon düzeyleri kıyaslandığında, DTAK değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Bireylerin gen ekspresyon düzeylerine göre diyet toplam antioksidan kapasiteleri dağılımları

| Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GSTP1 | DTAK (mmol/gün) Ortanca (Alt-Üst) | Z | $p^1$ | GSTP1 | DTAK (mmol/gün) Ortanca (Alt-Üst) | Z | $p^1$ |
| Düşük gen ekspresyonu (n:40) | 2,1 (0,3-6,8) | -1,521 | 0,128 | Düşük gen ekspresyonu (n:24) | 1,8 (0,4-20,6) | -2,084 | **0,037*** |
| Yüksek gen ekspresyonu (n:1) | 5,3 (5,3-5,3) | | | Yüksek gen ekspresyonu (n:18) | 2,3 (1,2-6,96) | | |
| PTEN | | Z | $p^2$ | PTEN | DTAK (mmol/gün) Ortanca (Alt-Üst) | Z | $p^2$ |
| Düşük gen ekspresyonu (n:26) | 2,2 (0,8-6,8) | -0,122 | 0,903 | Düşük gen ekspresyonu (n:23) | 1,8 (0,4-20,6) | -1,693 | 0,090 |
| Yüksek gen ekspresyonu (n:15) | 2,1 (0,8-5,3) | | | Yüksek gen ekspresyonu (n:19) | 2,4 (1,1-10,55) | | |
| NKX3.1 | | Z | $p^3$ | NKX3.1 | PTEN Gen Ekspresyonu (n:23) | Z | $p^3$ |
| Düşük gen ekspresyonu (n:21) | 2,2 (0,8-6,8) | -0,300 | 0,764 | Düşük gen ekspresyonu (n:2) | 2,3 (1,8-2,8) | -0,354 | 0,723 |
| Yüksek gen ekspresyonu (n:20) | 2,1 (0,8-6,8) | | | Yüksek gen ekspresyonu (n:40) | 2,0 (0,4-20,6) | | |

*p<0,05, Normal dağılıma sahip olmayan değerler karşılaştırılırken "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. DTAK: Diyet Toplam Antioksidan Kapasite, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

$p^1$: Hasta ve konrtol grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki farkın DTAK ile işilkisi

$p^2$: Hasta ve konrtol grubu bireylerin ,PTEN gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki farkın DTAK ile işilkisi

$p^3$: Hasta ve konrtol grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerine göre arasındaki farkın DTAK ile işilkisi

### 4.9.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları

Grupların besin tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları Çizelge 4.18'de verilmiştir. Süt ve süt ürünleri tüketimleri malign ve benign prostat grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Malign prostat grubundaki bireylerin yağlı dana eti ızgara (15,50 (13,00) g/gün) ve haşlama tüketimi (16,60 (17,20) g/gün), koyun eti ızgara (20,00 (5,00) g/gün) ve haşlama (18,80 (8,80) g/gün) tüketimi, derili tavuk ızgara (10,00 (2,60) g/gün) tüketimi, yağda balık kızartma (14,25 (4,95) g/gün) ve sucuk (8,98 (3,00) g/gün) tüketimleri benign prostat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Bkz. Çizelge 4.18). Ekmek ve kurubaklagil grubu besinleri tüketimleri açısından malign prostat grubundaki bireylerde hamur işleri (8,85 (4,00) g/gün),

pirinç (38,70 (0,00) g/gün) pasta (1,65 (2,00) g/gün) tüketiminin benign prostat grubu bireylerde fazla iken, benign prostat grubunda kestane (3,18 (5,00) g/gün) tüketimi malign prostat grubundan daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sebze grubu tüketimleri açısından pırasa, yeşil soğan, kabak, dere otu, semizotu, marul, turup, havuç ıspanak, enginar, patlıcan ve yer elması, sebze turşuları, kurutulmuş ve konserve sebze tüketimi ve meyve tüketimleri açısından muz, nar, şeftali, tunus ve trabzon huması ve kuru kaysı tüketimleri malign prostat grubunda benign prostat grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, badem, fındık, kaju, tuzlu fıstık ve kabak çekirdeği tüketimleri benign prostat grubunda malign prostat grubuna göre daha fazladır ($p<0,05$). Çizelge 4.18'de sorgulanan sos, katı ve sıvı yağlar tüketimleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Benign prostat grubuna göre yeşil çay ve Türk kahvesi tüketimi malign prostat grubundaki bireylerde daha düşükken, bal/reçel, hazır meyve suyu, sütlü çikolata, hamburger ve kebapların tüketimi daha yüksektir ($p<0,05$). Çizelge 4.18'de sorgulanan alkollü ve alkolsüz içeceklerin tüketimleri açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir faklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin baharat tüketim sıklığınına bakıldığında çörek otu ve kimyon tüketiminin malign prostat grubunda benign prostat gruba göre düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Besin Grupları | Ortanca | (IQR) | Ortanca | (IQR) | p |
| Süt | | | | | |
| Tam yağlı süt (mL) | 0,00 | (7,92) | 7,92 | (31,40) | 0,130 |
| Süt Ürünleri | | | | | |
| Ayran (mL) | 11,55 | (139,00) | 11,50 | (139,00) | 0,583 |
| Tam yağlı yoğurt (mL) | 117,60 | (14,40) | 117,60 | (122,40) | 0,270 |
| Yağlı beyaz peynir (g) | 60,00 | (0,00) | 60,00 | (0,00) | 0,661 |
| Kaşar peyniri çeşitleri (g) | 1,32 | (0,35) | 0,00 | (60,00) | 0,222 |
| Tulum/Ezine peynir (g) | 1,98 | (60,00) | 0,00 | (60,00) | 0,832 |
| Lor/Çökelek peynir (g) | 0,00 | (10,00) | 0,00 | (0,00) | 0,693 |
| Et ve et ürünleri | | | | | |
| Yağlı dana eti Kavrulmuş g) | 2,64 | (33,08) | 2,64 | (0,00) | 0,327 |
| Yağlı dana eti Izgara (g) | 15,50 | (13,00) | 3,00 | 3,00 | **0,045*** |
| Yağlı dana eti Haşlama (g) | 16,60 | (17,20) | 2,64 | (31,80) | **0,037*** |
| Koyun eti Izgara (g) | 20,00 | (5,00) | 0,00 | (0,00) | **0,005*** |
| Koyun eti Haşlama(g) | 18,80 | (8,80) | 0,00 | (0,00) | **0,011*** |
| Derili tavuk Izgara (g) | 10,00 | (2,60) | 0,00 | (2,60) | **0,017*** |
| Derisiz tavuk Izgara (g) | 2,64 | (34,40) | 2,64 | (31,80) | 0,832 |
| Derisiz tavuk Haşlama (g) | 34,40 | (34,40) | 34,40 | (34,40) | 0,393 |
| Balık Fırında(g) | 4,95 | (4,95) | 0,00 | (4,95) | 0,069 |
| Balık Buğlama(g) | 0,00 | (0,00) | 0,00 | (4,95) | 0,122 |
| Balık Yağda Kızartma (g) | 14,25 | (4,95) | 4,95 | (4,95) | **0,008*** |
| Sucuk (g) | 8,98 | (3,00) | 0,00 | (2,00) | **0,029*** |
| Karaciğer (g) | 0,00 | (0,00) | 0,00 | (2,00) | 0,363 |
| Yumurta Yağda Pişmiş (g) | 43,00 | (40,00) | 45,00 | (40,00) | 0,644 |
| Yumurta Suda Pişmiş (g) | 49,00 | (6,00) | 40,00 | (6,00) | 0,648 |
| Ekmek Grubu | | | | | |
| Beyaz ekmek (g) | 100,00 | (200,00) | 100,00 | (200,00) | 0,726 |
| Kepekli ekmek (g) | 0,00 | (25,00) | 0,00 | (13,00) | 0,867 |
| Hamur işleri (g) | 8,85 | (4,00) | 1,65 | (0,00) | **0,047*** |
| Makarna/Erişte/NoodLe/Lazanya (g) | 32,50 | (29,77) | 32,50 | (0,00) | 0,064 |
| Bulgur (g) | 38,70 | (0,00) | 36,60 | (2,00) | 0,511 |
| Pirinç (g) | 38,70 | (0,00) | 19,70 | (15,70) | **0,020*** |
| Mantı (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,612 |
| Bisküvi (g) | 0,66 | (0,66) | 0,66 | (0,66) | 0,441 |
| Pasta (g) | 1,65 | (2,00) | 0,00 | (2,00) | **0,032*** |

*p<0,05, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.18. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Besin Grupları | Ortanca | (IQR) | Ortanca | (IQR) | p |
| Ekmek Grubu | | | | | |
| Kek (g) | 1,49 | (1,49) | 1,66 | (1,35) | 0,106 |
| Patates(Fırında/Haşlama) (g) | 64,50 | (0,00) | 64,50 | (0,00) | 0,331 |
| Patates(Kızartma) (g) | 4,95 | (5,00) | 4,95 | (0,00) | 0,939 |
| Kestane (g) | 0,00 | (2,00) | 3,18 | (5,00) | **0,032*** |
| Kurubaklagiller | | | | | |
| Kuru fasulye(g) | 4,29 | (0,00) | 2,24 | (0,00) | 0,314 |
| Nohut(g) | 4,29 | (0,00) | 4,29 | (0,00) | 0,160 |
| Mercimek(g) | 4,29 | (0,00) | 4,29 | (0,00) | 0,314 |
| Barbunya (g) | 4,29 | (0,00) | 4,29 | (0,00) | 0,323 |
| Bakla (g) | 0,00 | (0,00) | 9,54 | (5,00) | **≤0,001*** |
| Sebze Grubu | | | | | |
| Asma Yaprağı (g) | 4,95 | (4,95) | 4,95 | (0,00) | 0,119 |
| Pırasa (g) | 4,95 | (59,55) | 9,28 | (0,00) | **≤0,001*** |
| Yeşil Soğan (g) | 2,64 | (2,31) | 9,19 | (0,00) | **≤0,001*** |
| Kabak (g) | 4,95 | (0,00) | 12,12 | (64,50) | **0,021*** |
| Tere/Roka/Maydonoz (g) | 2,24 | (2,00) | 2,50 | (1,50) | 0,324 |
| Dere Otu (g) | 2,64 | (1,70) | 5,47 | (1,00) | **≤0,001*** |
| Semizotu (g) | 4,95 | (4,95) | 8,26 | (4,95) | **0,017*** |
| Marul/Asberg (g) | 10,75 | (4,50) | 32,50 | (4,50) | **0,014*** |
| Trup (g) | 3,50 | (1,00) | 14,90 | (9,00) | **0,014*** |
| Brokoli (g) | 4,95 | (4,95) | 4,95 | (4,95) | 0,191 |
| Lahana /Karalahana (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,326 |
| Karnabahar (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,479 |
| Havuç (g) | 9,80 | (2,00) | 19,00 | (9,00) | **0,003*** |
| Ispanak/Pazı (g) | 4,95 | (0,00) | 8,20 | (0,00) | **0,046*** |
| Taze Fasülye (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,073 |
| Soğan (g) | 11,20 | (0,00) | 12,50 | (0,00) | 0,738 |
| Sarımsak (g) | 5,00 | (0,00) | 5,00 | (0,00) | 0,968 |
| Mantar (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (4,95) | 0,131 |
| Tatlı Biber (g) | 4,95 | (0,00) | 6,80 | (2,00) | 0,080 |
| Yeşil Biber (g) | 4,95 | (0,00) | 5,90 | (2,00) | 0,289 |
| Domates (g) | 32,00 | (0,00) | 34,30 | (4,95) | 0,202 |
| Salatalık (g) | 32,00 | (0,00) | 34,30 | (4,95) | 0,631 |

*p<0,05, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.18. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Besin Grupları | Ortanca | (IQR) | Ortanca | (IQR) | p |
| Sebze Grubu | | | | | |
| Bezelye (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (4,95) | 0,850 |
| Bamya (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (4,95) | 0,654 |
| Kereviz (g) | 0,00 | (5,00) | 0,00 | (5,00) | 0,397 |
| Enginar (g) | 0,00 | (4,95) | 5,90 | (2,00) | **0,006*** |
| Patlıcan (g) | 4,95 | (19,60) | 9,00 | (4,95) | **≤0,001*** |
| Sebze Turşuları (g) | 12,40 | (9,55) | 53,75 | (49,62) | **≤0,001*** |
| Kurutulmuş Sebzeler (g) | 0,00 | (0,00) | 4,95 | (4,95) | **0,039*** |
| Konserve Sebzeler (g) | 4,95 | (2,48) | 0,00 | (65,00) | **0,050*** |
| Meyve Grubu | | | | | |
| Elma (g) | 64,50 | (0,00) | 64,50 | (0,00) | 0,166 |
| Armut (g) | 64,50 | (0,00) | 64,50 | (0,00) | 0,087 |
| Portakal (g) | 64,50 | (0,00) | 64,50 | (0,00) | 0,258 |
| Mandalina (g) | 64,50 | (0,00) | 64,50 | (0,00) | 0,127 |
| Geyfurt (g) | 0,00 | (5,00) | 0,00 | (5,00) | 0,380 |
| Muz (g) | 0,00 | (0,00) | 20,00 | (40,00) | **≤0,001*** |
| Üzüm (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Kavun (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Karpuz (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Nar (g) | 4,95 | (4,95) | 7,62 | (4,95) | **0,050*** |
| Nektarin (g) | 4,95 | (4,95) | 4,95 | (0,00) | 0,965 |
| Şeftali (g) | 4,95 | (0,00) | 7,70 | (5,00) | **0,049*** |
| Kaysı (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,669 |
| Böğürlen /Yaban Mersini (g) | 4,95 | (5,00) | 4,95 | (5,00) | 0,694 |
| İncir (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,442 |
| Çilek (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,981 |
| Malta Eriği (g) | 4,95 | (2,00) | 4,95 | (5,00) | 0,671 |
| Yeşil Erik (g) | 4,95 | (2,00) | 4,95 | (5,00) | 0,853 |
| Vişne (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Kiraz (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Limon (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (0,00) | 0,986 |
| Dut (g) | 4,95 | (0,00) | 4,95 | (4,95) | 0,981 |

*p<0,05, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.18. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Besin Grupları | Ortanca | (IQR) | Ortanca | (IQR) | p |
| Meyve Grubu | | | | | |
| Tunus Hurması (g) | 0,99 | (0,99) | 3,90 | (1,00) | **0,005*** |
| Trabzon Hurması (g) | 2,64 | (0,00) | 9,00 | (0,50) | **≤0,001*** |
| Kuru Kaysı (g) | 0,99 | (0,00) | 2,90 | (1,00) | **0,020*** |
| Kuru Üzüm (g) | 0,99 | (0,99) | (0,99) | (0,99) | 0,227 |
| Kuru İncir (g) | 0,00 | (1,00) | 0,00 | (0,00) | 0,170 |
| Sert kabuklu meyveler | | | | | |
| Badem (g) | 0,00 | (1,00) | 4,95 | (1,00) | **0,003*** |
| Fındık(g) | 1,32 | (1,32) | 4,95 | (2,00) | **0,047*** |
| Ceviz (g) | 1,32 | (15,88) | 0,00 | (0,00) | 0,284 |
| Ayçekirdek (g) | 2,44 | (32,00) | 0,00 | (10,00) | 0,078 |
| Kabak Çekirdeği (g) | 23,22 | (24,84) | 30,00 | (23,22) | **0,008*** |
| Katı Yağlar ve Soslar | | | | | |
| Tereyağı (g) | 10,00 | (3,00) | 10,00 | (0,00) | 0,342 |
| Mayonez (g) | 0,00 | (0,33) | 0,00 | (0,00) | 0,888 |
| Ketçap (g) | 0,00 | (0,33) | 0,00 | (0,00) | 0,151 |
| Domates Salçası (g) | 5,00 | (0,00) | 5,00 | (0,00) | 0,247 |
| Sirke (mL) | 0,00 | (0,00) | 5,00 | (0,00) | 0,076 |
| Sıvı Yağlar | | | | | |
| Ayçiçekyağı (mL) | 10,00 | (25,00) | 10,00 | (6,00) | 0,436 |
| Zeytinyağı (mL) | 10,00 | (8,00) | 10,00 | (10,00) | 0,494 |
| Çay/Kahve | | | | | |
| Siyah Çay (mL) | 1000,00 | (400,00) | 1000,00 | (400,00) | 0,755 |
| Yeşil Çay (mL) | 0,00 | (11,60) | 9,00 | (9,00) | **0,049*** |
| Bitki Çayı (mL) | 0,00 | (150,00) | 0,00 | (150,00) | 0,475 |
| Filitre Kahvesi (mL) | 10,00 | (3,00) | 10,00 | (3,00) | 0,823 |
| Türk kahvesi (mL) | 3,30 | (4,00) | 10,00 | (3,00) | **0,037*** |
| Neskafe/Sütlü Kahve (mL) | 0,00 | (3,00) | 0,00 | 12,00) | 0,765 |
| Şekerli Besinler | | | | | |
| Şeker (g) | 0,00 | (25,00) | 0,00 | (50,00) | 0,383 |
| Bal (g) | 10,75 | (11,42) | 7,67±5,80 | 0,00-25,00 | 0,064 |
| Reçel (g) | 12,90 | (13,60) | 5,12±6,28 | 0,00-15,00 | **0,003*** |

*p<0,05, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.18. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Besin Grupları | Ortanca | (IQR) | Ortanca | (IQR) | p |
| Şekerli Besinler | | | | | |
| Şerbetli Hamur Tatlıları (g) | 3,30 | (3,30) | 0,99 | (12,90) | 0,307 |
| Sütlü Tatlılar (g) | 6,60 | (0,00) | 6,60 | (0,00) | 0,717 |
| İçecekler ve Meyve Suyu | | | | | |
| Maden Suyu (mL) | 86,00 | (91,40) | 6,60 | (6,60) | **≤0,001*** |
| Hazır Meyve Suyu (mL) | 10,00 | (0,00) | 10,00 | (0,00) | 0,247 |
| Limonata (mL) | 10,00 | (5,00) | 10,00 | (0,00) | 0,125 |
| Portakal Suyu (mL) | 5,00 | (0,00) | 5,00 | (0,00) | 0,536 |
| Vişne Suyu (mL) | 0,00 | (4,13) | 0,00 | (5,00) | 0,100 |
| Atıştırmalıklar | | | | | |
| Çikolata Sütlü (g) | 5,00 | (1,00) | 0,00 | (5,00) | **≤0,001*** |
| Dondurma (g) | 3,30 | (3,30) | 3,30 | (3,30) | 0,243 |
| Fast-Food | | | | | |
| Hamburger (g) | 63,50 | (50,00) | 49,00 | (100,00) | **≤0,001*** |
| Lahmacun/Pide (g) | 20,00 | (0,00) | 21,28 | (55,00) | 0,262 |
| Kabaplar/Tavuk Yemekleri (g) | 50,00 | (250,00) | 37,55 | (100,00) | **≤0,001*** |
| Baharatlar | | | | | |
| Kekik (g) | 5,00 | (1,28) | 5,00 | (2,55) | 0,134 |
| Tarçın (Toz) (g) | 0,00 | (0,17) | 0,00 | (0,00) | 0,100 |
| Sumak (g) | 0,17 | (0,17) | 0,28 | (0,00) | (0,17) |
| Çörek Otu (g) | 0,00 | (0,17) | 2,55 | (2,55) | **0,005*** |
| Kimyon (g) | 5,00 | (0,00) | 10,00 | (2,63) | **0,050*** |
| Karabiber (g) | 5,00 | (2,55) | 5,00 | (2,55) | 0,737 |
| Kırmızı Toz /Pul Biber (g) | 5,00 | (1,28) | 5,00 | (0,64) | 0,985 |

*p<0,05, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır.

## 4.10. Kullanılan Parametrelerin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

### 4.10.1. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile antropometrik ölçümLer arasındaki ilişki

Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile antropometrik ölçümLer arasındaki ilişki Çizelge 4.19'da verilmiştir. GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerine ait tüm bireylere ait veriler incelendiğinde malign prostat grubunda PTEN gen ekspresyon düzeyi ile BKİ (kg/m$^2$) (r=0,310; p<0,05) ve yağsız vücut kütlesi (kg) (r=0,309; p<0,05) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Malign ve benign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.19. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonunun antropometrik ölçümleri ile ilişkisi

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gen Ekspresyonu | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Parametreler | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Vücut ağırlığı (kg) | -0,084 | 0,600 | -0,240 | 0,131 | -0,172 | 0,286 | -0,130 | 0,412 | -0,096 | 0,544 | 0,064 | 0,688 |
| BKİ (kg/m$^2$) | -0,068 | 0,670 | 0,310 | **0,049** | 0,079 | 0,622 | -0,150 | 0,343 | -0,085 | 0,591 | 0,004 | 0,982 |
| Bel çevresi (cm) | -0,029 | 0,859 | -0,223 | 0,160 | 0,087 | 0,588 | -0,069 | 0,666 | -0,112 | 0,478 | -0,085 | 0,592 |
| Kalça çevresi (cm) | 0,091 | 0,571 | -0,090 | 0,567 | -0,143 | 0,373 | -0,109 | 0,491 | -0,030 | 0,853 | 0,055 | 0,731 |
| Bel/Boy Oranı | -0,034 | 0,834 | -0,158 | 0,324 | -0,079 | 0,625 | -0,116 | 0,465 | -0,059 | 0,710 | -0,160 | 0,311 |
| Bel/Kalça Oranı | -0,240 | 0,131 | -0,180 | 0,260 | -0,046 | 0,773 | -0,006 | 0,969 | 0,104 | 0,510 | 0,225 | 0,152 |
| Vücut yağ miktarı (%) | 0,133 | 0,480 | -0,006 | 0,972 | -0,160 | 0,319 | -0,059 | 0,709 | -0,152 | 0,337 | -0,059 | 0,711 |
| Vücut su miktarı (%) | -0,185 | 0,247 | -0,014 | 0,931 | 0,114 | 0,477 | 0,029 | 0,806 | 0,155 | 0,327 | 0,059 | 0,712 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | -0,180 | 0,260 | 0,309 | **0,050** | -0,109 | 0,496 | -0,134 | 0,399 | -0,030 | 0,852 | 0,144 | 0,363 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, BKİ: Beden Kütle İndeksi, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Bireylerin prostat tümör göstergeleri olan tümör risk ve garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve total ve serbest PSA düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki Çizelge 4.20'de sunulmuştur. Malign prostat grubu bireylerin tümör bulguları incelendiğinde serum serbest PSA düzeyi ile Bel/Kalça Oranı oranı (r=-0,353; p<0,05) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Malign prostat grubunda tümör risk ve garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve total ve serbest PSA değişkenleri ile

diğer antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Benign prostat grubunda tümörlü doku olmadığından gösterge olarak total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiştir. (Bkz Çizelge 4.20). Benign prostat grubunda ise total ve serbest PSA parametreleri ile Vücut yağ Oranı ı (%) ($r=-0,315$; $p<0,05$) ve vücut su miktarı (%) ($r=-0,364$; $p<0,05$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Benign prostat grubunda total ve serbest PSA parametreleri ile diğer antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).

Çizelge 4.20. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi

| Parametreler | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tümör Risk Grubu | | Garde Grubu | | Gleason Skoru | | Tümör Doku Oranı | | PSA Total | | PSA Serbest | | PSA Total | | PSA Serbest | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Vücut ağırlığı (kg) | -0,050 | 0,757 | -0,012 | 0,939 | 0,018 | 0,910 | -0,148 | 0,356 | -0,087 | 0,590 | -0,104 | 0,517 | 0,042 | 0,794 | -0,098 | 0,536 |
| BKİ (kg/m$^2$) | -0,132 | 0,410 | -0,018 | 0,911 | 0,032 | 0,841 | -0,204 | 0,200 | -0,209 | 0,190 | -0,167 | 0,295 | 0,039 | 0,806 | -0,054 | 0,733 |
| Bel çevresi (cm) | 0,048 | 0,766 | 0,120 | 0,457 | 0,165 | 0,304 | -0,003 | 0,983 | 0,006 | 0,969 | 0,120 | 0,453 | -0,145 | 0,359 | -0,213 | 0,175 |
| Kalça çevresi (cm) | -0,111 | 0,489 | 0,037 | 0,821 | 0,089 | 0,580 | -0,170 | 0,287 | -0,116 | 0,471 | -0,127 | 0,428 | -0,221 | 0,159 | -0,225 | 0,151 |
| Bel/Boy Oranı | 0,004 | 0,982 | 0,144 | 0,370 | 0,199 | 0,213 | -0,017 | 0,917 | -0,071 | 0,661 | 0,073 | 0,652 | -0,149 | 0,347 | -0,160 | 0,312 |
| Bel/Kalça Oranı | 0,192 | 0,229 | 0,161 | 0,312 | 0,187 | 0,242 | 0,185 | 0,246 | 0,141 | 0,389 | -0,353 | **0,024** | 0,030 | 0,851 | -0,034 | 0,833 |
| Vücut yağ Oranı (%) | 0,150 | 0,351 | 0,220 | 0,166 | 0,283 | 0,073 | -0,014 | 0,913 | 0,036 | 0,825 | 0,025 | 0,876 | -0,315 | **0,050** | -0,208 | 0,189 |
| Vücut su miktarı (%) | 0,023 | 0,889 | 0,073 | 0,650 | 0,148 | 0,350 | -0,140 | 0,383 | -0,067 | 0,676 | -0,089 | 0,578 | -0,364 | **0,018** | -0,208 | 0,189 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | -0,148 | 0,355 | -0,094 | 0,557 | -0,109 | 0,497 | -0,166 | 0,299 | -0,132 | 0,412 | -0,123 | 0,445 | -0,209 | 0,183 | -0,202 | 0,201 |

Spearman korelasyon testi, $p<0,05$, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile stres düzeyi, sirkadiyen ritim, uyku kalitesi, Akdeniz diyet uyumu, PAL değeri ve DMH düzeyini içeren yaşam tarzı değişkenleri arasındaki ilişki Çizelge 4.21'de gösterilmiştir. Malign prostat grubunda PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sirkadiyen ritim (r=0,313; p<0,05) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer yaşam tarzı değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Benign prostat grubuna ait GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile yaşam tarzı değişkenleri incelendiğinde, GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile uyku kalitesi (r=0,437; p<0,05) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunurken, NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile stres düzeyi (r=-0,443; p<0,05) arasında negatif ve sirkadiyen ritim (r=0,443; p<0,05) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Benign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer yaşam tarzı değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.21. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının yaşam tarzı değişkenleri ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Parametreler | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Stres Düzeyi | 0,178 | 0,217 | 0,144 | 0,319 | 0,250 | 0,080 | -0,151 | 0,296 | 0,249 | 0,081 | -0,443 | **≤0,001** |
| Sirkadiyen Ritim | 0,253 | 0,076 | 0,313 | **0,027** | 0,135 | 0,349 | -0,060 | 0,677 | 0,076 | 0,600 | 0,303 | **0,032** |
| Uyku Kalitesi | 0,243 | 0,089 | 0,199 | 0,167 | 0,068 | 0,639 | -0,437 | **0,002** | 0,057 | 0,696 | 0,139 | 0,335 |
| Akdeniz Diyet Uyumu | 0,210 | 0,142 | 0,230 | 0,109 | 0,196 | 0,172 | -0,018 | 0,901 | 0,256 | 0,073 | 0,117 | 0,418 |
| PAL değeri | 0,114 | 0,429 | 0,194 | 0,176 | 0,046 | 0,750 | -0,175 | 0,225 | ≤0,001 | 0,994 | 0,074 | 0,612 |
| DMH | 0,039 | 0,789 | 0,025 | 0,861 | 0,058 | 0,687 | 0,022 | 0,878 | -0,072 | 0,619 | -0,043 | 0,769 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05 PAL: Fiziksel aktivite düzeyi, DMH: Bireylerin ölçülen dinlenme metabolik hızı, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Malign ve benign prostat grubu bireylerin prostat tümör göstergeleri olan tümör risk ve garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve total ve serbest PSA düzeyleri ile yaşam tarzı değişkenleri arasındaki ilişki Çizelge 4.22'de gösterilmiştir. Malign prostat grubu bireylerin tümör göstergelerinden tümör risk grubunun stres düzeyi ile (r=0,428; p<0,05) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki varken, PAL değeri ile (r=-0,428; p<0,05) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı grubun tümör göstergelerinden garde grubunun stres düzeyi (r=0,313; p<0,05) ve sirkadiyen ritim (r=0,313; p<0,05) ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca malign prostat grupta bireylerin tümör

göstergelerinden tümör doku oranı ile Akdeniz diyet uyumu arasında ($r=-0,353$; $p<0,05$) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmışken, tümör göstergelerinden total PSA ile stres düzeyi ($r=0,340$; $p<0,05$) arasında ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Malign prostat grubunda prostat tümör göstergelerinden gleason skoru ve serbest PSA düzeyi ile yaşam tarzı değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.22).

Benign prostat grubunda tümörlü doku olmadığından gösterge olarak total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiştir. (Bkz Çizelge 4.22). Bu grupta prostat tümör göstergeleri total ve serbest PSA parametreleri ile antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.22. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin yaşam tarzı değişkenleri ile ilişkisi

| Parametreler | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tümör Risk Grubu | | Garde Grubu | | Gleason Skoru | | Tümör Doku Oranı | | PSA Total | | PSA Serbest | | PSA Total | | PSA Serbest | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Stres Düzeyi | 0,428 | **0,005** | 0,313 | **0,050** | 0,228 | 0,151 | 0,198 | 0,216 | 0,340 | **0,030** | 0,241 | 0,128 | 0,219 | 0,164 | 0,219 | 0,164 |
| Sirkadiyen Ritim | 0,198 | 0,214 | 0,340 | **0,030** | 0,284 | 0,070 | 0,256 | 0,106 | 0,115 | 0,472 | -0,097 | 0,544 | -0,193 | 0,220 | -0,129 | 0,416 |
| Uyku Kalitesi | 0,050 | 0,758 | 0,233 | 0,143 | 0,266 | 0,092 | -0,099 | 0,536 | 0,049 | 0,762 | -0,264 | 0,307 | -0,160 | 0,311 | -0,263 | 0,092 |
| Akdeniz Diyet Uyumu | -0,109 | 0,497 | -0,084 | 0,601 | -0,162 | 0,311 | -0,353 | **0,023** | 0,044 | 0,786 | 0,035 | 0,830 | 0,073 | 0,644 | 0,140 | 0,375 |
| PAL değeri | -0,334 | **0,033** | -0,285 | 0,071 | -0,246 | 0,121 | -0,269 | 0,089 | ≤0,001 | 0,994 | 0,074 | 0,612 | 0,129 | 0,415 | 0,042 | 0,790 |
| DMH | ≤0,001 | 0,995 | -0,084 | 0,603 | -0,141 | 0,369 | -0,179 | 0,264 | -0,163 | 0,308 | -0,252 | 0,113 | 0,183 | 0,246 | 0,128 | 0,417 |

Spearman korelasyon testi, $p<0,05$ PAL: Fiziksel aktivite düzeyi ve DMH: Bireylerin ölçülen dinlenme metabolik hızı

Çalışmaya katılan bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasındaki ilişki Çizelge 4.23'de sunulmuştur. Malign prostat gruptaki bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum sodyum düzeyi arasında (mg/dL) ($r=-0,329$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmışken, OSİ ($r=0,309$; $p<0,05$) ve PTEN gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Aynı gruptaki bireylerin PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum ürik asit düzeyleri arasında (mg/dL) ($r=-0,338$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuşken, GSTP1 gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine gruptaki bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile OSİ ($r=0,309$; $p<0,05$) değeri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Malign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasında anlamlı bir görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.23).

Benign prostat grubu bireylerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum fosfor (mg/dL) ($r=0,346$; $p<0,05$), OSİ ($r=0,313$; $p<0,05$) ve PTEN gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin düzeyleri arasında (mg/dL) ($r=-0,309$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüşken, GSTP1 gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine gruptaki Grupların NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin (mg/dL) ($r=-0,378$; $p<0,05$) değeri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Son olarak bu grup Grupların GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.23).

Çizelge 4.23. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları ile gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasındaki ilişki

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Bazı Parametreler | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| PSA Total (ng/mL) | -0,128 | 0,427 | -0,002 | 0,992 | -0,057 | 0,725 | 0,030 | 0,849 | -0,285 | 0,067 | 0,009 | 0,955 |
| PSA Serbest (ng/mL) | -0,109 | 0,496 | -0,050 | 0,758 | 0,029 | 0,857 | 0,060 | 0,759 | -0,152 | 0,337 | 0,137 | 0,386 |
| Total Testosteron (ng/dL) | 0,053 | 0,840 | -0,148 | 0,572 | -0,122 | 0,440 | -0,021 | 0,897 | 0,048 | 0,767 | -0,060 | 0,708 |
| APG (mg/dL) | -0,055 | 0,733 | -0,184 | 0,250 | -0,123 | 0,443 | -0,145 | 0,360 | 0,166 | 0,292 | -0,159 | 0,313 |
| Total kolesterol (mg/dL) | -0,026 | 0,874 | -0,051 | 0,749 | -0,065 | 0,688 | 0,222 | 0,157 | -0,004 | 0,979 | 0,021 | 0,897 |
| Trigliserit (mg/dL) | -≤0,001 | 0,995 | -0,142 | 0,374 | -0,118 | 0,464 | -0,050 | 0,752 | -0,097 | 0,540 | 0,061 | 0,701 |
| Hemoglobin (mcg /mL) | -0,061 | 0,707 | 0,236 | 0,138 | -0,090 | 0,575 | 0,043 | 0,785 | -0,309 | **0,050** | -0,378 | **0,014** |
| BUN (mg/dL) | -0,155 | 0,332 | -0,214 | 0,179 | -0,133 | 0,407 | 0,116 | 0,463 | 0,285 | 0,067 | 0,136 | 0,389 |
| ALT (IU/L) | -0,021 | 0,897 | 0,048 | 0,767 | -0,060 | 0,708 | 0,188 | 0,233 | 0,155 | 0,325 | -0,058 | 0,717 |
| AST (IU/L) | -0,039 | 0,807 | -0,047 | 0,768 | 0,146 | 0,363 | 0,146 | 0,355 | 0,121 | 0,444 | 0,023 | 0,886 |
| GGT (U/L) | -0,208 | 0,193 | -0,251 | 0,113 | 0,011 | 0,944 | -0,139 | 0,380 | 0,023 | 0,887 | -0,037 | 0,818 |
| Albümin (mcg /mL) | 0,089 | 0,578 | -0,012 | 0,940 | 0,014 | 0,933 | -0,153 | 0,333 | -0,083 | 0,602 | -0,258 | 0,099 |
| CRP (mg/dL) | 0,082 | 0,609 | 0,109 | 0,498 | -0,077 | 0,630 | -0,141 | 0,372 | -0,066 | 0,678 | -0,033 | 0,834 |
| Toplam Protein (mcg /mL) | 0,162 | 0,312 | -0,018 | 0,912 | -0,087 | 0,588 | 0,025 | 0,874 | -0,145 | 0,360 | -0,174 | 0,271 |
| Sodyum (mg/dL) | -0,329 | **0,035** | -0,021 | 0,895 | 0,309 | **0,050** | 0,128 | 0,420 | 0,212 | 0,178 | 0,095 | 0,551 |
| Potasyum (mg/dL) | 0,105 | 0,515 | -0,116 | 0,470 | 0,178 | 0,266 | 0,111 | 0,484 | 0,175 | 0,268 | -0,037 | 0,816 |
| Kalsiyum (mg/dL) | -0,002 | 0,989 | 0,073 | 0,652 | 0,011 | 0,943 | 0,087 | 0,584 | 0,163 | 0,303 | -0,212 | 0,177 |
| Fosfor (mg/dL) | -0,202 | 0,206 | -0,138 | 0,389 | 0,025 | 0,878 | 0,346 | **0,025** | 0,171 | 0,279 | 0,167 | 0,291 |
| Ürik Asit (mg/dL) | -0,125 | 0,437 | -0,338 | **0,031** | 0,022 | 0,890 | 0,172 | 0,277 | 0,071 | 0,653 | 0,037 | 0,818 |
| TAS (mg/dL) | -0,069 | 0,667 | -0,099 | 0,539 | 0,133 | 0,408 | -0,065 | 0,685 | -0,235 | 0,133 | -0,126 | 0,425 |
| TOS (mg/dL) | 0,245 | 0,122 | 0,085 | 0,597 | -0,002 | 0,988 | 0,258 | 0,098 | -0,021 | 0,895 | -0,046 | 0,774 |
| OSİ | 0,309 | **0,050** | 0,142 | 0,377 | -0,039 | 0,810 | 0,313 | **0,048** | 0,085 | 0,593 | 0,016 | 0,922 |
| MDA (mg/dL) | -0,094 | 0,558 | 0,124 | 0,438 | 0,171 | 0,285 | 0,056 | 0,726 | -0,031 | 0,847 | 0,109 | 0,492 |
| Serum GSTP1 (µg/L) | 0,213 | 0,182 | 0,036 | 0,822 | -0,125 | 0,436 | 0,137 | 0,388 | -0,130 | 0,411 | -0,003 | 0,986 |
| Serum PTEN (ng/mL) | 0,124 | 0,438 | -0,008 | 0,959 | -0,111 | 0,488 | 0,002 | 0,991 | -0,160 | 0,312 | -0,153 | 0,332 |
| Serum NKX3.1 (ng/mL) | 0,193 | 0,227 | -0,078 | 0,629 | -0,141 | 0,379 | 0,107 | 0,500 | -0,096 | 0,544 | 0,002 | 0,991 |
| GSTP1 Gen Ekspresyonu | - | - | 0,324 | **0,039** | -0,170 | 0,288 | - | - | 0,442 | **0,003** | 0,076 | 0,635 |
| PTEN Gen Ekspresyonu | 0,442 | **0,003** | - | - | -0,194 | 0,225 | 0,442 | **0,003** | - | - | 0,235 | 0,134 |
| NKX3.1 Gen Ekspresyonu | -0,170 | 0,288 | -0,194 | 0,225 | - | - | 0,076 | 0,635 | 0,235 | 0,134 | - | - |
| Gleason Skoru | 0,007 | 0,964 | 0,168 | 0,294 | -0,085 | 0,598 | - | - | - | - | - | - |
| Garde Grubu | -0,047 | 0,769 | ≤0,001 | 0,990 | -0,006 | 0,973 | - | - | - | - | - | - |
| Tümör Risk Grubu | -0,117 | 0,465 | 0,205 | 0,198 | -0,187 | 0,242 | - | - | - | - | - | - |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, PSA: Prostat spesifik antijen, APG: Açlık plazma glukozu, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, BUN: Kan Üre Azotu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, CRP: C-Reaktif Protein, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu, APG: Açlık plazma glukozu, TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, MDA: Malondialdehit, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Malign ve benign prostat grubu bireylerin prostat tümör göstergelerinin biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler ilişkisi Çizelge 4.24'de verilmiştir. Malign prostat grubunu oluşturan Grupların biyokimyasal tümör parametrelerinden serum total PSA düzeyi ile tümör risk grubu (r=0,742; p<0,05), garde grubu (r=0,465; p<0,05), gleason skoru (r=0,429; p<0,05), tümör doku oranı (r=0,435; p<0,05) ve serbest PSA (r=0,742; p<0,05) parametreleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Aynı grubun biyokimyasal tümör parametrelerinden serum serbest PSA düzeyi ile tümör risk grubu (r=0,619; p<0,05), garde grubu (0,492; p<0,05), gleason skoru (r=0,396; p<0,05), tümör doku oranı (r=0,329; p<0,05) ve total PSA (r=0,742; p<0,05) parametreleri arasında da pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign prostat grubu bireylerin serum GGT (U/L) düzeyi ile tümör doku oranı (r=0,437; p<0,05) arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülürken serum OSİ değeri ile serum serbest PSA düzeyi (r=-0,309; p<0,05) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı grup bireylerin tümör göstergelerinden garde grubunun serum PTEN (r=-0,358; p<0,05) ve serum NKX3.1 (r=-0,309; p<0,05) düzeyi ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkisi görülürken, gleason skorunun serum PTEN (r=-0,333; p<0,05) düzeyi ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Malign prostat grubunda tümör göstergelerinin diğer biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Benign prostat grubu Grupların tümörlü dokuları bulunmadığından gösterge olarak total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiştir. (Bkz Çizelge 4.24). Benign prostat grubu bireylerin biyokimyasal tümör göstergesi olan total PSA parametresinin ve serbest PSA (r=0,627; p<0,05) ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanırken TOS (r=-0,374; p<0,05) ve OSİ (r=0,356; p<0,05) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yine aynı grupta total PSA (r=0,627; p<0,05) ile serbest PSA seviyeleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Benign prostat grubu bireylerde total PSA ve serbest PSA ile diğer biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.24. Bireylerin prostat tümör göstergelerinin biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler ile ilişkisi

| Parametreler | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tümör Risk Grubu | | Garde Grubu | | Gleason Skoru | | Tümör Doku Oranı | | PSA Total | | PSA Serbest | | PSA Total | | PSA Serbest | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Total PSA (ng/mL) | 0,742 | **≤0,001** | 0,465 | **0,002** | 0,429 | **0,005** | 0,435 | **0,004** | - | - | 0,742 | **≤0,001** | - | - | 0,627 | **≤0,001** |
| Serbest PSA (ng/mL) | 0,619 | **≤0,001** | 0,492 | **≤0,001** | 0,396 | **0,010** | 0,329 | **0,036** | 0,742 | **≤0,001** | - | - | 0,627 | **≤0,001** | - | - |
| Total Testosteron (ng/dL) | -0,201 | 0,439 | -0,190 | -0,276 | 0,283 | 0,092 | -0,113 | 0,666 | -0,333 | 0,192 | -0,210 | 0,418 | - | - | - | - |
| GGT (U/L) | 0,157 | 0,326 | 0,167 | 0,283 | 0,079 | 0,624 | 0,437 | **0,004** | 0,257 | 0,105 | 0,218 | 0,171 | -0,059 | 0,709 | -0,249 | 0,112 |
| TAS (mg/dL) | -0,005 | 0,977 | 0,013 | 0,937 | 0,079 | 0,632 | -0,002 | 0,990 | 0,008 | 0,961 | 0,122 | 0,449 | -0,104 | 0,512 | -0,269 | 0,092 |
| TOS (mg/dL) | ≤0,001 | 1,000 | -0,126 | 0,431 | -0,067 | 0,677 | 0,034 | 0,831 | 0,061 | 0,707 | 0,241 | 0,128 | 0,374 | **0,015** | 0,104 | 0,512 |
| OSİ | -0,013 | 0,937 | -0,120 | 0,455 | -0,084 | 0,600 | 0,061 | 0,707 | 0,010 | 0,950 | -0,309 | **0,050** | 0,356 | **0,021** | 0,174 | 0,270 |
| MDA (mg/dL) | 0,021 | 0,898 | -0,068 | 0,674 | -0,013 | 0,937 | -0,014 | 0,929 | -0,011 | 0,946 | -0,034 | 0,832 | 0,045 | 0,778 | -0,225 | 0,151 |
| Serum GSTP1 (µg/L) | -0,005 | 0,975 | -0,099 | 0,537 | -0,079 | 0,624 | 0,112 | 0,487 | -0,054 | 0,738 | 0,038 | 0,815 | -0,202 | 0,199 | -0,108 | 0,495 |
| Serum PTEN (ng/mL) | -0,195 | 0,223 | -0,358 | **0,021** | -0,333 | **0,033** | -0,102 | 0,527 | -0,249 | 0,117 | -0,172 | 0,281 | -0,194 | 0,218 | -0,173 | 0,273 |
| Serum NKX3.1 (ng/mL) | -0,166 | 0,301 | -0,309 | **0,050** | -0,280 | 0,076 | -0,008 | 0,963 | -0,154 | 0,338 | -0,108 | 0,502 | -0,136 | 0,391 | -0,075 | 0,639 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, PSA: Prostat spesifik antijen, APG: Açlık plazma glukozu, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, BUN: Kan Üre Azotu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, CRP: C-Reaktif Protein, APG: Açlık plazma glukozu, TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, MDA: Malondialdehit, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Katılımcı bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları arasındaki ilişki Çizelge 4.25'de sunulmuştur. Malign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet protein (%) ($r=0,372$; $p<0,05$), omega-3 (g) ($r=0,421$; $p<0,05$), A vitamini (mcg) ($r=0,338$; $p<0,05$), niasin (mg) ($r=0,530$; $p<0,05$), potasyum (mg) ($r=0,317$; $p<0,05$), demir (mg) ($r=0,512$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken, diyet ile kolesterol (mg) ($r=-0,404$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Malign prostat grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet E vitamini (mg) ($r=0,310$; $p<0,05$), $B_1$ vitamini (mg) ($r=0,345$; $p<0,05$), $B_2$ vitamini (mg) ($r=0,369$; $p<0,05$), folik asit (mcg) ($r=0,323$; $p<0,05$), potasyum (mg) ($r=0,315$; $p<0,05$), magnezyum (mg) ($r=0,318$; $p<0,05$) ve çinko (mg) ($r=0,369$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptanmışken diyet ile omega-6 (g) ($r=-0,320$; $p<0,05$) ve fosfor (mg) ($r=-0,320$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Malign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.25).

Benign prostat grubu gönüllülerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet ÇDYA (%) ($r=0,331$; $p<0,05$), E vitamini (mg) ($r=0,307$; $p<0,05$) ve DTAK (mmol/gün) ($r=0,360$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet ile omega-6 (g) ($r=-0,309$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubu Grupların PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.25).

Çizelge 4.25. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Enerji ve besin ögeleri | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Enerji (kkal) | 0,035 | 0,829 | 0,075 | 0,643 | -0,219 | 0,169 | 0,205 | 0,193 | -0,009 | 0,953 | -0,076 | 0,630 |
| Enerji (kkal/kg) | -0,034 | 0,832 | 0,130 | 0,418 | -0,023 | 0,886 | 0,133 | 0,402 | 0,085 | 0,593 | -0,117 | 0,461 |
| Protein (g) | 0,142 | 0,375 | -0,141 | 0,380 | -0,287 | 0,068 | 0,115 | 0,468 | 0,010 | 0,952 | 0,160 | 0,310 |
| Protein (g/kg) | 0,089 | 0,581 | -0,019 | 0,905 | -0,152 | 0,344 | 0,108 | 0,496 | 0,070 | 0,659 | 0,067 | 0,674 |
| Protein (%) | 0,372 | **0,017** | -0,150 | 0,350 | -0,216 | 0,176 | -0,035 | 0,827 | -0,024 | 0,882 | 0,232 | 0,138 |
| Bitkisel protein (g) | -0,066 | 0,680 | -0,062 | 0,699 | -0,210 | 0,187 | -0,082 | 0,604 | -0,051 | 0,747 | -0,009 | 0,957 |
| Hayvansal protein (g) | 0,089 | 0,582 | -0,163 | 0,309 | -0,201 | 0,208 | 0,066 | 0,678 | 0,044 | 0,782 | 0,167 | 0,291 |
| Karbonhidrat (g) | -0,103 | 0,523 | -0,174 | 0,276 | -0,076 | 0,638 | 0,190 | 0,228 | 0,024 | 0,879 | -0,210 | 0,183 |
| Karbonhidrat (%) | -0,033 | 0,837 | -0,139 | 0,387 | 0,065 | 0,686 | 0,291 | 0,061 | 0,118 | 0,456 | -0,239 | 0,127 |
| Yağ (g) | -0,071 | 0,661 | 0,159 | 0,322 | -0,101 | 0,531 | -0,230 | 0,143 | -0,052 | 0,742 | 0,075 | 0,638 |
| Yağ (%) | -0,059 | 0,714 | 0,205 | 0,198 | 0,005 | 0,978 | -0,132 | 0,404 | 0,144 | 0,368 | 0,067 | 0,678 |
| Posa (g) | -0,015 | 0,924 | -0,081 | 0,614 | -0,025 | 0,878 | -0,034 | 0,831 | 0,104 | 0,514 | 0,102 | 0,522 |
| DYA (%) | -0,067 | 0,678 | 0,133 | 0,407 | 0,134 | 0,402 | -≤0,001 | 0,996 | -0,141 | 0,373 | 0,047 | 0,767 |
| TDYA (%) | 0,460 | **0,002** | 0,070 | 0,666 | 0,067 | 0,675 | -0,055 | 0,728 | 0,017 | 0,913 | 0,211 | 0,179 |
| ÇDYA (%) | 0,132 | 0,410 | 0,202 | 0,206 | -0,190 | 0,235 | -0,331 | **0,032** | -0,033 | 0,837 | -0,015 | 0,925 |
| Kolesterol (mg) | -0,404 | **0,009** | -0,070 | 0,663 | -0,201 | 0,209 | 0,175 | 0,268 | -0,146 | 0,357 | 0,050 | 0,755 |
| Omega-3 (g) | 0,421 | **0,006** | 0,101 | 0,537 | 0,182 | 0,261 | -0,186 | 0,238 | -0,168 | 0,286 | 0,051 | 0,749 |
| Omega-6 (g) | 0,100 | 0,533 | 0,121 | 0,453 | -0,320 | **0,041** | -0,307 | **0,050** | -0,021 | 0,894 | -0,062 | 0,698 |
| Omega 6/Omega 3 | 0,040 | 0,803 | 0,003 | 0,985 | -0,096 | 0,552 | -0,142 | 0,369 | 0,257 | 0,100 | -0,163 | 0,302 |
| A vitamini (mcg) | 0,338 | **0,031** | 0,003 | 0,984 | 0,106 | 0,500 | 0,176 | 0,266 | -0,106 | 0,504 | -0,020 | 0,899 |
| E vitamini (mg) | 0,215 | 0,178 | 0,144 | 0,368 | -0,310 | **0,049** | -0,307 | **0,050** | 0,105 | 0,510 | -0,049 | 0,758 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 0,021 | 0,896 | -0,141 | 0,381 | -0,345 | **0,027** | 0,201 | 0,202 | -0,036 | 0,823 | 0,060 | 0,706 |
| $B_2$ vitamini (mg) | 0,021 | 0,896 | 0,028 | 0,860 | -0,369 | **0,018** | 0,171 | 0,278 | -0,144 | 0,362 | 0,033 | 0,837 |
| Niasin (mg) | 0,530 | **≤0,001** | -0,101 | 0,529 | -0,263 | 0,097 | 0,091 | 0,568 | 0,031 | 0,848 | 0,161 | 0,307 |
| $B_6$ vitamini (mg) | 0,125 | 0,437 | 0,045 | 0,780 | -0,210 | 0,188 | -0,169 | 0,286 | -0,056 | 0,727 | -0,004 | 0,979 |
| $B_{12}$ vitamini (mcg) | 0,212 | 0,184 | 0,229 | 0,149 | -0,225 | 0,108 | 0,161 | 0,307 | -0,142 | 0,370 | -0,023 | 0,886 |
| Folik asit (mcg) | -0,015 | 0,928 | 0,067 | 0,677 | -0,323 | **0,039** | 0,018 | 0,912 | -0,121 | 0,445 | -0,050 | 0,755 |
| C vitamini (mg) | 0,106 | 0,508 | 0,051 | 0,752 | -0,082 | 0,610 | -0,148 | 0,349 | -0,007 | 0,965 | -0,114 | 0,470 |
| Kalsiyum (mg) | -0,109 | 0,498 | 0,060 | 0,711 | -0,273 | 0,084 | 0,105 | 0,507 | -0,005 | 0,977 | 0,018 | 0,908 |
| Potasyum (mg) | 0,317 | **0,043** | 0,066 | 0,684 | -0,315 | **0,045** | -0,255 | 0,104 | 0,084 | 0,599 | 0,079 | 0,621 |
| Magnezyum (mg) | 0,062 | 0,702 | -0,005 | 0,977 | -0,318 | **0,043** | -0,123 | 0,439 | -0,093 | 0,560 | -≤0,001 | 0,996 |
| Fosfor (mg) | 0,096 | 0,551 | -0,002 | 0,992 | -0,316 | **0,044** | -0,015 | 0,925 | -0,141 | 0,373 | 0,116 | 0,465 |
| Demir (mg) | 0,512 | **≤0,001** | -0,009 | 0,957 | -0,198 | 0,214 | 0,036 | 0,822 | ≤0,001 | 0,999 | 0,047 | 0,766 |
| Çinko (mg) | 0,174 | 0,276 | 0,184 | 0,250 | -0,369 | **0,018** | 0,042 | 0,793 | -0,162 | 0,307 | 0,033 | 0,833 |
| Bakır (mg) | 0,041 | 0,797 | -0,063 | 0,697 | -0,194 | 0,224 | 0,123 | 0,437 | -0,142 | 0,371 | -0,021 | 0,893 |
| Selenyum (mcg) | -0,240 | 0,130 | 0,024 | 0,879 | -0,159 | 0,321 | -0,237 | 0,131 | -0,119 | 0,454 | -0,157 | 0,321 |
| DTAK (mmol/gün) | 0,154 | 0,336 | 0,085 | 0,596 | -0,037 | 0,818 | 0,360 | **0,019** | 0,206 | 0,191 | -0,014 | 0,932 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05 GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu, DYA: Doymuş Yağ Asidi, TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi, DTAK: Diyet toplam antioksidan kapasite

Malign ve benign prostat grubu gönüllülerin prostat tümör göstergelerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile ilişkisi Çizelge 4.26'da gösterilmiştir. Malign prostat grubunda tümör göstergelerinden tümör risk grubu ile diyet DYA (%) (r=0,394; p<0,05) ve kalsiyum (mg) (r=0,325; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülürken, diyet ile çinko (mg) (r=-0,409; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Malign prostat grubu bireylerin tümör göstergelerinden garde grubu ve gleason skoru ile diyet DYA (%) (sırasıyla) (r=0,449; p<0,05), (r=0,598; p<0,05) ve kalsiyum (sırasıyla) (mg) (r=0,315; p<0,05), (r= 0,317; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptanmışken, diyet ile C vitamini (sırasıyla) (r=-0,315; p<0,05), (r=-0,360; p<0,05) ve E vitamini (sırasıyla) (mg) (r=-0,316; p<0,05), (r=-0,335; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Malign prostat grubu Grupların tümör göstergelerinden tümör doku oranı ile diyet enerji (kkal) (r=0,308; p<0,05), enerji (kkal/kg) (r=0,310; p<0,05), DYA (%) (r=0,309; p<0,05), omega-3 (g) (r=0,387; p<0,05) ve bakır (mg) (r= 0,324; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, diyet ile bitkisel protein (g) ve Omega 6/Omega 3 (sırasıyla) (r=-0,360; p<0,05) (r=-0,365; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign prostat grubu gönüllülerin tümör risk göstergelerinden total PSA düzeyi ile diyet kalsiyum (mg) (r=0,309; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülürken, serbest PSA düzeyi ile diyet E vitamini (mg) (r=-0,339; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (Bkz Çizelge 4.26). Benign prostat grubu Grupların tümör risk göstergelerinden total PSA düzeyi ile diyet karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), yağ (g), yağ (%) ve omega-6 (g) (sırasıyla) (r=0,430; p<0,05), (r=0,544; p<0,05), (r=0,341; p<0,05), (r=0,521; p<0,05) ve (r=0,430; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet TDYA (%) ÇDYA (%) Omega-3 (g) E vitamini (mg) ve DTAK (mmol/gün) (sırasıyla) (r=-0,362; p<0,05), (r=-0452; p<0,05), (r=-0,306; p<0,05), (r=-0,339; p<0,05) ve (r=-0,423; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubunda ise tümör risk göstergelerinden serbest PSA düzeyi ile diyet hayvansal protein (g), karbonhidrat (g) ve karbonhidrat (%) (sırasıyla) (r=0,338; p<0,05), (r=0,409; p<0,05) ve (r=0,420; p<0,05) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet bitkisel protein (g), TDYA (%), A vitamini (mg), niasin (mg) ve demir (mg) (sırasıyla) (r=-0,384; p<0,05), (r=-0,345 p<0,05), (r=-0,309; p<0,05), (r=-0,400; p<0,05) ve (r=-0,360; p<0,05) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Bkz Çizelge 4.26).

Çizelge 4.26. Bireylerin tümör göstergelerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parametreler | Tümör Risk Grubu | | Garde Grubu | | Gleason Skoru | | Tümör Doku Oranı | | PSA Total | | PSA Serbest | | PSA Total | | PSA Serbest | |
| Enerji ve besin ögeleri | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Enerji (kkal) | 0,250 | 0,114 | 0,045 | 0,278 | -0,018 | 0,911 | 0,308 | **0,050** | -0,063 | 0,697 | 0,130 | 0,420 | -0,058 | 0,717 | -0,120 | 0,449 |
| Enerji (kkal/kg) | 0,187 | 0,241 | 0,008 | 0,958 | -0,018 | 0,911 | 0,310 | **0,049** | 0,225 | 0,157 | 0,223 | 0,161 | -0,131 | 0,408 | -0,058 | 0,716 |
| Protein (g) | -0,019 | 0,908 | -0,013 | -0,936 | -0,114 | 0,479 | 0,049 | 0,759 | -0,059 | 0,714 | -0,112 | 0,485 | -0,054 | 0,733 | 0,084 | 0,595 |
| Protein (g/kg) | 0,067 | 0,676 | -0,012 | 0,939 | -0,093 | 0,562 | 0,132 | 0,412 | 0,149 | 0,351 | 0,136 | 0,398 | -0,116 | 0,463 | 0,053 | 0,741 |
| Protein (%) | -0,048 | 0,764 | 0,038 | 0,814 | -0,056 | 0,727 | -0,077 | 0,633 | -0,006 | 0,972 | -0,043 | 0,788 | 0,011 | 0,946 | 0,250 | 0,110 |
| Bitkisel protein (g) | 0,236 | 0,138 | 0,102 | 0,527 | 0,152 | 0,342 | -0,317 | **0,044** | -0,153 | 0,339 | -0,151 | 0,347 | -0,246 | 0,116 | -0,384 | **0,012** |
| Hayvansal protein (g) | -0,126 | 0,433 | -0,059 | 0,713 | -0,184 | 0,249 | -0,094 | 0,560 | 0,010 | 0,952 | -0,045 | 0,779 | 0,099 | 0,532 | 0,338 | **0,028** |
| Karbonhidrat (g) | 0,014 | 0,932 | -0,019 | 0,904 | -0,137 | 0,395 | 0,235 | 0,139 | 0,055 | 0,732 | 0,106 | 0,509 | -0,430 | **0,004** | -0,409 | **0,007** |
| Karbonhidrat (%) | -0,055 | 0,731 | -0,009 | 0,957 | -0,101 | 0,530 | 0,100 | 0,533 | 0,170 | 0,289 | 0,283 | 0,073 | -0,544 | **≤0,001** | -0,422 | **0,005** |
| Yağ (g) | 0,025 | 0,875 | -0,108 | 0,500 | -0,037 | 0,816 | -0,016 | 0,923 | -0,146 | 0,362 | -0,234 | 0,140 | 0,341 | **0,027** | 0,061 | 0,702 |
| Yağ (%) | 0,056 | 0,730 | -0,044 | 0,785 | 0,131 | 0,414 | -0,126 | 0,433 | 0,086 | 0,592 | -0,087 | 0,590 | 0,521 | **≤0,001** | 0,222 | 0,159 |
| Posa (g) | 0,075 | 0,641 | -0,057 | 0,723 | -0,082 | 0,610 | -0,043 | 0,790 | -0,118 | 0,464 | -0,155 | 0,332 | 0,035 | 0,824 | -0,007 | 0,966 |
| DYA (%) | 0,394 | **0,011** | 0,449 | **0,003** | 0,598 | **≤0,001** | 0,309 | **0,049** | 0,199 | 0,213 | -0,160 | 0,317 | 0,130 | 0,412 | -0,089 | 0,573 |
| TDYA (%) | 0,092 | 0,566 | -0,050 | 0,757 | 0,032 | 0,848 | -0,094 | 0,561 | -0,092 | 0,568 | -0,166 | 0,301 | 0,362 | **0,019** | 0,345 | **0,025** |
| ÇDYA (%) | -0,062 | 0,698 | -0,123 | 0,443 | -0,105 | 0,512 | -0,158 | 0,324 | -0,039 | 0,810 | -0,121 | 0,451 | 0,452 | **0,003** | 0,158 | 0,317 |
| Kolesterol (mg) | 0,214 | 0,179 | 0,106 | 0,509 | 0,183 | 0,252 | 0,237 | 0,135 | -0,068 | 0,673 | -0,152 | 0,344 | -0,046 | 0,773 | 0,117 | 0,461 |
| Omega-3 (g) | -0,082 | 0,610 | -0,114 | 0,476 | -0,091 | 0,572 | -0,387 | **0,013** | -0,159 | 0,320 | -0,222 | 0,163 | 0,306 | **0,049** | 0,194 | 0,218 |
| Omega-6 (g) | -0,020 | 0,901 | -0,155 | 0,333 | -0,161 | 0,315 | -0,015 | 0,927 | -0,070 | 0,663 | -0,176 | 0,270 | 0,430 | **0,004** | 0,066 | 0,680 |
| Omega 6/Omega 3 | -0,038 | 0,812 | -0,185 | 0,246 | -0,218 | 0,171 | 0,365 | **0,019** | 0,275 | 0,082 | 0,274 | 0,083 | 0,014 | 0,929 | -0,045 | 0,777 |
| A vitamini (mcg) | 0,026 | 0,873 | 0,207 | 0,194 | 0,236 | 0,137 | 0,117 | 0,466 | -0,225 | 0,157 | -0,230 | 0,149 | 0,027 | 0,864 | 0,309 | **0,046** |
| E vitamini (mg) | -0,141 | 0,380 | -0,316 | **0,044** | -0,335 | **0,032** | -0,063 | 0,695 | -0,159 | 0,322 | -0,339 | **0,030** | 0,329 | **0,033** | 0,095 | 0,552 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 0,143 | 0,372 | 0,051 | 0,753 | 0,054 | 0,737 | 0,100 | 0,533 | -0,122 | 0,447 | -0,164 | 0,305 | -0,090 | 0,573 | -0,082 | 0,605 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, DYA: Doymuş Yağ Asidi, TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

Çizelge 4.26. (devam) Bireylerin tümör göstergelerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki

| | Malign Prostat Grubu (n=41) | | | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n=42) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parametreler | Tümör Risk Grubu | | Garde Grubu | | Gleason Skoru | | Tümör Doku Oranı | | PSA Total | | PSA Serbest | | PSA Total | | PSA Serbest | |
| Enerji ve besin ögeleri | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| $B_2$ vitamini (mg) | 0,082 | 0,610 | 0,031 | 0,849 | 0,012 | 0,942 | 0,074 | 0,646 | -0,090 | 0,577 | -0,158 | 0,323 | 0,050 | 0,753 | 0,268 | 0,086 |
| Niasin (mg) | -0,242 | 0,127 | -0,152 | 0,344 | -0,188 | 0,240 | -0,187 | 0,243 | -0,204 | 0,200 | -0,218 | 0,171 | 0,269 | 0,085 | 0,400 | **0,009** |
| $B_6$ vitamini (mg) | -0,221 | 0,165 | -0,236 | 0,137 | -0,226 | 0,155 | -0,183 | 0,253 | -0,122 | 0,448 | -0,147 | 0,360 | -0,086 | 0,589 | 0,112 | 0,481 |
| $B_{12}$ vitamini (mcg) | 0,205 | 0,199 | 0,166 | 0,301 | 0,131 | 0,414 | 0,090 | 0,576 | -0,064 | 0,692 | -0,111 | 0,489 | -0,015 | 0,924 | 0,140 | 0,377 |
| Folik asit (mcg) | 0,179 | 0,263 | 0,097 | 0,545 | 0,184 | 0,249 | 0,041 | 0,799 | -0,138 | 0,391 | -0,251 | 0,114 | 0,120 | 0,450 | 0,161 | 0,310 |
| C vitamini (mg) | -0,250 | 0,116 | -0,315 | **0,045** | -0,360 | **0,021** | -0,102 | 0,528 | -0,167 | 0,298 | -0,212 | 0,184 | 0,033 | 0,837 | 0,007 | 0,967 |
| Kalsiyum (mg) | 0,325 | **0,038** | 0,315 | **0,045** | 0,317 | **0,043** | 0,296 | 0,060 | 0,309 | **0,050** | 0,119 | 0,459 | -0,096 | 0,544 | 0,110 | 0,490 |
| Potasyum (mg) | -0,036 | 0,823 | -0,085 | 0,598 | -0,127 | 0,430 | -0,075 | 0,642 | -0,178 | 0,266 | -0,252 | 0,112 | -0,097 | 0,539 | 0,065 | 0,682 |
| Magnezyum (mg) | -0,018 | 0,913 | -0,165 | 0,303 | -0,138 | 0,389 | -0,039 | 0,810 | -0,169 | 0,292 | -0,214 | 0,179 | 0,168 | 0,288 | 0,134 | 0,397 |
| Fosfor (mg) | 0,194 | 0,225 | 0,060 | 0,711 | 0,081 | 0,616 | 0,131 | 0,414 | -0,145 | 0,364 | -0,223 | 0,161 | 0,109 | 0,494 | 0,221 | 0,161 |
| Demir (mg) | -0,145 | 0,365 | -0,165 | 0,303 | -0,169 | 0,291 | -0,238 | 0,134 | -0,215 | 0,178 | -0,257 | 0,105 | 0,285 | 0,068 | 0,360 | **0,019** |
| Çinko (mg) | 0,409 | **0,008** | 0,219 | 0,169 | 0,240 | 0,131 | 0,286 | 0,070 | -0,081 | 0,613 | -0,166 | 0,300 | 0,240 | 0,126 | 0,128 | 0,421 |
| Bakır (mg) | 0,048 | 0,765 | -0,149 | 0,354 | -0,139 | 0,386 | 0,324 | **0,039** | -0,070 | 0,665 | -0,103 | 0,523 | 0,082 | 0,604 | 0,207 | 0,189 |
| Selenyum (mcg) | 0,092 | 0,567 | 0,036 | 0,822 | 0,147 | 0,360 | 0,033 | 0,840 | 0,011 | 0,946 | -0,063 | 0,693 | -0,236 | 0,133 | 0,009 | 0,957 |
| DTAK (mmol/gün) | -0,007 | 0,967 | -0,127 | 0,430 | -0,136 | 0,396 | 0,033 | 0,837 | -0,103 | 0,520 | -0,105 | 0,515 | -0,423 | **0,005** | -0,112 | 0,481 |

Spearman korelasyon testi, $p<0,05$, DTAK: Diyet toplam antioksidan kapasite

Malign ve benign prostat grubun prostat yaşam tarzı değişkenlerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile ilişkisi Çizelge 4.27'de verilmiştir. Malign prostat grubu Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden stres düzeyi ile diyet enerji (kkal) ($r=0,355$; $p<0,05$), protein (g) ($r=0,487$; $p<0,05$), protein (g/kg) ($r=0,404$; $p<0,05$), protein (%) ($r=0,348$; $p<0,05$), hayvansal protein (g) ($r=0,370$; $p<0,05$), yağ (g) ($r=0,316$; $p<0,05$) ve omega-6 (g) ($r=0,459$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, diyet ile ÇDYA (%) ($r=-0,309$; $p<0,05$), E vitamini (mg) ($r=-0,454$; $p<0,05$), $B_1$ vitamini (mg) ($r=-0,413$; $p<0,05$), Niasin (mg) ($r=-0,419$; $p<0,05$), $B_6$ (mg) ($r=-0,441$; $p<0,05$), Magnezyum (mg) ($r=-0,453$; $p<0,05$), Fosfor (mg) ($r=-0,490$; $p<0,05$), Demir (mg) ($r=-0,351$; $p<0,05$), Çinko (mg) ($r=-0,330$; $p<0,05$) ve Bakır (mg) ($r=-0,381$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Malign prostat grubu bireylerin yaşam tarzı değişkenlerinden sirkadiyen ritim durumu ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.27).

Malign prostat grubunun yaşam tarzı değişkenlerinden uyku kalitesi ile diyet protein (g/kg) ($r=0,325$; $p<0,05$), protein (%) ($r=0,457$; $p<0,05$), A vitamini (mg) ($r=0,352$; $p<0,05$) ve Niasin (mg) ($r=0,384$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, diyet ile enerji (kkal/kg) ($r=-0,308$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Malign prostat grubu gönüllülerin yaşam tarzı değişkenlerinden Akdeniz diyet uyumu ile diyet posa (g) ($r=0,353$; $p<0,05$), TDYA (%) ($r=0,416$; $p<0,05$), omega-3 (g) ($r=0,409$; $p<0,05$), A vitamini (mg) ($r=0,369$; $p<0,05$), E vitamini (mg) ($r=0,337$; $p<0,05$), folik asit (mcg) ($r=0,360$; $p<0,05$), potasyum (mg) ($r=0,343$; $p<0,05$), demir (mg) ($r=0,358$; $p<0,05$) ve bakır (mg) ($r= 0,425$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken, diyet ile Omega 6/Omega 3 ($r=-0,351$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Malign prostat grubu Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden DMH düzeyi ile diyet enerji (kkal/kg) ($r=0,474$; $p<0,05$), protein (g) ($r=0,311$; $p<0,05$), omega-3 (g) ($r=0,351$; $p<0,05$), niasin (mg) ($r= 0,391$; $p<0,05$) ve $B_6$ (mg) ($r= 0,337$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Bkz Çizelge 4.27).

Benign prostat grubu bireylerin ise yaşam tarzı değişkenlerinden stres düzeyi ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.27).

Benign prostat grubu Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden sirkadiyen ritim durumu ile diyet enerji (kkal) ($r=0,355$; $p<0,05$), enerji (kkal/kg) ($r=0,430$; $p<0,05$), protein (g/kg) ($r=0,324$; $p<0,05$), posa (g) ($r=0,343$; $p<0,05$), $B_6$ (mg) ($r=0,307$; $p<0,05$), magnezyum (mg) ($r=0,307$; $p<0,05$), demir (mg) ($r=0,451$; $p<0,05$), çinko (mg) ($r=-0,312$; $p<0,05$) ve bakır (mg) ($r=0,421$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken aynı grubun uyku kalitesinin ise diyet kolesterol (mg) ($r=-0,351$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Benign prostat grubunun yaşam tarzı değişkenlerinden Akdeniz diyet uyumu ile protein (g) ($r=0,532$; $p<0,05$), protein (g/kg) ($r=0,462$; $p<0,05$), protein (%) ($r=0,523$; $p<0,05$), hayvansal protein (g) ($r=0,537$; $p<0,05$), TDYA (%) ($r=0,312$; $p<0,05$), B2 vitamini (mg) ($r=0,330$; $p<0,05$), niasin (mg) (mg) ($r=0,458$; $p<0,05$), kalsiyum (mg) ($r=0,307$; $p<0,05$), fosfor (mg) ($r=0,394$; $p<0,05$) ve demir (mg) ($r=0,312$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken, aynı grubun DMH düzeyinin ise diyet enerji (kkal/kg) ($r=0,605$; $p<0,05$) ve protein (g/kg) ($r=0,530$; $p<0,05$) alımı ile aynı yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Bkz Çizelge 4.27).

Çizelge 4.27. Bireylerin yaşam tarzı değişkenlerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki

| Parametreler | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Stres Düzeyi | | Sirkadiyen Ritim | | Uyku Kalitesi | | Akdeniz Diyet Uyumu | | DMH | | Stres Düzeyi | | Sirkadiyen Ritim | | Uyku Kalitesi | | Akdeniz Diyet Uyumu | | DMH | |
| Enerji ve besin ögeleri | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Enerji (kkal) | 0,355 | **0,023** | -0,195 | 0,221 | -0,130 | 0,419 | 0,169 | 0,291 | 0,219 | 0,169 | -0,136 | 0,390 | 0,367 | **0,017** | 0,100 | 0,527 | 0,180 | 0,253 | -0,195 | 0,216 |
| Enerji (kkal/kg) | 0,174 | 0,277 | -0,089 | 0,579 | -0,308 | **0,050** | 0,028 | **0**,864 | -0,474 | **0,002** | 0,091 | 0,567 | 0,430 | **0,004** | -0,142 | 0,368 | 0,202 | 0,200 | -0,605 | **≤0,001** |
| Protein (g) | 0,487 | **≤0,001** | 0,058 | 0,717 | 0,325 | **0,038** | 0,024 | 0,881 | 0,311 | **0,048** | -0,021 | 0,893 | 0,249 | 0,112 | -0,185 | 0,240 | 0,532 | **0,002** | -0,078 | 0,623 |
| Protein (g/kg) | 0,404 | **0,009** | 0,041 | 0,798 | 0,108 | 0,508 | -0,086 | 0,591 | -0,230 | 0,149 | 0,128 | 0,419 | 0,385 | **0,012** | -0,279 | 0,084 | 0,462 | **0,002** | -0,530 | **≤0,001** |
| Protein (%) | 0,348 | **0,026** | 0,189 | 0,236 | 0,457 | **0,003** | -0,028 | 0,861 | 0,115 | 0,476 | 0,042 | 0,794 | 0,031 | 0,848 | -0,267 | 0,087 | 0,523 | **≤0,001** | 0,099 | 0,533 |
| Bitkisel protein (g) | 0,176 | 0,271 | -0,119 | 0,458 | -0,166 | 0,298 | -0,123 | 0,445 | 0,210 | 0,187 | -0,206 | 0,191 | 0,151 | 0,340 | -0,010 | 0,948 | -0,108 | 0,496 | -0,133 | 0,401 |
| Hayvansal protein (g) | 0,370 | **0,017** | 0,053 | 0,740 | 0,370 | **0,017** | 0,080 | 0,619 | 0,212 | 0,184 | 0,118 | 0,456 | 0148 | 0,349 | -0,193 | 0,221 | 0,537 | **≤0,001** | 0,011 | 0,943 |
| Karbonhidrat (g) | -0,062 | 0,701 | -0,125 | 0,438 | -0,273 | 0,084 | -0,088 | 0,583 | 0,123 | 0,445 | -0,197 | 0,212 | 0,324 | **0,037** | 0,111 | 0,484 | -0,059 | 0,713 | -0,227 | 0,148 |
| Karbonhidrat (%) | -0,276 | 0,080 | 0,073 | 0,652 | -0,295 | 0,094 | -0,167 | 0,297 | -0,082 | 0,610 | -0,237 | 0,130 | 0,176 | 0,265 | 0,105 | 0,509 | -0,189 | 0,230 | -0,133 | 0,400 |
| Yağ (g) | 0,316 | **0,044** | -0,238 | 0,184 | 0,090 | 0,576 | 0,225 | 0,157 | 0,278 | 0,079 | 0,125 | 0,431 | -0,064 | 0,689 | -0,080 | 0,615 | 0,179 | 0,255 | -0,134 | 0,396 |
| Yağ (%) | 0,179 | 0,263 | -0,158 | 0,324 | 0,166 | 0,299 | 0,188 | 0,240 | 0,044 | 0,782 | 0,290 | 0,062 | -0,250 | 0,110 | -0,086 | 0,587 | -0,133 | 0,401 | 0,031 | 0,842 |
| Posa (g) | 0,269 | 0,089 | 0,088 | 0,586 | -0,077 | 0,634 | 0,353 | **0,024** | 0,090 | 0,574 | -0,157 | 0,320 | 0,343 | **0,026** | 0,164 | 0,300 | 0,184 | 0,242 | -0,110 | 0,487 |
| DYA (%) | -0,187 | 0,241 | -0,046 | 0,773 | -0,019 | 0,908 | -0,089 | 0,578 | -0,156 | 0,331 | 0,173 | 0,274 | -0,251 | 0,109 | 0,158 | 0,318 | -0,140 | 0,377 | -0,115 | 0,468 |
| TDYA (%) | -0,054 | 0,738 | -0,143 | 0,373 | -0,010 | 0,953 | 0,416 | **0,007** | -0,216 | 0,176 | 0,054 | 0,734 | -0,102 | 0,518 | -0,132 | 0,405 | 0,312 | **0,044** | 0,090 | 0,571 |
| ÇDYA (%) | 0,309 | **0,050** | 0,167 | 0,297 | 0,184 | 0,249 | 0,216 | 0,176 | 0,114 | 0,478 | 0,175 | 0,267 | -0,146 | 0,357 | -0,159 | 0,314 | -0,269 | 0,085 | 0,087 | 0,584 |
| Kolesterol (mg) | 0,093 | 0,562 | -0,193 | 0,226 | 0,125 | 0,435 | 0,136 | 0,397 | -0,002 | 0,991 | -0,082 | 0,608 | 0,231 | 0,142 | -0,351 | **0,023** | 0,218 | 0,166 | -0,237 | 0,130 |
| Omega-3 (g) | 0,092 | 0,569 | -0,101 | 0,528 | 0,129 | 0,421 | 0,409 | **0,008** | 0,351 | **0,024** | 0,294 | 0,059 | 0,148 | 0,350 | -0,175 | 0,268 | -0,106 | 0,503 | -0,227 | 0,149 |
| Omega-6 (g) | 0,459 | **0,003** | 0,114 | 0,476 | 0,145 | 0,365 | 0,225 | 0,158 | 0,056 | 0,726 | 0,110 | 0,490 | 0,063 | 0,693 | -0,149 | 0,347 | -0,228 | 0,146 | 0,126 | 0,425 |
| Omega 6/Omega 3 | 0,227 | 0,153 | 0,145 | 0,366 | -0,256 | 0,107 | -0,351 | **0,025** | -0,076 | 0,637 | 0,024 | 0,880 | -0,265 | 0,090 | 0,124 | 0,435 | -0,287 | 0,066 | 0,094 | 0,555 |
| A vitamini (mcg) | 0,074 | 0,647 | -0,168 | 0,295 | 0,352 | **0,024** | 0,369 | **0,018** | 0,119 | 0,457 | 0,007 | 0,965 | 0,150 | 0,344 | 0,215 | 0,171 | -0,132 | 0,405 | -0,168 | 0,287 |
| E vitamini (mg) | 0,454 | **0,003** | 0,138 | 0,390 | 0,154 | 0,335 | -0,337 | **0,031** | 0,290 | 0,066 | -0,030 | 0,849 | -0,164 | 0,299 | -0,159 | 0,316 | -0,224 | 0,153 | 0,039 | 0,805 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 0,413 | **0,007** | 0,090 | 0,574 | 0,097 | 0,545 | 0,222 | 0,163 | 0,217 | 0,173 | -0,094 | 0,555 | 0,349 | **0,023** | -0,081 | 0,610 | 0,180 | 0,253 | -0,051 | 0,750 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, DYA: Doymuş Yağ Asidi, TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

Çizelge 4.27. (devam) Bireylerin yaşam tarzı değişkenlerinin diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ile arasındaki ilişki

| Parametreler | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Stres Düzeyi | | Sirkadiyen Ritim | | Uyku Kalitesi | | Akdeniz Diyet Uyumu | | DMH | | Stres Düzeyi | | Sirkadiyen Ritim | | Uyku Kalitesi | | Akdeniz Diyet Uyumu | | DMH | |
| Enerji ve besin ögeleri | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| $B_2$ vitamini (mg) | 0,251 | 0,114 | -0,092 | 0,569 | 0,221 | 0,164 | 0,111 | 0,490 | 0,266 | 0,092 | -0,024 | 0,789 | 0,187 | 0,237 | 0,170 | 0,281 | 0,330 | **0,033** | -0,229 | 0,145 |
| Niasin (mg) | 0,419 | **0,006** | 0,077 | 0,631 | 0,384 | **0,013** | 0,225 | 0,157 | 0,356 | **0,023** | 0,170 | 0,283 | 0,209 | 0,184 | 0,217 | 0,168 | 0,458 | **0,002** | 0,140 | 0,375 |
| $B_6$ vitamini (mg) | 0,441 | **0,004** | -0,109 | 0,497 | 0,187 | 0,242 | -0,055 | 0,732 | 0,337 | **0,031** | 0,052 | 0,741 | 0,307 | **0,050** | 0,080 | 0,613 | 0,189 | 0,231 | 0,061 | 0,703 |
| $B_{12}$ vitamini (mcg) | 0,148 | 0,356 | -0,065 | 0,687 | 0,187 | 0,243 | -0,095 | 0,553 | 0,035 | 0,826 | -0,036 | 0,822 | 0,229 | 0,144 | 0,174 | 0,270 | 0,045 | 0,779 | -0,130 | 0,413 |
| Folik asit (mcg) | 0,158 | 0,323 | 0,089 | 0,581 | 0,045 | 0,780 | 0,360 | **0,021** | 0,054 | 0,737 | -0,056 | 0,723 | 0,249 | 0,112 | 0,116 | 0,464 | -0,083 | 0,600 | -0,186 | 0,238 |
| C vitamini (mg) | -0,114 | 0,476 | 0,075 | 0,643 | -0,103 | 0,520 | 0,116 | 0,471 | 0,106 | 0,510 | -0,168 | 0,289 | -0,122 | 0,442 | -0,072 | 0,651 | 0,158 | 0,317 | -0,044 | 0,782 |
| Kalsiyum (mg) | 0,220 | 0,167 | -0,118 | 0,462 | 0,135 | 0,400 | 0,255 | 0,108 | 0,155 | 0,332 | 0,066 | 0,677 | -0,257 | 0,100 | -0,265 | 0,089 | 0,307 | **0,048** | 0,320 | **0,039** |
| Potasyum (mg) | 0,256 | 0,106 | -0,009 | 0,954 | 0,166 | 0,301 | 0,343 | **0,028** | 0,167 | 0,298 | -0,059 | 0,711 | 0,231 | 0,142 | -0,036 | 0,821 | 0,127 | 0,423 | 0,108 | 0,495 |
| Magnezyum (mg) | 0,453 | **0,003** | -0,031 | 0,847 | 0,099 | 0,539 | 0,091 | 0,570 | 0,281 | 0,075 | -0,042 | 0,790 | 0,308 | **0,047** | 0,175 | 0,269 | 0,207 | 0,188 | 0,184 | 0,243 |
| Fosfor (mg) | 0,490 | **≤0,001** | 0,024 | 0,881 | 0,272 | 0,085 | 0,169 | 0,290 | 0,215 | 0,177 | 0,079 | 0,620 | 0,226 | 0,151 | -0,187 | 0,236 | 0,394 | **0,010** | -0,060 | 0,707 |
| Demir (mg) | 0,351 | **0,025** | -0,071 | 0,657 | 0,253 | 0,111 | 0,358 | **0,022** | 0,131 | 0,415 | 0,081 | 0,610 | 0,451 | **0,003** | 0,028 | 0,858 | 0,312 | **0,044** | 0,051 | 0,747 |
| Çinko (mg) | 0,330 | **0,035** | -0,053 | 0,744 | 0,098 | 0,544 | -0,047 | 0,772 | 0,088 | 0,582 | 0,063 | 0,691 | 0,312 | **0,044** | 0,217 | 0,168 | 0,250 | 0,115 | 0,065 | 0,683 |
| Bakır (mg) | 0,383 | **0,013** | -0,070 | 0,665 | -0,028 | 0,862 | 0,425 | **0,006** | 0,033 | 0,840 | -0,135 | 0,395 | 0,421 | **0,005** | 0,137 | 0,387 | 0,094 | 0,553 | 0,111 | 0,484 |
| Selenyum (mcg) | -0,175 | 0,273 | -0,169 | 0,291 | 0,053 | 0,741 | -0,059 | 0,716 | -0,169 | 0,291 | -0,149 | 0,347 | 0,066 | 0,678 | 0,128 | 0,412 | 0,059 | 0,709 | 0,398 | **0,009** |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, DTAK: Diyet toplam antioksidan kapasite

Katılımcı bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki Çizelge 4.28'de sunulmuştur. Malign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1 ve PTEN gen ekspresyon düzeyi ile süt ve süt ürünleri grubundan kaşar peyniri çeşitleri (g) (sırasıyla) (r=-0,330; p<0,05) ve (r=-0,350; p<0,05) tüketimi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Malign ve benign prostat grubu Grupların GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düzeyleri ile diğer süt ve süt ürünleri grubu besin tüketimi arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu Grupların GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan koyun eti ızgara (g) (r=-0,368; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken, fırın balık (g) (r=0,492; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüştür. Aynı grubun PTEN gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan derili tavuk haşlama (g), derisiz tavuk haşlama (g) ve hindi (g) tüketim miktarı arasında (sırasıyla) (r=0,309; p<0,05), (r=0,355; p<0,05) ve (r=0,333; p<0,05) pozitif anlamlı bir ilişki saptamışken, koyun eti ızgara (g) (r=-0,321; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan balık yağda kızartma (g) (r=-0,336; p<0,05) ve sucuk (g) (r=-0,442; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Benign prostat grubu gönüllülerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan suda pişmiş yumurta (g) (r=0,333; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken PTEN gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan hindi (g) ve balık buğulama (g) (sırasıyla) (r=0,676; p<0,05) ve (r=0,510; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif, balık yağda kızartma tüketimi arasında ise (g) (r=-0,323; p<0,05) negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bunula birlikte benign prostat grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile et ve et ürünleri grubundan derisiz tavuk haşlama (g) (r=0,384; p<0,05) ve hindi (g) (r=0,376; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülürken, derili tavuk ızgara (g) (r=-0,664; p<0,05) ve sucuk (g) (r=-0,394; p<0,05) tüketimi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Malign prostat grubu Grupların GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile ekmek grubundan kepekli ekmek (g) (r=0,317; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülürken, beyaz ekmek (g), bulgur (g) ve pirinç (g) tüketim miktarı arasında (sırasıyla) (r=-0,326;

p<0,05), (r=-0,470; p<0,05) ve (r=-0,317; p<0,05) negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Malign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile ekmek grubundan bisküvi (g) ve kek (g) tüketim miktarı arasında (sırasıyla) (r=-0,335; p<0,05) ve (r=-0,357; p<0,05) ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile bazlama/yufka/katmer (g) (r=-0,333; p<0,05 tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptamıştır.

Benign prostat grubu Grupların ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile ekmek grubundan bulgur (r=0,353; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif, bazlama/yufka/katmer (g), makarna/erişte/noodLe (g) ve mantı (g) tüketimi arasında (sırasıyla) (r=-0,381; p<0,05), (r=-0,366; p<0,05) ve (r=-0,306; p<0,05) negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Benign prostat grubun PTEN gen ekspresyon düzeyi ile ekmek grubundan bisküvi (g), p patates kızartma (g) ve mısır haşlama ve ızgara tüketim miktarı arasında (sırasıyla) (r=-0,449; p<0,05), (r=-0,317; p<0,05) ve (r=-0,460; p<0,05) ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile mantı (g) (r=-0,374; p<0,05), bisküvi (g) (r=-0,358; p<0,05) ve patates kızartma (g) (r=-0,358; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Benign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile kurubaklagil grubundan nohut (r=0,551; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki varken, malign prostat grubu Grupların GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının kurubaklagil grubu besinler ile anlamlı ilişkisi yoktur (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan kabak (g) (r=0,317; p<0,05), semizotu (g) (r=0,311; p<0,05), brokoli (g) (r=0,470; p<0,05), havuç (g) (r=0,626; p<0,05), tatlı biber (g) (r=0,649; p<0,05), yeşil biber (g) (r=0,877; p<0,05) domates(g) (r=0,611; p<0,05), salatalık (g) (r=0,737; p<0,05), kereviz (g) (r=0,619; p<0,05) ve enginar (g) (r=0,440; p<0,05) tüketim miktarı arasında ve PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan semizotu (g) (r=0,318; p<0,05), lahana ve karalahana (g) (r=0,404; p<0,05), karnabahar (g) (r=0,308; p<0,05) ve enginar (g) (r=0,440; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptamıştır. Yine bu grupta NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan konserve sebze (g) (r=-0,-346; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülürken, nar (g) (r=0,408; p<0,05) tüketimi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Benign prostat grubu gönüllülerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan tatlı semizotu (g) (r=0,308; p<0,05), biber (g)

(r=0,313; p<0,05), yeşil biber (g) (r=0,307; p<0,05) domates(g) (r=0,319; p<0,05) ve salatalık (g) (r=0,313; p<0,05) tüketim miktarı arasında, PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan semizotu (g) (r=0,411; p<0,05) ve lahana ve karalahana (g) (r=0,329; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca yine aynı grupta NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile sebze grubundan tere/roka/maydanoz (g) (r=0,329; p<0,05), havuç (g) (r=0,316; p<0,05), kereviz (g) (r=0,664; p<0,05), enginar (g) (r=0,308; p<0,05), patlıcan (g) (r=0,695; p<0,05) ve avokado (g) (r=0,308; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, sebze turşularının (g) (r=-0,-346; p<0,05) tüketimi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu Grupların GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan incir (g) (r=0,409; p<0,05), çilek (g) (r=0,622; p<0,05), Trabzon hurması (g) (r=0,321; p<0,05), ahududu (g) (r=0,351; p<0,05) ve erik/dut/incir kurusu (g) (r=0,337; p<0,05) tüketim miktarı arasında, PTEN gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan greyfurt (g) (r=0,371; p<0,05) ve ahududu (g) (r=0,463; p<0,05) tüketim miktarı arasında ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan nar (g) (r=0,408; p<0,05) ve erik/dut/incir kurusu (g) (r=0,361; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubu bireylerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan erik/dut/incir kurusu (g) (r=0,361; p<0,05) tüketimi arasında, PTEN gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan nar (g) (r=0,380; p<0,05) ve kaysı (g) (r=0,305; p<0,05) tüketim miktarı arasında ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile meyve grubundan nar (g) (r=0,312; p<0,05), böğürtlen/yaban mersini (g) (r=0,316; p<0,05), limon (g) (r=0,316; p<0,05) ve erik/dut/incir kurusu (g) (r=0,371; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir tespit edilmiştir (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile sert kabuklu meyveler grubundan badem (g) (r=0,657; p<0,05), fındık (g) (r=0,652; p<0,05), ceviz (g) (r=0,415; p<0,05) ve kabak çekirdeği (g) (r=0,326; p<0,05) tüketim miktarı arasında, PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sert kabuklu meyveler grubundan badem (g) (r=0,309; p<0,05), fındık (g) (r=0,309; p<0,05) ve kabak çekirdeği (g) (r=0,320; p<0,05) tüketim miktarı arasında ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile sert kabuklu meyveler grubundan fındık (g) (r=0,320; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Benign prostat grubu Grupların ise GSTP1 ve PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sert kabuklu meyveların

tüketim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05). NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile ise sert kabuklu meyveler grubundan badem (g) (r=0,331; p<0,05), ceviz (g) (r=0,305; p<0,05) ve kabak çekirdeği (g) (r=0,305; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir saptanırken, tuzlu fıstık (g) (r=-0,-308; p<0,05) ve ayçekirdeği (g) (r=-0,-586; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu gönüllülerin PTEN gen ekspresyon düzeyi ile Katı Yağlar ve Soslar grubundan tereyağı(g) (r=-0,657; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken, benign prostat grubunun PTEN gen ekspresyon düzeyi ile katı yağlar ve soslar grubundan ayçekirdeği (g) (r=0,329; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif, ayçekirdeği (g) (r=-0,-350; p<0,05) tüketimi arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign ve benign prostat grubu bireylerde GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile diğer katı yağlar ve soslar tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu bireylerin GSTP1, PTEN ve benign prostat grubun PTEN gen ekspresyon düzeyi ile çay ve kahve grubundan siyah çay (mL) (sırasıyla) (r=-0,355; p<0,05), (r=-0,356; p<0,05) ve (r=-0,315; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülürken, prostat grubu bireylerin GSTP1 ve PTEN ekspresyon düzeyi ile çay ve kahve grubundan siyah çay (mL) (r=0,640; p<0,05) ve (r=0,368; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign prostat ve benign prostat grubu bireylerde NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ve benign prostat grubu bireylerde GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile diğer çay ve kahve grubu besin tüketimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28).

Malign prostat grubu gönüllülerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile şekerli besinler grubundan meyve tatlıları (g) (r=0,903; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlenirken, GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile şerbetli hamur tatlıları (g) (r=-0,353; p<0,05) tüketimi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Benign prostat grubu bireylerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile bal (g) (r=-0,354; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign prostat ve benign prostat grubu bireylerde NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ve benign prostat grubu bireylerde PTEN gen ekspresyon düzeyi ile diğer grup şekerli besinlerin tüketimi arasında

anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28). Malign prostat grubu bireylerin içecekler ve meyve suyu grubundan kızılcık suyu (mL) (r=0,330; p<0,05) tüketimi ile GSTP1, limonata (mL) (r=0,398; p<0,05) tüketimi ile PTEN ve vişne suyu (mL) (r=0,420; p<0,05) tüketim miktarı ile NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubu Grupların ise içecekler ve meyve suyu grubundan vişne suyu (mL) tüketim miktarı ile PTEN ve NKX3.1 (sırasıyla) (r=0,383; p<0,05) ve (r=0,310; p<0,05) gen ekspresyon düzeyi pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Benign prostat grubu bireylerde NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile içecekler ve meyve suyu grubu besin tüketimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28).

Benign prostat grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile alkollü içecekler grubundan şarap (mL) (r=0,339; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülürken, rakı (mL) (r=-0,473; p<0,05) tüketim miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Malign ve benign prostat grubu bireylerde diğer gen ekspresyonları ile alkollü içecekler grubu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.30).

Malign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile atıştırmalıklar grubundan bitter çikolata (g) (r= 0,370; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Malign ve benign prostat grubu bireylerde diğer gen ekspresyonları ile atıştırmalıklar grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Ayrıca bu grup bireylerde GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları ile kahvaltılık tahıllar ve fast food besinler grubu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05) (Bkz Çizelge 4.28). Malign prostat grubu gönüllülerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları ile baharatlar grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Benign prostat grubunun ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile baharatlar grubundan toz zencefil (g) (r= 0,307; p<0,05) tüketimi arasında ve PTEN gen ekspresyon düzeyi ile kırmızı toz ve pul biber(g) (r= 0,307; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yine bu grup bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile baharatlar grubundan kekik (g), toz zencefil (g), toz zerdeçal (g) ve kimyon(g) (sırasıyla) (r= 0,350; p<0,05), (r= 0,349; p<0,05), (r= 0,349; p<0,05) ve (r= 0,404; p<0,05) tüketim miktarı arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Bkz Çizelge 4.28).

Çizelge 4.28. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Süt ve Süt ürünleri | | | | | | | | | | | | |
| Tam yağlı süt (mL) | 0,261 | 0,100 | 0,200 | 0,210 | -0,196 | 0,220 | 0,144 | 0,363 | 0,020 | 0,902 | 0,112 | 0,478 |
| Yarım yağlı süt (mL) | -0,057 | 0,723 | -0,120 | 0,455 | -0,154 | 0,335 | - | - | - | - | - | - |
| Ayran (mL) | 0,225 | 0,158 | 0,208 | 0,191 | -0,221 | 0,166 | 0,143 | 0,366 | -0,169 | 0,285 | -0,104 | 0,512 |
| Tam yağlı yoğurt (mL) | 0,260 | 0,101 | 0,036 | 0,822 | 0,0118 | 0,461 | -0,065 | 0,683 | -0,080 | 0,615 | -0,105 | 0,507 |
| Yağlı beyaz peynir (g) | 0,090 | 0,574 | 0,094 | 0,699 | 0,266 | 0,093 | -0,218 | 0,165 | 0,058 | 0,714 | 0,141 | 0,374 |
| Az yağlı beyaz peynir (g) | -0,057 | 0,723 | -0,120 | 0,455 | -0,154 | 0,335 | - | - | - | - | - | - |
| Kaşar peyniri çeşitleri (g) | -0,330 | **0,045** | -0,350 | **0,025** | -0,182 | 0,255 | 0,087 | 0,585 | -0,281 | 0,072 | -0,032 | 0,841 |
| Tulum/Ezine peynir (g) | -0,182 | 0,254 | 0,062 | 0,699 | 0,170 | 0,287 | 0,222 | 0,158 | 0,280 | 0,072 | -0,139 | 0,380 |
| Lor/Çökelek peynir (g) | 0,075 | 0,643 | 0,085 | 0,696 | -0,181 | 0,257 | 0,091 | 0,568 | -0,097 | 0,542 | 0,092 | 0,563 |
| Et ve et ürünleri | | | | | | | | | | | | |
| Yağlı dana eti Çiğ (g) | -0,044 | 0,783 | -0,175 | 0,272 | -0,093 | 0,564 | -0,112 | 0,479 | 0,246 | 0,116 | 0,145 | 0,358 |
| Yağlı dana eti Kavrulmuş (g) | -0,124 | 0,438 | -0,212 | 0,183 | -0,035 | 0,830 | -0,177 | 0,263 | -0,171 | 0,278 | -0,007 | 0,965 |
| Yağlı dana eti Izgara (g) | -0,073 | 0,649 | -0,113 | 0,483 | -0,063 | 0,694 | -0,148 | 0,348 | 0,188 | 0,232 | 0,065 | 0,683 |
| Yağlı dana eti Haşlama (g) | -0,174 | 0,277 | -0,206 | 0,197 | -0,105 | 0,512 | -0,164 | 0,300 | -0,149 | 0,346 | -0,118 | 0,458 |
| Yağsız dana eti Kavrulmuş (g) | -0,038 | 0,815 | -0,120 | 0,455 | -0,154 | 0,335 | - | - | - | - | - | - |
| Koyun eti Izgara (g) | -0,368 | **0,018** | -0,321 | **0,040** | -0,229 | 0,149 | - | - | - | - | - | - |
| Koyun eti Haşlama(g) | -0,093 | 0,562 | 0,090 | 0,577 | -0,094 | 0,560 | - | - | - | - | - | - |
| Derili tavuk Izgara (g) | 0,016 | 0,923 | -0,142 | 0,377 | -0,121 | 0,450 | -0,047 | 0,767 | 0,209 | 0,184 | -0,664 | **≤0,001** |
| Derili tavuk Haşlama (g) | -0,074 | 0,645 | 0,309 | **0,050** | -0,068 | 0,674 | 0,221 | 0,160 | -0,203 | 0,198 | 0,077 | 0,628 |
| Derisiz tavuk Izgara (g) | -0,133 | 0,488 | -0,339 | **0,030** | 0,134 | 0,405 | 0,161 | 0,308 | -0,210 | 0,203 | -0,074 | 0,642 |
| Derisiz tavuk Haşlama (g) | -0,214 | 0,180 | 0,355 | **0,023** | -0,017 | 0,914 | 0,084 | 0,599 | 0,136 | 0,391 | -0,384 | **0,012** |
| Hindi (g) | 0,022 | 0,892 | 0,345 | **0,027** | -0,220 | 0,166 | 0,180 | 0,253 | 0,676 | **≤0,001** | 0,376 | **0,014** |
| Balık Fırında(g) | 0,492 | **≤0,001** | 0,149 | 0,353 | -0,064 | 0,690 | 0,012 | 0,942 | 0,012 | 0,939 | 0,161 | 0,307 |
| Balık Buğulama(g) | 0,016 | 0,922 | 0,333 | **0,033** | -0,194 | 0,223 | -0,106 | 0,505 | 0,510 | **≤0,001** | -0,263 | 0,092 |
| Balık Yağda Kızartma (g) | -0,180 | 0,260 | 0,180 | 0,260 | -0,336 | **0,031** | -0,024 | 0,881 | -0,328 | **0,034** | -0,156 | 0,325 |
| Sucuk (g) | -0,145 | 0,364 | -0,168 | 0,293 | -0,442 | **0,004** | -0,178 | 0,259 | 0,161 | 0,308 | 0,394 | **0,010** |
| Salam/Sosis (g) | -0,066 | 0,680 | 0,205 | 0,198 | -0,165 | 0,302 | -0,078 | 0,621 | 0,064 | 0,689 | 0,050 | 0,753 |
| Karaciğer (g) | -0,061 | 0,705 | -0,099 | 0,544 | -0,183 | 0,251 | -0,222 | 0,158 | -0,102 | 0,516 | 0,255 | 0,104 |
| Sakatatlar (g) | -0,084 | 0,602 | -0,058 | 0,719 | -0,164 | 0,306 | -0,134 | 0,396 | 0,020 | 0,898 | 0,180 | 0,255 |
| Yumurta Yağda Pişmiş (g) | -0,212 | 0,183 | -0,031 | 0,848 | -0,193 | 0,226 | -0,156 | 0,323 | -0,268 | 0,086 | -0,092 | 0,562 |
| Yumurta Suda Pişmiş (g) | -0,307 | **0,050** | 0,080 | 0,621 | 0,240 | 0,130 | 0,333 | **0,031** | -0,194 | 0,219 | 0,061 | 0,703 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Ekmek Grubu | | | | | | | | | | | | |
| Beyaz ekmek (g) | -0,326 | **0,037** | -0,259 | 0,103 | -0,072 | 0,652 | -0,021 | 0,896 | 0,119 | 0,454 | -0,092 | 0,564 |
| Kepekli ekmek (g) | 0,317 | **0,044** | 0,030 | 0,854 | -0,176 | 0,272 | -0,142 | 0,369 | -0,139 | 0,380 | -0,043 | 0,786 |
| Tam buğday unundan ekmek (g) | 0,054 | 0,738 | 0,245 | 0,123 | -0,141 | 0,378 | 0,251 | 0,109 | 0,024 | 0,879 | 0,109 | 0,491 |
| Bazlama/Yufka/Katmer (g) | 0,081 | 0,613 | -0,151 | 0,347 | -0,333 | **0,003** | -0,381 | **0,013** | -0,024 | 0,881 | -0,169 | 0,285 |
| Hamur işleri (g) | -0,082 | 0,612 | -0,062 | 0,702 | -0,096 | 0,551 | -0,266 | 0,088 | -0,092 | 0,561 | 0,128 | 0,420 |
| Makarna/Erişte/NoodLe (g) | 0,190 | 0,234 | -0,063 | 0,694 | 0,207 | 0,194 | -0,366 | **0,017** | 0,173 | 0,274 | 0,058 | 0,714 |
| Bulgur (g) | -0,470 | **0,002** | -0,266 | 0,093 | -0,160 | 0,319 | 0,353 | **0,022** | 0,098 | 0,539 | 0,241 | 0,125 |
| Pirinç (g) | -0,317 | **0,043** | 0,046 | 0,774 | -0,082 | 0,609 | -0,094 | 0,552 | -0,017 | 0,914 | 0,065 | 0,684 |
| Mantı (g) | 0,086 | 0,592 | -0,075 | 0,643 | 0,123 | 0,442 | -0,306 | **0,049** | -≤0,0018 | 0,958 | -0,374 | **0,015** |
| Bisküvi (g) | 0,105 | 0,512 | -0,335 | **0,032** | -0,146 | 0,333 | -0,069 | 0,662 | -0,449 | **0,003** | -0,358 | **0,020** |
| Pasta (g) | -0,067 | 0,670 | -0,155 | 0,334 | -0,070 | 0,663 | -0,125 | 0,432 | 0,095 | 0,548 | -0,064 | 0,687 |
| Kek (g) | -0,088 | 0,585 | -0,357 | **0,022** | -0,083 | 0,605 | -0,293 | 0,060 | -0,061 | 0,701 | 0,150 | 0,343 |
| Patates (Fırında/Haşlama) (g) | -0,474 | **0,002** | -0,075 | 0,642 | -0,161 | 0,315 | -0,127 | 0,422 | -0190 | 0,229 | 0,071 | 0,655 |
| Patates (Kızartma) (g) | -0,144 | 0,370 | -0,086 | 0,594 | -0,109 | 0,497 | -0,201 | 0,202 | -0,317 | **0,041** | -0,358 | **0,020** |
| Mısır (Haşlama/Izgara) (g) | - | - | - | - | - | - | -0,069 | 0,666 | -0,460 | **0,002** | -0,114 | 0,471 |
| Kestane (g) | -0,101 | 0,532 | 0,291 | 0,065 | -0,120 | 0,456 | -0,121 | 0,445 | -0,202 | 0,199 | -0,260 | 0,096 |
| Kuru baklagiller | | | | | | | | | | | | |
| Kuru fasulye(g) | -0,047 | 0,769 | -0,062 | 0,701 | -0,070 | 0,663 | - | - | - | - | - | - |
| Nohut(g) | -0,047 | 0,769 | -0,062 | 0,701 | -0,070 | 0,663 | 0,551 | **≤0,001** | -0,180 | 0,253 | 0,139 | 0,380 |
| Mercimek(g) | -0,018 | 0,909 | -0,230 | 0,149 | -0,136 | 0,397 | - | - | - | - | - | - |
| Barbunya (g) | 0,038 | 0,815 | 0,227 | 0,154 | 0,086 | 0,591 | 0,133 | 0,402 | 0,053 | 0,737 | -0,157 | 0,320 |
| Bakla (g) | -0,019 | 0,907 | 0,214 | 0,178 | -0,179 | 0,262 | - | - | - | - | - | - |
| Börülce (g) | -0,038 | 0,815 | 0,028 | 0,863 | -0,117 | 0,467 | - | - | - | - | - | - |
| Sebze Grubu | | | | | | | | | | | | |
| Asma Yaprağı (g) | 0,093 | 0,565 | 0,288 | 0,068 | -0,075 | 0,642 | - | - | - | - | - | - |
| Pırasa (g) | 0,095 | 0,555 | -0,062 | 0,702 | 0,127 | 0,429 | 0,039 | 0,807 | 0,142 | 0,371 | 0,029 | 0,856 |
| Yeşil Soğan (g) | -0,082 | 0,611 | 0,008 | 0,962 | 0,139 | 0,388 | 0,234 | 0,135 | 0,156 | 0,324 | 0,071 | 0,656 |
| Kabak (g) | 0,424 | **0,006** | 0,145 | 0,365 | 0,378 | **0,015** | -0,044 | 0,780 | -0,265 | 0,089 | 0,156 | 0,374 |
| Tere/Roka/Maydanoz (g) | 0,150 | 0,349 | 0,027 | 0,867 | 0,111 | 0,490 | 0,129 | 0,416 | 0,251 | 0,108 | 0,329 | **0,003** |
| Dere Otu (g) | 0,105 | 0,512 | 0,040 | 0,803 | 0,050 | 0,759 | 0,040 | 0,801 | 0,026 | 0,870 | 0,065 | 0,685 |
| Ebegümeci (g) | 0,020 | 0,904 | 0,149 | 0,354 | 0,153 | 0,339 | 0,135 | 0,393 | 0,142 | 0,370 | 0,035 | 0,826 |
| Semizotu (g) | 0,311 | **0,047** | 0,318 | **0,043** | 0,107 | 0,504 | 0,308 | **0,047** | 0,411 | **0,007** | 0,151 | 0,341 |
| Marul/Aysberg (g) | 0,066 | 0,682 | 0,026 | 0,872 | 0,039 | 0,807 | 0,098 | 0,535 | 0,220 | 0,168 | 0,026 | 0,869 |
| Trup (g) | 0,028 | 0,862 | 0,272 | 0,085 | 0,269 | 0,088 | 0,182 | 0,249 | 0,123 | 0,439 | 0,038 | 0,809 |
| Brokoli (g) | 0,470 | **0,002** | -0,174 | 0,276 | -0,240 | 0,131 | 0,023 | 0,887 | 0,038 | 0,811 | 0,043 | 0,788 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Brüksel Lahana(g) | 0,070 | 0,664 | 0,043 | 0,790 | 0,154 | 0,335 | - | - | - | - | - | - |
| Lahana /Karalahana (g) | 0,040 | 0,802 | 0,404 | **0,009** | 0,121 | 0,451 | 0,165 | 0,297 | 0329 | **0,033** | 0,037 | 0,817 |
| Karnabahar (g) | 0,038 | 0,825 | 0,308 | **0,050** | 0,035 | 0,827 | 0,129 | 0,415 | 0,107 | 0,500 | 0,100 | 0,529 |
| Şalgam Yeşillikleri (g) | 0,201 | 0,207 | 0,220 | 0,167 | 0,006 | 0,973 | - | - | - | - | - | - |
| Havuç (g) | 0,626 | **≤0,001** | 0,163 | 0,307 | 0,046 | 0,777 | 0,019 | 0,906 | 0,065 | 0,683 | 0,316 | **0,041** |
| Ispanak/Pazı (g) | -0,107 | 0,505 | -0,051 | 0,752 | -0,128 | 0,423 | -0,123 | 0,436 | 0,157 | 0,322 | 0,032 | 0,841 |
| Taze Fasulye (g) | 0,348 | **0,026** | 0,059 | 0,714 | -0,183 | 0,251 | 0,194 | 0,218 | 0,246 | 0,116 | 0,145 | 0,358 |
| Soğan (g) | 0,036 | 0,824 | 0,172 | 0,283 | 0,221 | 0,166 | 0,111 | 0,484 | 0,039 | 0,808 | -0,230 | 0,143 |
| Sarımsak (g) | 0,044 | 0,783 | 0,213 | 0,181 | 0,274 | 0,083 | 0,111 | 0,484 | 0,039 | 0,808 | -0,230 | 0,143 |
| Mantar (g) | - | - | - | - | - | - | -0,164 | 0,299 | 0,135 | 0,393 | 0,080 | 0,616 |
| Tatlı Biber (g) | 0,649 | **≤0,001** | 0,274 | 0,083 | 0,263 | 0,096 | 0,313 | **0,043** | -0,189 | 0,230 | -0,073 | 0,646 |
| Yeşil Biber (g) | 0,877 | **≤0,001** | 0,212 | 0,184 | 0,146 | 0,363 | 0,307 | **0,048** | -0,104 | 0,513 | -0,248 | 0,114 |
| Domates (g) | 0,611 | **≤0,001** | 0,077 | 0,634 | 0,007 | 0,967 | 0,319 | **0,039** | -0,215 | 0,171 | 0,273 | 0,080 |
| Salatalık (g) | 0,737 | **≤0,001** | 0,044 | 0,783 | 0,020 | 0,903 | 0,313 | **0,043** | -0,107 | 0,500 | -0,276 | 0,077 |
| Bezelye (g) | 0,091 | 0,562 | 0,146 | 0,362 | -0,116 | 0,471 | -0,072 | 0,649 | 0,104 | 0,512 | -0,015 | 0,926 |
| Bamya (g) | 0,037 | 0,816 | 0,192 | 0,228 | 0,098 | 0,542 | 0,107 | 0,501 | 0,249 | 0,112 | 0,099 | 0,532 |
| Bakla (g) | 0,036 | 0,821 | 0,012 | 0,940 | 0,166 | 0,300 | - | - | - | - | - | - |
| Kereviz (g) | 0,619 | **≤0,001** | 0,132 | 0,409 | 0,213 | 0,180 | 0,249 | 0,122 | 0,209 | 0,184 | 0,664 | **≤0,001** |
| Enginar (g) | 0,440 | **0,004** | 0,418 | **0,008** | 0,097 | 0,548 | 0,211 | 0,180 | 0,031 | 0,854 | 0,308 | **0,047** |
| Patlıcan (g) | 0,137 | 0,394 | 0,105 | 0,512 | 0,253 | 0,110 | 0,205 | 0,193 | 0,174 | 0,270 | 0,695 | **≤0,001** |
| Yerelması (g) | 0,110 | 0,493 | 0,119 | 0,459 | 0,158 | 0,324 | - | - | - | - | - | - |
| Avokado (g) | 0,037 | 0,817 | 0,222 | 0,163 | 0,165 | 0,304 | 0,135 | 0,393 | 0,172 | 0,277 | 0,308 | **0,047** |
| Zencefil (g) | 0,054 | 0,737 | 0,121 | 0,452 | 0,114 | 0,479 | - | - | - | - | - | - |
| Sebze Turşuları (g) | -0,123 | -0,440 | 0,050 | 0,756 | -0,049 | 0,762 | 0,112 | 0,480 | 0,239 | 0,127 | -0,388 | **0,011** |
| Diğer Sebzeler (g) | -0,043 | 0,792 | -0,172 | 0,282 | -0,221 | 0,165 | - | - | - | - | - | - |
| Kurutulmuş Sebzeler (g) | 0,007 | 0,963 | 0,251 | 0,113 | 0,031 | 0,846 | 0,157 | 0,322 | 0,177 | 0,261 | 0,068 | 0,669 |
| Konserve Sebzeler (g) | -0,076 | 0,637 | -0,048 | 0,764 | -0,346 | **0,027** | -0,069 | 0,663 | -0,049 | 0,759 | -0,116 | 0,463 |
| Meyve Grubu | | | | | | | | | | | | |
| Elma (g) | 0,079 | 0,621 | 0,208 | 0,192 | 0,162 | 0,312 | 0,135 | 0,393 | 0,172 | 0,277 | 0,035 | 0,826 |
| Armut (g) | 0,084 | 0,602 | 0,137 | 0,393 | 0,037 | 0,818 | 0,135 | 0,393 | 0,172 | 0,277 | 0,035 | 0,826 |
| Portakal (g) | 0,035 | 0,830 | 0,063 | 0,697 | 0,078 | 0,629 | 0,135 | 0,393 | 0,172 | 0,277 | 0,035 | 0,826 |
| Mandalina (g) | 0,079 | 0,622 | 0,063 | 0,695 | 0,221 | 0,165 | 0,135 | 0,393 | 0,172 | 0,277 | 0,035 | 0,826 |
| Greyfurt (g) | -0,042 | 0,796 | 0,371 | **0,017** | 0,155 | 0,333 | -0,082 | 0,604 | -0,292 | 0,060 | 0,064 | 0,689 |
| Muz (g) | - | - | - | - | - | - | 0,074 | 0,640 | 0,053 | 0,740 | 0,033 | 0,825 |
| Üzüm (g) | 0,035 | 0,830 | 0,063 | 0,697 | 0,078 | 0,629 | 0,078 | 0,624 | 0,279 | 0,077 | 0,198 | 0,208 |
| Kavun (g) | 0,035 | 0,830 | 0,063 | 0,697 | 0,078 | 0,629 | 0,078 | 0,624 | 0,279 | 0,077 | 0,198 | 0,208 |
| Karpuz (g) | 0,035 | 0,830 | 0,063 | 0,697 | 0,078 | 0,629 | 0,078 | 0,624 | 0,279 | 0,077 | 0,198 | 0,208 |
| Nar (g) | 0,139 | 0,385 | 0,071 | 0,661 | 0,408 | **0,008** | 0,125 | 0,432 | 0,380 | **0,013** | 0,312 | **0,045** |
| Nektarın (g) | 0,145 | 0,365 | 0,078 | 0,628 | 0,1228 | 0,425 | -0,015 | 0,925 | -0,141 | 0,373 | 0,116 | 0,465 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Şeftali (g) | 0,052 | 0,748 | 0,118 | 0,464 | 0,221 | 0,165 | 0,203 | 0,197 | 0,290 | 0,062 | -0,117 | 0,461 |
| Kaysı (g) | 0,052 | 0,748 | 0,118 | 0,464 | 0,221 | 0,165 | 0,112 | 0,479 | 0,305 | **0,049** | -0,123 | 0,438 |
| Böğürle /Yaban Mersin'i (g) | 0,119 | 0,460 | 0,134 | 0,404 | -0,082 | 0,608 | 0,115 | 0,468 | 0,010 | 0,952 | 0,316 | **0,041** |
| İncir (g) | 0,409 | **0,008** | -0,181 | 0,257 | 0,215 | 0,178 | 0,135 | 0,395 | 0,119 | 0,451 | 0,033 | 0,836 |
| Çilek (g) | 0,622 | **≤0,001** | -0,298 | 0,058 | 0,073 | 0,648 | 0,114 | 0,474 | -0,128 | 0,420 | 0,050 | 0,753 |
| Malta Eriği (g) | 0,061 | 0,707 | 0,225 | 0,157 | -0,139 | 0,386 | 0,069 | 0,666 | -0,163 | 0,303 | -0,138 | 0,383 |
| Yeşil Erik (g) | 0,078 | 0,628 | 0,060 | 0,711 | 0,100 | 0,535 | 0,041 | 0,790 | 0,201 | 0,202 | 0,217 | 0,167 |
| Vişne (g) | - | - | - | - | - | - | 0,078 | 0,624 | 0,279 | 0,077 | 0,198 | 0,208 |
| Kiraz (g) | - | - | - | - | - | - | 0,078 | 0,624 | 0,279 | 0,077 | 0,198 | 0,208 |
| Limon (g) | 0,052 | 0,749 | 0,027 | 0,867 | -0,167 | 0,297 | 0,115 | 0,469 | 0,105 | 0,507 | 0,373 | **0,015** |
| Dut (g) | 0,086 | 0,592 | 0,073 | 0,650 | 0,079 | 0,624 | 0,111 | 0,484 | 0,115 | 0,470 | 0,050 | 0,753 |
| Ananas (g) | 0,038 | 0,814 | 0,059 | 0,715 | 0,018 | 0,912 | - | - | - | - | - | - |
| Tunus Hurması (g) | 0,149 | 0,352 | 0,123 | 0,445 | 0,040 | 0,803 | 0,105 | 0,507 | 0,186 | 0,239 | 0,115 | 0,467 |
| Trabzon Hurması (g) | 0,321 | **0,041** | 0,009 | 0,954 | 0,111 | 0,489 | 0,016 | 0,920 | 0,195 | 0,216 | 0,294 | 0,059 |
| Ahududu (g) | 0,351 | **0,024** | 0,463 | **0,002** | 0,076 | 0,637 | 0,223 | 0,156 | 0,093 | 0,561 | 0,086 | 0,587 |
| Kuru Kaysı (g) | 0,017 | 0,916 | 0,062 | 0,698 | 0,113 | 0,482 | 0,032 | 0,840 | 0,140 | 0,375 | 0,203 | 0,197 |
| Kuru Üzüm (g) | -0,031 | 0,846 | 0,097 | 0,546 | 0,064 | 0,691 | 0,086 | 0,484 | 0,115 | 0,470 | 0,050 | 0,753 |
| Diğer Kuru Meyveler (g) Erik Dut ve İncir | 0,337 | **0,031** | -0,172 | 0,282 | 0,361 | **0,021** | 0,320 | **0,039** | 0,119 | 0,451 | 0,371 | **0,015** |
| Sert kabuklu meyveler | | | | | | | | | | | | |
| Badem (g) | 0,657 | **≤0,001** | 0,309 | **0,047** | 0,103 | 0,520 | 0,188 | 0,232 | 0,064 | 0,687 | 0,331 | **0,032** |
| Fındık(g) | 0,652 | **0,024** | 0,309 | **0,048** | 0,320 | **0,042** | 0,089 | 0,575 | 0,053 | 0,741 | 0,062 | 0,698 |
| Kaju (g) | 0,051 | 0,753 | 0,147 | 0,360 | 0,115 | 0,473 | - | - | - | - | - | - |
| Ceviz (g) | 0,415 | **0,007** | 0,072 | 0,656 | 0,055 | 0,757 | 0,171 | 0,279 | 0,105 | 0,507 | 0,305 | 0**,050** |
| Tuzlu Fıstık (g) | -0,103 | 0,520 | -0,060 | 0,709 | -0,127 | 0,429 | -0,155 | 0,328 | -0,132 | 0,405 | -0,308 | **0,047** |
| Kabuklu Fıstık (g) | -0,048 | 0,765 | 0,154 | 0,337 | -0,092 | 0,567 | -0,108 | 0,496 | 0,066 | 0,676 | 0,156 | 0,325 |
| Ay çekirdek (g) | -0,122 | 0,448 | -0,201 | 0,207 | -0,023 | 0,886 | -0,070 | 0,658 | 0,120 | 0,450 | -0,586 | **≤0,001** |
| Kabak Çekirdeği (g) | 0,326 | **0,038** | 0,320 | **0,041** | -0,081 | 0,615 | 0,296 | 0,057 | 0,120 | 0,450 | 0,305 | 0**,050** |
| Katı Yağlar ve Soslar | | | | | | | | | | | | |
| Tereyağı (g) | -0,158 | 0,324 | -0,467 | **0,002** | -0,161 | 0,316 | -0,181 | 0,252 | -0,044 | 0,780 | -0,082 | 0,607 |
| Margarin (g) | -0,096 | 0,549 | -0,049 | 0,759 | -0,063 | 0,695 | -0,085 | 0,590 | -0,092 | 0,563 | -0,051 | 0,747 |
| Krema (g) | 0,151 | 0,347 | 0,104 | 0,518 | -0,092 | 0,569 | -0,113 | 0,475 | -0,103 | 0,518 | -0,046 | 0,771 |
| Mayonez (g) | -0,088 | 0,584 | -0,037 | 0,817 | -0,109 | 0,414 | -0,067 | 0,675 | -0,350 | **0,023** | -0,029 | 0,855 |
| Ketçap (g) | -0,017 | 0,915 | -0,010 | 0,948 | -0,087 | 0,590 | -0,078 | 0,624 | 0,329 | **0,034** | -0,029 | 0,855 |
| Domates Salçası (g) | 0,075 | 0,642 | -0,063 | 0,695 | 0,221 | 0,165 | - | - | - | - | - | - |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Sıvı Yağlar | | | | | | | | | | | | |
| Ayçiçek yağı (mL) | -0,089 | 0,581 | -0,187 | 0,243 | -0,210 | 0,187 | 0,179 | 0,256 | 0,106 | 0,503 | -0,131 | 0,408 |
| Zeytinyağı (mL) | 0,154 | 0,337 | 0,175 | 0,273 | 0,201 | 0,208 | -0,084 | 0,598 | -0,128 | 0,420 | 0,140 | 0,377 |
| Çay/Kahve | | | | | | | | | | | | |
| Siyah Çay (mL) | -0,355 | **0,023** | -0,356 | **0,022** | 0,116 | 0,469 | 0,204 | 0,195 | -0,315 | **0,042** | -0,109 | 0,494 |
| Yeşil Çay (mL) | 0,640 | **≤0,001** | 0,368 | **0,018** | -0,145 | 0,366 | 0,216 | 0,169 | 0,211 | 0,179 | -0,151 | 0,335 |
| Bitki Çayı (mL) | -0,080 | 0,619 | -0,088 | 0,5583 | -0,080 | 0,619 | -0,169 | 0,285 | -0,168 | 0,288 | -0,205 | 0,193 |
| Filtre Kahve (mL) | -0,103 | 0,523 | -0,174 | 0,276 | -0,076 | 0,638 | -0,089 | 0,575 | -0,062 | 0,698 | -0,027 | 0,864 |
| Türk kahvesi (mL) | 0,017 | 0,014 | 0,220 | 0,166 | -0,204 | 0,201 | -0,083 | 0,602 | -0,079 | 0,618 | -0,120 | 0,450 |
| Neskafe/Sütlü Kahve (mL) | -0,058 | 0,720 | -0,188 | 0,239 | -0,099 | 0,536 | -0,100 | 0,528 | 0,011 | 0,945 | -0,037 | 0,816 |
| Şekerli Besinler | | | | | | | | | | | | |
| Şeker (g) | -0,169 | 0,294 | -0,244 | 0,124 | -0,215 | 0,177 | 0,146 | 0,357 | -0,064 | 0,689 | -0,148 | 0,350 |
| Şekerleme (g) | -0,028 | 0,860 | -0,092 | 0,568 | -0,154 | 0,338 | - | - | - | - | - | - |
| Bal (g) | -0,169 | 0,291 | -0,086 | 0,563 | 0,135 | -0,402 | -0,354 | **0,022** | 0,031 | 0,845 | 0,015 | 0,926 |
| Reçel (g) | -0,167 | 0,297 | -0,178 | 0,266 | 0,039 | 0,809 | -0,064 | 0,689 | 0,100 | 0,527 | 0,149 | 0,346 |
| Şerbetli Hamur Tatlıları (g) | -0,232 | 0,144 | -0,353 | **0,024** | 0,141 | 0,380 | -0,068 | 0,667 | -0,019 | 0,907 | -0,131 | 0,408 |
| Sütlü Tatlılar (g) | -0,084 | 0,602 | -0,189 | 0,238 | -0,073 | 0,649 | -0,136 | 0,389 | -0,060 | 0,707 | 0,130 | 0,413 |
| Meyve Tatlıları (g) | 0,903 | **≤0,001** | 0,139 | 0,388 | 0,162 | 0,312 | - | - | - | - | - | - |
| İçecekler ve Meyve Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Kola/Gazoz (mL) | -0,107 | 0,505 | -0,049 | 0,763 | -0,122 | 0,446 | -0,014 | 0,928 | 0,038 | 0,812 | 0,067 | 0,673 |
| Maden Suyu (mL) | -0,029 | 0,859 | 0,054 | 0,736 | -0,208 | 0,191 | -0,220 | 0,161 | 0,108 | 0,497 | 0,076 | 0,632 |
| Hazır Meyve Suyu (mL) | -0,022 | 0,893 | -0,029 | 0,859 | -0,154 | -0,335 | -0,047 | 0,769 | 0,010 | 0,950 | 0,039 | 0,808 |
| Elma Suyu (mL) | - | - | - | - | - | - | -0,043 | 0,787 | 0,032 | 0,842 | 0,046 | 0,771 |
| Kızılcık Suyu (mL) | 0,330 | **0,035** | 0,105 | 0,512 | 0,125 | 0,437 | -0,082 | 0,605 | -0,058 | 0,716 | 0,149 | 0,346 |
| Limonata (mL) | 0,027 | 0,866 | 0,398 | **0,010** | -0,130 | 0,417 | - | - | - | - | - | - |
| Portakal Suyu (mL) | -0,080 | 0,619 | 0,135 | 0,402 | 0,288 | 0,066 | -0,073 | 0,644 | -0,093 | 0,558 | -0,044 | 0,784 |
| Şalgam (mL) | -0,041 | 0,799 | 0,106 | 0,509 | -0,154 | 0,338 | - | - | - | - | - | - |
| Üzüm Suyu (mL) | -0,079 | 0,622 | 0,063 | 0,695 | -0,221 | 0,165 | - | - | - | - | - | - |
| Vişne Suyu (mL) | -0,048 | 0,768 | -0,108 | 0,503 | 0,420 | **0,006** | -0,114 | 0,471 | 0,383 | **0,012** | 0,310 | **0,046** |
| Alkollü içecekler | | | | | | | | | | | | |
| Bira (mL) | -0,080 | 0,617 | -0,111 | 0,488 | -0,052 | 0,747 | - | - | - | - | - | - |
| Şarap (mL) | - | - | - | - | - | - | -0,058 | 0,717 | -0,064 | 0,689 | 0,339 | **0,028** |
| Rakı (mL) | -0,063 | 0,697 | -0,012 | 0,942 | -0,053 | 0,743 | -0,268 | 0,086 | -0,058 | 0,714 | -0,473 | **0,002** |
| Whisky (mL) | -0,071 | 0,658 | -0,051 | 0,752 | -0,046 | 0,777 | - | - | - | - | - | - |
| Atıştırmalıklar | | | | | | | | | | | | |
| Çikolata Sütlü (g) | -0,160 | 0,318 | -0,043 | 0,788 | -0,163 | 0,307 | 0,040 | 0,801 | 0,046 | 0,770 | 0,108 | 0,494 |
| Çikolata Bitter(g) | -0,029 | 0,857 | 0,370 | **0,017** | -0,048 | 0,766 | -0,170 | 0,282 | 0,037 | 0,815 | 0,128 | 0,418 |
| Dondurma (g) | -0,078 | 0,627 | 0,204 | 0,201 | -0,018 | 0,909 | 0,122 | 0,442 | -0,164 | 0,298 | -0,060 | 0,708 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonlarının besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları ile ilişkisi

| Gen Ekspresyonu | Malign Prostat Grubu (n:41) | | | | | | Benign Prostat Grubu (n:42) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | | GSTP1 | | PTEN | | NKX3.1 | |
| Besin Grupları | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Kahvaltılık Tahıllar (g) | -0,070 | 0,664 | -0,120 | 0,455 | -0,154 | 0,335 | -0,043 | 0,787 | 0,032 | 0,842 | 0,046 | 0,771 |
| Kraker (g) | -0,020 | 0904 | -0,149 | 0,354 | -0,153 | 0,339 | -0,043 | 0,787 | 0,032 | 0,842 | 0,046 | 0,771 |
| Fast-Food | | | | | | | | | | | | |
| Hamburger (g) | -0,072 | 0,653 | -0,104 | 0,519 | -0,040 | 0,805 | -0,079 | 0,620 | -0,019 | 0,907 | -0,035 | 0,826 |
| Diğer Fast Food (g) | -0,072 | 0,653 | -0,104 | 0,519 | -0,040 | 0,805 | -0,079 | 0,620 | -0,019 | 0,907 | -0,035 | 0,826 |
| Kebaplar/Tavuk Yemekleri (g) | -0,072 | 0,653 | -0,104 | 0,519 | -0,040 | 0,805 | -0,079 | 0,620 | -0,019 | 0,907 | -0,035 | 0,826 |
| Baharatlar | | | | | | | | | | | | |
| Kekik (g) | 0,065 | 0,688 | 0,033 | 0,836 | 0,039 | 0,808 | 0,247 | 0,114 | -0,198 | 0,209 | 0,350 | **0,023** |
| Safran (g) | - | - | - | - | - | - | -0,080 | 0,616 | -0,118 | 0,456 | 0,203 | 0,198 |
| Zencefil (Toz) (g) | 0,113 | 0,480 | 0,030 | 0,854 | -0,149 | 0,352 | -0,307 | **0,050** | -0,021 | 0,894 | 0,349 | **0,024** |
| Zerdeçal (Toz) (g) | 0,113 | 0,483 | 0,007 | 0,965 | -0,106 | 0,510 | -0,142 | 0,369 | 0,257 | 0,100 | 0,349 | **0,024** |
| Tarçın (Toz) (g) | 0,066 | 0,682 | 0,033 | 0,839 | -0,226 | 0,156 | -0,041 | 0,795 | 0,081 | 0,610 | 0,017 | 0,913 |
| Sumak (g) | 0,014 | 0,933 | 0,024 | 0,879 | -0,134 | 0,402 | 0,076 | 0,633 | 0,152 | 0,338 | 0,172 | 0,276 |
| Çörek Otu (g) | 0,058 | 0,717 | 0,006 | 0,968 | -0,121 | 0,450 | 0,185 | 0,241 | 0,090 | 0,569 | 0,069 | 0,663 |
| Kimyon (g) | 0,101 | 0,531 | 0,063 | 0,694 | 0,040 | 0,805 | 0,122 | 0,433 | 0,097 | 0,540 | 0,404 | **0,008** |
| Karabiber (g) | 0,124 | 0,439 | 0,019 | 0,905 | -0,171 | 0,284 | 0,027 | 0,867 | -0,293 | 0,060 | 0,179 | 0,256 |
| Kırmızı Toz /Pul Biber (g) | 0,096 | 0,550 | 0,056 | 0,730 | -0,225 | 0,158 | 0,256 | 0,102 | 0,414 | **0,006** | 0,138 | 0,395 |

Spearman korelasyon testi, p<0,05, GSTP1: Glutatyon S-transferaz P1, NKX3.1: NK3 Homeobox 1, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

# 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri (PCa), erkekler için en sık görülen ikinci kanser türü ve dünya çapında beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Dünyada çapında 5 erkekten ve 6 kadından biri yaşamları boyunca kanser hastası olurken, 8 erkekten ve 11 kadından biri kanser hastalığından ölmektedir [2, 3]. Patofizyolojisi oldukça karmaşık olan PCa'nın altta yatan mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir [413]. Beslenme ve yaşam tarzı belirleyicileri tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda beslenme örüntüsü tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek tedavi etkinliği arttırmakta ve bireyin optimumum yaşam kalitesi iyileştirmektedir[414]. Prostat kanseri tedavisi gören hastalarda Akdeniz diyetine uyumun tedavi sürecini olumlu etkilediği bildirilmiştir [26]. Prostat kanserli bireylerde tümör baskılayıcı gen ekspresyonu düzeylerinin Akdeniz diyeti uyumu ile ilişkisi olduğuna dair az sayıda çalışmalar bulunmaktadır [13-15]. Prostat kanserli hastalarda Akdeniz diyet uyumuna sahip bireylerde farklı beslenme örüntüsü kullanan bireylere göre tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu azaldığı bildirilmiştir [12]. Bu çalışma prostat kanseri hastalarında beslenme ilişkili epigenetik faktörler ve yaşam biçimi değişikliklerinin tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonu ile ilişkisini ortaya koyabilme amacıyla yürütülmüştür.

## 5.1. Bireylerin Sosyo-Demogafik Özellikleri ile Sağlık Bilgilerinin Değerlendirilmesi

İleri yaş PCa için en önemli değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Prostat kanseri oluşumu ve ilerleme riski >50 yaş erkeklerde önemli ölçüde artış göstermektedir [130]. Yaş esas alındığında on PCa vakasından yaklaşık altısı 65 yaş ve üstü erkeklerde teşhis edilmektedir [415]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü çalışmada, erkek bireylerde PCa prevalansının 25-49 çok düşük, 50-69 yaş arasında %14,1 ve 70 yaş üzerinde %17,8 olarak saptanmış olması, ülkemizde de PCa prevalansının yaşla beraber arttığını göstermektedir [416]. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması malign prostat grubunda 66,0±6,64 yıl ve benign prostat grubunda 64,5±5,94 yıldır ($p>0,05$). Bu çalışmada, benign prostat grubundaki bireylerin yaşları malign prostat grubun grubundaki bireylere eşitlemeye çalışılmıştır. Bu nedenle Grupların yaşlarının her iki grupta benzer olması beklenilen bir durumdur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1).

Medeni durum ve PCa gelişim riski arsındaki ilişkinin araştırıldığı meta-analiz çalışmasında bekar erkeklerin yüksek dereceli prostat kanseri riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, evli bireylerde PCa gelişim riskinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etkinin evli bireylerin bekâr bireylere göre daha sağlıklı öğün örüntüsü ve yeme davranışı, daha düzenli cinsel aktivite, iyi uyku kalitesi ve daha iyi finansal duruma sahip olmalarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir [417]. Bu çalışmada, malign prostat grubu bireylerin %95,1'i evli iken, benign prostat grubun %100,0'ü evli olup gruplar arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1).

Sosyodemogafik özelliklerden biri olan eğitim düzeyinin genel sağlık belirteçlerine etki edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada üniversite eğitimi almış erkeklerin prostat kanseri olma ihtimalinin üniversite eğitimi olmayan erkeklere göre %37 daha yüksek olduğu, bu oranın eğitim ile birlikte artan farkındalık ile ilişkili olduğu bildirilirmiştir [418]. Ülkemizde yapılan Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 verilerine göre; ilkokul mezunu olanların oranı 2021 yılında %22,5, ilköğretim, ortaokul veya dengi okul mezunlarının oranı %25 ve yükseköğrenim mezunlarının oranı ise %17,6 olarak tespit edilmiştir [419]. Bu çalışmada katılımcı grubun hepsinin okur yaza olduğu ve %56,1'nin lise ve üstü eğitime sahip olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, eğitim düzeyinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı ($p>0,05$) ve eğitim durumlarının ülkemizin genel eğitim düzeyinden yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.1).

Prostat kanseri gelişiminde mesleki maruziyetlerin önemi bireylerin çeşitli kollarda çalışma hayatlarına dahil olması ile birlikte artmaktadır. Prostat kanserinin oluşumunda mesleki faktörlerin etkisinin incelendiği çalışmada çiftçiler, organoklorlu pestisit uygulayıcıları ve üreticileri, krom maruziyeti, koruyucu hizmet çalışanları, idari ve yönetim çalışanları, düşük fiziksel aktivite ile ilgili işleri olan işçiler, gece vardiyasında çalışanlar, ağır ve zehirli metaller ve kimyasal üretiminde çalışan işçilerin mesleki olarak risk altında bulunduğu bildirilmiştir [142, 143]. Bu çalışmada yer alan bireylerin meslek grupları incelendiğinde malign prostat grubundaki bireylerin %75,6'i emekli iken, benign prostat grubunda bu oran %81,0'dir. Ayrıca eğitim meslek gruplarının gruplar arasında önemli olarak farklı olmadığı görüşmüştür ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1). Emeklilik ile birlikte bireylerin çoğunluğunun sedanter yaşam tarzını benimsemelerinin PCa riski açısından tehlike oluşturabilmektedir. Bu nedenle Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programın bireyler tarafından

anlanması ve bu doğrultuda bireylerin fiziksel aktivitelerinin arttırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Gleason skorlama sistemi, glandüler farklılaşmanın gözlemine dayanmaktadır. Gleason toplamları 6-7 küresel olarak sırasıyla düşük ve orta risk olarak kabul edilirken, Gleason toplamları > 8 yüksek risk olarak kabul edilmektedir [420]. Gözlemsel ve 5 yıllık karşılaştırmalı retrospektif bir kohort çalışmasında D'Amico'nun risk sınıflandırmasına göre bireylerin %33,33 düşük risk, %55,56 orta risk ve %11,11 yüksek risk grubundayken Gleason sınıflamasına göre aynı bireylerin %44,44'ü düşük risk%26,67'si orta risk ve %41,67'si ise yüksek risk grubunda olduğu tespit edilmiştir [421]. Bu çalışmada Malign prostat grubundaki bireylerin gleason skoru 7,17±0,96 iken en yoğun garde grubu %37,1 ile garde 3 (orta difransiye) ve %31,7 ile (orta kötü difransiye) grup olmuştur. Malign Grupların %75,6'sı ise D'Amico risk sınıflamasına göre orta ve yüksek risk grubunda yer almaktadır (Bkz. Çizelge 4.2).

## 5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

lımlı şarap tüketiminin prostat tümörü büyümesini önleyebileceğini veya yavaşlatabileceği öne sürülse de artmış alkol alımı birçok hastalıkta olduğu gibi PCa için de bir risk faktörü olduğu aşikardır [422]. Macke ve diğerlerinin [423] alkol alımının PCa üzerindeki rolünü inceledikleri çalışmada, yüksek alkol alımının, özellikle aşırı tüketimin PCa riskinin artmasıyla ilişkili olduğu ve bu etkinin herhangi bir içecek türü ile sınırlı olmadığı bildirilmiştir ($p<0,05$). Ülkemizde yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (TEKHARF) bulgularına göre erkek bireylerin %23'ü ve kadın bireylerin %4'ü alkol kullanmaktadır [424]. Bu çalımanın verileri değerlendirildiğinde; malign prostat grubundakilerin %9,8'i, benign prostat grubundakilerin ise %7,1'inin alkol kullandığı saptanmıştır. Alkol tüketim durumları bakımından malign ve benign prostat grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Bu çalışmada alkol tüketen birey sayısının az olması nedeniyle alkollü içeceğin türü ve miktarı ile PCa gelişim riski arasındaki ilişkiye dair bir değerlendirilme yapılamamıştır.

Sigara alışkanlığı ile artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu oksidatif hasar ve antioksidan savunmanın azalması ile lipit peroksidasyonuna ve PCa gelişimine neden olabileceği tespit edilmiştir. Bununla birlikte PAH gibi sigara dumanının bileşenleri de

detoksifikasyon metabolizmasına olan etkileri ile birlikte metabolik olarak bir çok yolağa etki ederek PCa oluşum riskini arttırdığı bildirilmiştir [152]. Ülkemizde yapılan TBSA 2017 verilerine göre; tütün ve ürünleri kullanım durumuna göre, herhangi bir tütün grubunu içenler erkekler %47,2 iken içilen tütünlerde sigara oranının %94 olduğu saptanmıştır [425]. Tütün içiminin Prostat kanserinde DNA metilasyonu üzerindeki fonksiyonel rol ve etkilerinin araştırıldığı çalışmada PCa olan bireylerin %29,5'nin sigara kullandığı %70,5'inin ise sigara kullanmadığı tespit edilmiştir [426]. Çalışmamızda, benign prostat grubu bireylerin daha yüksek oranda, günlük olarak ise daha az miktarda sigara kullandığı görülürken, bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Sigara kullanımı birçok bulaşıcı olmayan hastalık türüne etkisi ile insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu nedenle Türkiye'de tütün kullanımı ve tütün kontrol politikalarının daha kontrollü bir biçimde uygulanarak tütün kullanım daha da azaltılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Öğün sıklığı ve zamanlamasının sağlık ve hastalık üzerindeki etkisi uzun yıllardır ilgi konusu olmuştur. Epidemiyolojik kanıtlar, daha yüksek öğün sıklıkları ile daha düşük hastalık riski arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, deneysel çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir [427, 428]. Öğün tüketim sıklığı ve yeme zamanlamasındaki değişiklikler, enerji ve makro besin alımını etkileme potansiyeline sahiptir. Kahvaltı öğününü de içeren bir öğün düzeni günün erken saatlerinde daha yüksek oranda enerji alımı, azaltılmış öğün sıklığı (günde 2-3 öğün), inflamasyonun azalması, sirkadiyen ritimin optimize olması, otofaji ve stres direncinin artması ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu gibi fizyolojik faydalar ile kanser riskini azaltmaktadır [429]. Batı tarzı beslenmede besin alımının günlük üç ana öğüne bölünmesi yaygın bir uygulama iken, ara öğün yapılması ve yapılacaksa ara öğün sayısı hakkındaki uygulamalar hâlâ tartışmalı bir konudur [429]. İspanya'daki çoklu vaka kontrol çalışması (The multicase-control study in Spain) (MCC-Spain) çalışmasında öğün örüntüsü ve zamanlaması, uyku ve kronotipin daha düşük PCa riski anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır [430]. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer) çalışmasında öğün sıklığı olarak günlük bir veya iki öğün tüketenlere kıyasla altı veya daha fazla öğün tüketenlerin PCa açsından risk faktörü olan total ve LDL kolesterol açısından daha düşük konsantrasyon düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir [431]. Ülkemizde yapılan TBSA 2017 verilerine göre; 15 ve üzeri yaş erkek bireylerin %16,9'u öğle öğününü atlamaktadır. Bu bireyleri öğle öğününü atlama nedeni olarak ilk 3 sırada, ile "canı

istemediği, iştahsız olma" %23,2, "geç kalkıyor" %20,7 ve "iki öğün yiyor" %19,8 seçenekleri yer almaktadır [425].

Mevcut çalışmamızda, malign prostat grubundaki bireylerin %26,8'i, benign prostat grubundaki bireylerin ise %45,2'si üç ana öğün yapmaktadır. Atlanan öğünün hem malign hem de benign prostat grubunda büyük çoğunlukla öğle öğünü olduğu ve öğün atlama nedeni olarak Grupların büyük çoğunluğunun "alışkanlıklarının olmaması" seçeneğini seçtikleri görülmüştür. Bireylerin öğün sayısı, öğün atlama durumu ve atlanan ana öğün nedeni ile hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0,05$), öğün atlama nedeni ile hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Katılımcı bireylerin 40 yaş üzeri olması, malign prostat grubundaki bireylerin %75,6'sının benign prostat grubundaki bireylerin ise %81,0'nin emekli olması nedeniyle benign prostat grubunda sabah kahvaltısını geç yapma alışkanlıkları ve malign prostat grubunda öğün atlamanın ve atlanan öğünün büyük oranda öğle öğünü olmasının temel nedeni olabilir.

## 5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Bazı Vücut Bileşimi Analizlerinin Değerlendirilmesi

Obezite prevalansı küresel olarak 1975'ten bu yana yaklaşık üç katına çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verileri, 2016 yılında 18 yaş üstü yetişkinlerin %39'unun hafif şişman (erkek: %39, kadın: %40) ve %13'ünün obez (erkek:%11, kadın:%15) olduğunu bildirmiştir [432]. Yüksek BKİ ($kg/m^2$) ve armış adipozite PCa'nın gelişimine katkıda bulunan çeşitli metabolik ve hormonal bozukluklar, artan insülin, IGF-1, cinsiyet hormonları ve adipokin sinyalinde değişiklikleri ile birlikte PCa ile ilişkilendirilmektedir [162]. Baker ve diğerlerinin (2015) PCa teşhisinin ardından bireylerde meydana gelen vücut bileşimindeki değişimi incelediği çalışmada PCa teşhisi sonrası, obez olmayan erkeklerde artan kaygı, yeme alışkanlıklarındaki strese bağlı değişiklikler nedeniyle obez olma eğilimi meydana geldiği bununda hastalık prognozunda kısır döngüye neden olduğu bildirilmiştir[433]. Choi ve diğerlerinin (2020) 1,917,430 bireyin verilerini değerlendirdikleri çalışmada, artan abdominal obezite ve BKİ ile birlikte prostat kanseri riski arasında anlamlı bir doğrusal ilişki gözlenmiştir [434]. Perez-Cornago diğerlerinin (2022) 218,237 erkek bireyin verilerini değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise BKİ'deki her beş puanlık artışın prostat kanserinden ölüm riskini %10 artırdığı, toplam vücut yağ yüzdesindeki %5'lik artışın ise ölüm riskini yüzde 3 artırdığı bulunmuştur [435]. Ülkemizde yapılan TURDEP-II

çalışmasında 2009 yılında Türkiye'de erkek bireylerde obezite prevalansı %27,3 olarak tespit edilmiştir [436]. Ayrıca TBSA 2017 verilerine göre ise; BKİ sınıflamasına göre erkeklerin %1,1'si zayıf, %29,2'si normal, %43,4'ü fazla kilolu, %24,9'u obez, %1,4'ü ise morbid obez tespit edilmiştir [425].

Çalışmamızda, vücut ağırlığı ve BKİ sırasıyla malign prostat grubunda ortalama 82,0±12,53 kg ve 28,3±4,00 kg/$m^2$, benign prostat grubunda ise 80,5±12,72 kg ve 28,5±4,44 kg/$m^2$'dir (Bkz. Çizelge 4.4). Bununla birlikte, malign prostat grubundaki bireylerin %46,3'ü hafif şişman, %34,1'i obez; benign prostat grubunda ise bu oranlar sırasıyla %47,6 ve %35,7 olarak tespit edilmiştir. Malign ve benign prostat grupları arasında BKİ sınıflamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4) ve (Bkz. Çizelge 4.5) Çalışmada, malign prostat grubundaki bireylerin BKİ (kg/$m^2$)'leri benign prostat grubu bireylere benzer olarak eşleştirilmiştir. Bu sebeple Grupların vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/$m^2$) ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması beklenilen bir durumdur. Artan abdominal yağ oranı ile birlikte prostat kanseri riski arasında anlamlı bir doğrusal ilişki bulunmaktadır [434]. Mevcut çalışmamızda, katılımcı bireylerin grupları arasında bel çevresi, Bel/Boy Oranı oranı ve vücut yağı oranı açsından anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Her iki grupta bulunan bireylerin büyük çoğunluğunun hafif şişman veya obez olduğu görülmektedir. Bu nedenle başta bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar (BOH) olmak üzere birçok kronik hastalık için risk faktörü olduğu düşünülen yüksek vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/$m^2$)'nin her iki gruptaki bireyler için normal aralık değerlerine çekilmesini hedefleme doğru bir yaklaşım olabilecektir.

## 5.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumlarının ve Dinlenme Metabolizma Hızlarının Değerlendirilmesi

Obezite, T2DM ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine ek olarak, fiziksel inaktivite de PCa gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımLanmaktadır [437]. Buna karşın yeterli ve dengeli düzeyde yapılan fiziksel aktivitenin klasik risk faktörlerinin modülasyonu, insülin direnci ve proinflamatuvar adipokinlerin azaltılması, gen ekspresyonunu ve hormon seviyelerini modülasyonu, bağışıklık fonksiyonunu iyileştirilmesi ve oksidatif stresin azaltılması yeteneği ile PCa'dan birincil korunmada etkili olduğu belirtilmektedir [438]. Düzenli fiziksel aktivite insülin, IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1,

seks hormonu bağlayıcı globulin ve apoptotik yolaklara etki eden p53 ekspresyonunun düzenlenmesi ile birlikte de PCa gelişimini önlediği bildirilmektedir [439]. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivitenin, obezite, dislipitemi, diyabet ve hipertansiyon gibi PCa risk faktörlerinin meydana gelişini azaltabileceği tespit edilmiştir [440]. Culos-Reed ve diğerlerinin (2007) fiziksel aktivitenin PCa'lı bireylerde yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada 12 haftalık fiziksel aktivite müdahalesinin PCa hastalarında sağlık ve yaşam kalitesi açısından faydalar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır [441]. Liu ve diğerlerinin (2000) daha önce PCa olmayan 258 779 yetişkin bireyi 11,1 yıl süre ile takip ettikleri çalışmada, yüksek fiziksel aktivitenin düşük PCa risk faktörleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [442]. Craike ve diğerleri (2018) de düzenli şiddetli fiziksel aktivitenin PCa nüks riskini azalttığı sonucuna varmışlardır [443]. Papadopoulos ve diğerlerinin (2022) yaptığı çalışmada ADT tedavisi gören PCa bireylerde orta şiddetli fiziksel aktiviteye yönelik davranış değişikliğinin bireylerin yaşam kalitesini arttıracağı belirtilmiştir [444]. Lee ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada ise PCa'lı bireylerde ev egzersizini teşvik etmede akıllı telefon tabanlı egzersiz izleme sistemi ve pedometre kullanımının etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak bu sistemler PCa'lı bireylerde fiziksel aktivite davranış değişikliğinin sağlanmasında etkili olmuştur [445]. Wall ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmada ADT tedavisi gören PCa bireylerde 6 aylık kombine aerobik ve direnç egzersiz programının ADT'nin olumsuz etkilerine rağmen, kardiyorespiratuar kapasite, istirahat yağ oksidasyonu, glukoz regülasyonu ve vücut kompozisyonu üzerinde önemli bir olumlu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [446].

Yaptığımız çalışmada, malign prostat grubundaki bireylerin %85,4'ü, benign prostat grubundaki bireylerin ise %83,3'ü inaktif sınıfta yer almıştır (Bkz. Çizelge 4.7). Bireylerin fiziksel aktivite durumları ile PCa varlığı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7) Ancak, bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin önerilerin altında olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bulaşıcı olmayan hastalı riskleri ile birlikte PCA gelişim riskini azaltmak ve mevcut risk faktörlerinin modülasyonunu sağlamak amaçlı AHA önerileri doğrultusunda bireylere hafta da en az 150 dk orta düzeyde fiziksel aktivite veya 75 dk şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları önerilebilir [447].

Enerji insan vücudunun vital ve organik fonksiyonlarını sürdürmek için gereklidir. Toplam enerji harcamasının yaklaşık %60-70'ini DMH oluşturmaktadır [448] Hem DMH hem de fiziksel aktivite enerji, toplam enerji harcamasına önemli ölçüde katkıda bulunur ve her ikisi

de kanser hastalarında değiştirilmektedir [449]. Prostat kanserli bireylerde azalan fiziksel performans, yorgunluk, azalan inflamatuvar ve metabolik yanıt, ağırlık kaybı ve yetersiz beslenme ile birlikte toplam enerji gereksinimlerinin doğru bir Şekilde hesaplanması bu hasta grubunun tedavi ve metabolik mobilizasyonunda önem arz etmektedir [450]. Reis ve diğerlerinin (2009) ADT tedavisi alan PCa'lı bireylerde vücut kompozisyonu değişiklikleri, DMH ve yağ oksidasyonunu değerlendirdiği çalışmada 12 aylık tedavi sonrası yağsız vücut kütlesinde ve lipit oksidasyonunda düşüş, karbonhidrat oksidasyonunda artış ile birlikte DMH'ta anlamsız ($p>0,05$) değişim bulunmuştur [451].

Mevcut çalışmada, malign prostat grubundaki bireylerin DMH ortalamasının 1764,02±455,67(kkal) ve benign prostat grubundaki bireylerin ise 1772,04±305,87 (kkal)olduğu görülmektedir. Katılımcı bireyler arasında DMH, fiziksel aktivite ile harcanan enerji ve toplam enerji gereksinmesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6.)

### 5.5. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Prostat kanseri olan ve prostat riski yüksek bireylerde bazı biyokimyasal ve genetik parametrelerin izlemi büyük önem arz etmektedir [452]. Total PSA, serbest PSA, total Testosteron, LDL-K, HDL-K ve Trigliserit düzeylerinin izlemi hem PCa oluşum riskinin tayini hem de PCa olan bireylerde tedavi sürecinin takibi ve değerlendirilmesi amacıyla takip edilmektedir [453, 454]. Denham ve diğerlerinin (2009) 270 birey üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada PSA'nın PCa'lı bireylerin teşhis, tedavi ve izleminde güvenilir parametre olduğu doğrulanmıştır [455]. Catalona ve diğerleri (2020) ise daha önce prostat biyopsisi negatif olan erkeklerde serbest ve total PSA'nın PCa'nın tespitinde ve gereksiz biyopsilerden kaçınmada güvenilir parametre olarak kullanılabileceğini bildirmiştir [456]. Yapılan başka bir çalışma da ise PCa olan hastalarda serum PSA'nın PSA otoantikorları ile birlikte ölçümünün teşhisi için yeni bir bakış açısı sağlayacağı vurgulanmıştır [457]. Reis diğerleri (2015) metastatik PCa hastalarında testosteron ve PSA seviyeleri arasındaki korelasyon değerlendirdikleri çalışmada, total testosteron ve PSA seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır ($p>0,05$) [457]. Roy ve diğerleri (2020) ise radyasyon ve anti androjen tedavinin testosteron geri kazanımını engelleyerek PCa'lı bireylerde kanser nüksünü önlediğini tespit etmiştir [458]. Yapılan başka bir çalışma da ise anti androjen tedavi alan uzun takipli PCa'lı hastalarda testosteron takibinin PSA

değerleri ile birlikte prognostik bilgiler sağladığı bulunmuştur [459]. Jamnagerwalla ve diğerlerinin (2018) 4974 bireyin verilerini inceledikleri çalışmada, yüksek toplam serum kolesterolü ve yüksek LDL, yüksek dereceli prostat kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilerek kolesterol-prostat kanseri bağlantısı desteklenmiştir [460].Cheng ve diğerleri (2019) 10.978 PCa'lı bireyde serum lipit düzeylerinin radikal prostatektomi sonrası PCa nüksü üzerindeki klinik etkilerini değerlendirdikleri çalışmada; serum lipit düzeylerinin prostat kanseri nüksü ile ilişkili olmadığını saptanmıştır ($p>0,05$) [459]. Pan ve diğerlerinin (2021) albümin ve BKİ'nin birlikte izleminin metastatik kastrasyona dirençli 2,205 prostat kanseri hastada sağkalım ile ilişkisini incelediği çalışmada; BKİ ve albümin kombinasyonunun bağımsız olarak risk gruplarını daha iyi karakterize ettiği tespit edilmiştir [461]. Stark ve diğerleri (2009) serum CRP ile prostat kanseri insidansı arasında anlamlı ilişki olmadığını tespit etmiştir ($p>0,05$) [462]. Yapılan başka bir çalışmada ise CRP'nin daha kısa bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur [463].

Bu çalışmada malign ve benign prostat grubu bireylerde APG (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), HDL-K (mg/dL), LDL-K (mg/dL), BUN (mg/dL), ALT (IU/L), AST (IU/L), CRP (mg/dL), toplam ve direkt billirubin (mg/dL), kreatinin (mg/dL), sodyum (mg/dL), potasyum (mg/dL) ve ürik asit (mg/dL) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Serum albümin (mcg /mL), toplam protein (mcg /mL), klor (mg/dL), kalsiyum (mg/dL) ve fosfor (mg/dL) değerleri malign prostat grubunda benign prostat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Yaptığımız çalışma PSA'nın PCa kanserinin izlemindeki aktif rolünü doğrulamaktadır. Prostat kanseri dâhil olmak üzere genel sağlığın korunması ve optimum metabolik aktivitenin sağlanması amacıyla serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin referans aralıklarda olmasını hedeflemek akılcı bir yaklaşım olabilir. Bu sonuçlar serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeyleri açısından malign ve benign PCa gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koysa da çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu ve daha büyük örneklemeli çalışmalarda belirtilen mekanizmalar aracılığıyla PCa gelişim riski üzerinde önemli etkilere sahip olabilecekleri göz ardı edilmemelidir. Mevcut çalışmamızda, serum CRP düzeyleri ile PCa arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmasına rağmen inflamasyonun sağlık üzerindeki bilinen olumsuz etkileri göz ardı edilmemelidir.

Oksidan biyokimyasal parametrelerin takibi oksidatif strese yanıt vermede önemlidir. Prostat kanserli bireylerde TAC, TOS, MDA, OSI ve GSH seviyeleri gibi oksidatif stres belirteçleri PCa'lı bireylerde antioksidan durumunu saptamak kullanılabilmektedir [464, 465]. PTEN ve NKX3.1. genleri, prostat kanseri başlangıcında rol oynamaktadır. GSTP1 ilk negatif biyopsiden sonra yüksek PCa riski taşıyan hastaların taranması ve dokuda PCa tespiti için klinik olarak doğrulanmıştır [466]. Serum GSTP1 izleminin özgüllüğü PCa'lı bireylerin izleminde PSA'dan çok daha iyi sonuçlar verebilmektedir. Serum GSTP1 düzeyinin ölçülmesinin, PCa teşhisi için PSA taramasını tamamlayabileceği düşünülmektedir [467]. PSA'nın NKX3.1 ile kombinasyonu PCa ve PCa metastazının tespitinde daha yüksek bir hassasiyet gösterdiğinden bu parametreler tercih edilebilmektedir [468]. Bununla birlikte PTEN'in serum miR-214 ekspresyon ile birlikte PCa taraması için potansiyel yeni, invaziv olmayan bir biyobelirteç görevi görebileceği bildirilmiştir [469]. Ghanavati ve diğerleri (2021) ise 97'si PCa olan toplam 205 birey üzerinde yaptıkları vaka kontrol çalışmasında; toplam antioksidan kapasiteyi arttıran toplam polifenollerin tüketiminin PCa riskini önemli anlamlı düzeyde azaltabileceğini saptamıştır ($p<0,05$) [470]. Yapılan başka bir randomize kontrollü çalışma da likopen alımının lipit peroksidasyon ürünü malondialdehitte (MDA) önemli bir değişik sağlamadığı bildirlmiştir [471]. Metastatik, kastrasyona dirençli PCa'da serum GSTP1'in kastrasyona dirençli PCa'da genel sağ kalımla ilişkisinin incelendiği çalışmada dolaşımdaki epigenetik biyobelirteç olan GSTP1'in prognostik rolünü doğrulanmıştır [472]. Zuntar ve diğerleri (2021) ise glutatyon-S-transferazın GSTP1'de genom düzeyinde meydana gelen değişiklikleri yansıtmayacağını tespit etmiştir [473]. Katılımcı gruplar arasında oksidan parametreler serum TAS (mmol troloxEqv/L), TOS (μmol $H_2O_2$ Eq/L) ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada, malign prostat grubundaki bireylerin serum MDA konsantrasyonlarının (32,09±17,19 mg/dL benign prostat grubuna göre (26,44±17,73 mg/dL) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.9). Çalışmamızda serum GSTP1 (μg/L), NKX3.1 (ng/mL), ve PTEN (ng/mL) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Çalışmamızda öngörümüz dışında serum TAS, TOS ve OSİ değeri arasında istatistiksel önemli fark bulunmamıştır. Yaş ve cinsiyet TAS, TOS ve OSİ gibi oksidatif stres parametrelerini etkilemektedir. Serum GSTP1, PTEN ve NKX3.1 PCa'dan korunmada önem arz etmekle birlikte GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düzeyi ve PCa gelişim riski arasında ilişki olup olmadığının ve ilişki var ise yönünün ne olduğunun daha net ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte,

önümüzdeki yıllarda serum GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düzeyi PCa gelişim riskini belirlemede rutin bir biyokimyasal parametre olarak kullanılacaksa ölçüm maliyetlerinin geliştirilecek yöntemlerle düşürülmesi gerektiği düşünülmektedir.

### 5.6. Bireylerin Gen Ekspresyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

İnsan PCa hücreleri sıklıkla bozulmuş GSTP1, PTEN ve NKX3.1 ekspresyonu sergilemektedir. Bozulan ekspresyonun altta yatan mekanizmaları çok yönlü ve karmaşıktır. Gen ekspresyonu transkripsiyon ve translasyon olarak adLandırılan iki ana aşamanın toplamı ifadesi ile tanımLanmaktadır. Transkripsiyon DNA'da saklanan genetik bilgilerin bir RNA molekülü (mRNA, tRNA, rRNA) sentezi suretiyle kopyalanması veya yazılması olarak ifade edilmektedir. Translasyon ise transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan, bir protein molekülüne ait genetik bilgilerin okunması veya bir protein molekülü haline çevrilmesidir [210, 211]. Son yıllarda Yapılan bir çalışmalar, prostat kanseri hücrelerinde meydana gelen DNA metilasyonunu (hiper ve hipometilasyon), histon modifikasyonunu, kromatinlerin yeniden modellenmesi ve gen ekspresyonunu etkileyen mRNA'larda gelen meydana epigenetik değişikliklerin gen ekspresyonunu etkileyerek PCa oluşumuna etki etiğini ortaya koymuştur [212, 213]. Gen ekspresyonunun genetik kontrol mekanizmalarını anlamak, insan genomunun fonksiyonel unsurları hakkında bilgi sağlayacak ve insan hastalıklarının riskini değiştiren polimorfizmleri ortaya çıkaracaktır [214]. Gen ekspresyonu için analiz edilen hücrelerde RQ (relative quantity) (bağıl miktar) değeri >1 yoğunluğa sahip dokular pozitif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir. RQ değeri <1 yoğunluğa sahip dokular ise negatif gen ekspresyonuna sahip dokular kabul edilmektedir [215].

Prostat kanser hücrelerinde kanserojen savunma mekanizması (GSTP1) ve büyüme faktörü sinyal yollarını düzenleyen (NKX3.1 ve PTEN) anahtar moleküler değişiklikler PCa fen tipinin kritik belirleyicilerdir. Normal prostat dokusunda prostat hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması NKX3.1 ve PTEN tarafından düzenlemektedir [12]. Hücresel bir "bakıcı" olarak işlev gösteren GSTP1 ekspresyonunun veya aktivitesinin genetik (silme veya mutasyon) veya epigenetik değişiklikler yoluyla zayıflatılması hücresel detoksifikasyon kapasitesini azaltmaktadır [230]. Glutatyon S-transferaz P1 gen ekspresyonunun kaybı insan prostat karsinomlarında ve yüksek dereceli PIN lezyonlarının yaklaşık %70'inde gözlenmekte olup PCa'da en sık meydana gelen genetik bozukluktur [231]. Schagdarsurengin ve diğerlerinin (2017) gerçekleştirdiği çalışmada PCa'lı hücrelerde gen

ekspresyon değişikliklerini düşük, normal ve yüksek olarak sınıflamıştır [474]. Martignano ve diğerlerinin (2016) yürüttüğü çalışmada ise PCa'lı tümör örneklerinde GSTP1 için metillenmiş 51 vakanın tamamı (%100.0) ekspresyon göstermezken (ekspresyon yok), metillenmemiş 5 PCa dokusundan sadece 2'si (%40.0) GSTP1 gen ekspresyonu (ekspresyon var) göstermiştir [475]. Kumar ve diğerlerinin (2020) 76 birey üzerinde GSTP1'in mRNA ekspresyonunu değerlendirdiği çalışmada 51/76 (%67,10) bireyde azalan GSTP1 ekspresyonun tümör anjiyogenezide artış ile anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir($p<0,05$) [476]. Yapılan in vitro çalışmada ise LNCaP hücrelerinin 5-azasitidin ile tedavisi, GSTP1 üzerindeki aktive edici histon modifikasyonlarını eski haline getirdiği ve transkripsiyonu yeniden aktive ederek gen ekspresyonunu iyileştirdiği saptanmıştır [477]. Martignano ve diğerleri (2016) 56 birey üzerinde yaptığı çalışmada GSTP1 ekspresyonunun sağlıklı prostat dokusundan PIN'e ve PCa kadar ilerleyici kaybının meydana geldiğini, PCa'da erken karsinogenezin tespitinde önemli rolünün olduğunu bildirmiştir [478]. Sanchez ve diğerleri (2018) 83 PCa ve 103 BPH'li toplam 186 birey üzerinde yaptığı çalışmada GSTP1'in PCa'nın erken saptanmasına ve hasta takibinde ve gereksiz prostat biyopsilerinden bir dereceye kadar kaçınmada yardımcı olabileceğini tespit etmiştir [479].

PTEN hem PCa başlangıcında hem de gelişiminde rol almaktadır [239, 240]. PTEN geni ekspresyonunun epigenetik susturulması, yetersiz PTEN seviyeleri veya seviyelerinde azalma, proliferasyonun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olmakta bu da PCa hücrelerinin artışını indüklemektedir. Prostat kanserli bireylerde PTEN fonksiyon kaybı (susturulması) oldukça yaygın (% 50-80) olarak görülmektedir [241]. Abud ve diğerlerinin (2021) yaptığı çalışmada prostat dokusunda tümör baskılayıcı PTEN geninin ekspresyonunu düşük ve yüksek olarak sınıflamıştır [480]. Köksal ve diğerlerinin (2004) BPH:43, organa sınırlı prostat karsinomu:15 ve ilerlemiş prostat karsinom olan: 18 hastalarda prostat karsinomunun ilerlemesini değerlendirmek için gleason skorlaması ve serum PSA ile PTEN gen ekspresyonunu kombine ettikleri çalışmada; PTEN ekspresyonunun serum PSA ile kombine olarak tümör davranışını göstermede yararlı bağımsız belirteçler olduğu ve PTEN'in prostat karsinomasının ilerlemesini belirleme ve izlemde bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [481]. Jayaram ve diğerlerinin (2021) yürüttüğü çalışmada ise PTEN gen ekspresyon değişikliklerinin genel sağ kalım ile ilişkili olduğu ve bu gen ekspresyonunun izleminin prognoz ve tedavi yararının belirlenmesinde önemli olduğu saptanmıştır [482].

NKX3.1 prostat hücre farklılaşması ve prostat epitelinin oluşumunda görev almakta olup, NKX3.1'in yokluğunda kusurlu prostat gelişimi görülmektedir [251]. Prostat doku ekspresyonları erişkin bireylerde yüksek olmasına rağmen, PCa kanserinde ekspresyonu azalmaktadır [253]. NKX3.1 delesyonu PİN lezyonlarının %63'ünde prostat kanserlerinin ise %90'dan fazlasında görülmektedir. Ayrıca NKX3.1 delesyonu PTEN ve p27 kaybı ile birlikte PCa gelişim hızını arttırmaktadır [254]. Aslan ve diğerleri (2006) 85 PCa'lı birey üzerinde yürüttüğü çalışmada NKX3.1 ekspresyonunu PCa'lı hastalarında BPH ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığını fakat, PCa ilerlemesi ve evre ile ilişkili olmadığını ve prognostik faktör olarak kullanımının önerilmediğini bildirmiştir [483]. Lei ve diğerlerinin (2006) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada NKX3.1'in, p53'ü stabilize ederek, AKT aktivasyonunu inhibe ettiği ve PTEN kaybının neden olduğu PCa başlangıcını durdurduğu tespit edilmiştir [484]. Khalili ve diğerlerinin (2010) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ise bakteriyel prostatitte NKX3.1 ekspresyonunun kaybının inflamasyon ve neoplazi ile potansiyel ilişkili olduğu saptanmıştır [485].

Bu araştırmada malign prostat grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri GSTP1 (0,2±2,96), PTEN (0,8±0,59) ve NKX3.1 (1,3±1,48) saptanırken, benign prostat grubundakilerin GSTP1 (4,5±8,59), PTEN (1,2±1,12) ve NKX3.1 (37,3±26,03) tespit edilmiştir. Benign prostat grubunda bireylerin GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri malign prostat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<\leq0,001$) (Bkz. Çizelge 4.9). Çalışmamızda malign prostat grubunun gen ekspresyon sınıflamasına göre GSTP1 %97,6, PTEN %63,4 ve NKX3.1 %52,1'sinin, benign prostat grubun ise GSTP1 %57,1, PTEN %54,8 ve NKX3.1 %4,8,1'nin düşük gen ekspresyonuna sahip olduğu görülürken, malign prostat grubunun gen ekspresyon sınıflamasına göre GSTP1 %2,4, PTEN %36,6 ve NKX3.1 %48,8'nin, benign prostat grubun ise GSTP1 %42,9, PTEN %45,2 ve NKX3.1 %95,2'sinin yüksek gen ekspresyonuna sahip olduğu gözlenmiştir. Araştırmamızda yüksek GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri benign prostat grubunda malign prostat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<\leq0,001$) Bkz. Çizelge 4.10). Yaptığımız çalışma ile GSTP1 ve NKX3.1 ekspresyonunun PCa'nın epigenetik düzenlenmesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu doğrulamış bulunmaktayız. Prostat kanseri teşhisi için moleküler mekanizmanın geliştirilmesi ve etkinliğinin kanıtlanması ile birlikte uygulanabilir olması, PCa kanserinin teşhis ve tedavisi için önem arz etmektedir. Tümör baskılayıcı genlerin mRNA ekspresyonunun değerlendirilmesi, PCa'da beslenme ilişkili epigenetik yollakların

değerlendirilmesinde umut verici bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz veriler, prostat tümörlerinde PTEN ekspresyonunda eşzamanlı bir azalma ile birlikte önceki çalışmalardan elde edilen sonuçları doğrulamıştır. Fakat öngörümüz dışında PTEN gen ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamsız çıkması çalışmamızda metastatik PCa birey olmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

### 5.7. Bireylerin Stres, Sirkadiyen Ritim, Uyku Kalitesi ve Akdeniz Diyetine Uyum Durumlarının Değerlendirilmesi

Stres, oksidatif sisteme etkileri ile ya  doğrudan DNA mutasyonlarına ve PCa'ya yol açabilmekte yada aşırı stres sonucu sigara ve alkol alışkanlığına eğilim gibi sağlık davranışlarındaki değişiklikler yoluyla daha dolaylı olarak PCa kanseri oluşumuna etki edebilmektedir [29]. Walsh ve diğerlerinin (2017) bilişsel ve davranışsal stres yönetiminin erken evre 256 yetişkin orta yaşlı PCa olan erkeklerde psikososyal uyum ve bağışıklık durumuna etkisini 6 ay  süre ile incelendiği randomize kontrollü çalışmada; algılanan stres yönetiminin immün sistem geliştirici etkileri ile erken dönem PCa tedavisinde fayda sağlaya bileceği bildirilmiştir[342]. Yapılan başka bir çalışmada bilişsel ve davranışsal stres yönetiminin  erken evre PCa olan hastalarda yaşam kalitesini artırdığı  ve oksidan parametreleri (IL-10, IL-8 ve TNF-α) regüle ederek stres biyolojisini azalttığı bildirilmiştir [343].  Victorson ve diğerleri (2023) de yaptığı randomize kontrollü ve çift kör bir çalışmada; 8 haftalık farkındalık temelli stres azaltma eğitiminin bireylere stresörlerle daha iyi başa çıkma ve uyum sağlama kabiliyeti ile birlikte bireylerin PCa semptomlarında hafifleme sağladığını saptamıştır [486]. Yapılan başka bir çalışmada ise stres önleyici davranış terapilerinin PCa'lı bireylerde fonksiyonel sağlık sonuçlarını iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir [487]. Wu ve diğerlerinin (2016) ADT edilen metastatik olmayan 39 PCa'lı bireyde stres ve nörodavranışsal semptomları inceledikleri çalışmada, PCa'lı bireylerde artan stres ve nörodavranışsal belirtiler yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ve bu sorunları iyileştirmek için stratejiler geliştirilmesi gerektiğini tespit etmiştir [488].

Çalışmamızda malign prostat grubunun stres puanı 20,36±6,17 iken, benign prostat grubunun stres puanı 17,73±6,57 tespit edilmiştir ($p>0,05$). Yapılan bu çalışmada malign ve benign prostat grubunun stres durumları sınıflandırması karşılaştırıldığında, malign prostat grubunu oluşturan bireylerde hafif ve orta düzey stres oranı %92,7 iken benign prostat grubunda ise bu oran %76,2 tespit dilmiştir. Katılımcı bireylerin stres durumları ile PCa

varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.11). Yaptığımız çalışma ile literatürdeki sonuçlar benzerlik göstermektedir ve artan stres düzeyi doğrudan veya dolaylı olarak PCa kanseri oluşum riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

Sirkadiyen ritim yaklaşık bir gün süren ve suprakiazmatik çekirdeğin kontrolünde olan düzenleyici transkripsiyon - translasyon feedback döngüsünden meydana gelmiştir [344]. Metabolizma, besin tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin ögeleri feed back ile sirkadiyen saati etkilemektedir. Sirkadiyen ritimin bozulması metabolizmanın yanı sıra bağışıklık ve endokrin sistem gibi fizyolojik olayları düzenleyerek kanser gelişimine katkıda buluna bilmektedir [489]. Ayrıca uyku düzenine bağlı olarak bozulan sirkadiyen ritiminde apoptoz, hücre döngüsü genleri, tümör baskılayıcı genler ve transkripsiyon faktörlerini kodLayan genlerin ekspresyonuna etki ederek yetersiz DNA hasar yanıtı ve malign tümörlerin hızlanmış büyümesine etki ettiği saptanmıştır [32]. Bununla birlikte kanser metabolizması ve tedavisi kaynaklı olarak sirkadiyen genlerin genetik değişimlerindeki sirkadiyen bozulma ve endokrin ve immün ritimlerdeki fizyolojik değişikliklerle ilişkili olup kanser surumda sirkadiyen ritimdeki kısır döngüyü ortaya koymaktadır [489]. Sirkadyen gen varyantları ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi ve sirkadiyen gen mutasyonuna bağlı biyoyararlılığı azalan testosteronun prostat kanseri ilişkisini değiştirip değiştirmediğinin araştırıldığı çalışmada; NPAS2 sirkadiyen gen mutasyonları ile total prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır [345]. İspanya'da PCa popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında; gece vardiyasında çalışma, özellikle dönüşümLü gece vardiyaları için artmış PCa riski ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak gece vardiyalarında çalışmak, özellikle dönüşümLü gece vardiyaları PCa riskini artırabildiği, akşam kronotipine sahip kişilerde bu riskin daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır [346]. Gapstur ve diğerlerinin (2014) 305,057 yetişkin bireyi 28 yıl süre ile takip ettikleri ve kronotip ile ölümcül PCa riskini değerlendirdikleri çalışmada; bozulmuş sirkadiyen ritimin prostat kanseri mortalitesini arttırdığını tespit etmişlerdir [490]. Lamphar ve diğerleri (2022) de bozulan sirkadiyen ritimin eşlik ettiği bozulmuş melatonin salınımın PCa riskini arttırabileceğini bildirmiştir [491]. Yapılan başka bir çalışmada ise bozulan sirkadiyen ritimin günlük PSA ve testosteron ritiminin bozulmasına etki ederek PCa oluşumuna etki edebileceği tespit edilmiştir [492]. Mevcut çalışmada, malign prostat grubu oluşturan Grupların sirkadiyen ritim puan ortalamasının 52,48 ±8,64, benign prostat grubu bireylerin sirkadiyen ritim puan ortalamasının ise 57,70±5,54 olduğu görülmektedir ($p<0.05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Katılımcı

bireylerin sirkadiyen ritim durumları ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Yaptığımız sonuçları ile literatürdeki sonuçların benzerlik göstermesi bozulan sirkadiyen ritimin bağışıklık, endokrin ve metabolik sisteme etkileri ile birlikte genomik mekanizmalarında etkilemesi sonucu PCa neden olduğu tezini desteklemektedir.

Uyku kalitesinin düşük olmasına bağlı olarak gelişen zayıf metabolik adaptasyon ve iyileşme, kanser nüks ihtimalinin artması ve iş üretkenliğinin azalması sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir [493]. Uyku bozuklukları popülasyonda son derece yaygın olup, artan morbidite ile sonuçlanmaktadır. Uyku kalitesi erektil disfonksiyon dahil olmak üzere idrar ve cinsel sorunlarla ile birlikte PCa'ya özgü mortalite ve risk ile ilişkilendirilmiştir [337]. Yapılan fransız popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasıda uyku süresi ve uyku kalitesi PCa ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, uyku kalitesi azalmış ve akşamcıl kronotipine sahip erkeklerde artmış PCa riski ile ilişkilendirilmiştir [338]. Mitteldorf ve diğerlerinin (2002) Pittsburgh Sleep Quality Index (PUKİ) kullanarak prostat kanserli hastalarda (n = 973) uyku kalitesini incelediği çalışmada; toplam Grupların %75.90'ının uyku kalitesinin düşük oluğu ve uyku problemleri yaşadığı tespit edilmiştir [494]. Yapılan araştırmada prostat kanseri hastaların %25-40'nın uyku kalitesinin düşük olduğu bildirilmiştir [495]. Barsasella ve diğerlerinin (2021) prostat kanserli hastalarda (n = 20) uyku kalitesini subjektif ve objektif ölçümler yönünden incelediği çalışmada; hem objektif hem de sübjektif ölçümlerin uyku kalitesinin ayrıntılarını doğrulamak ve belirlemek için önemli olduğu ve PCa'lı hastalar için hem objektif hem de sübjektif ölçümler ile belirlenmiş PUKİ uyku kalitesinin hastalıkla anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır [496]. Sparasci ve diğerleri (2022) uyku bozukluklarının gelişimi veya uyku kalitesindeki değişikliklerin PCa ile ilişkisini incelediği sistematik derlemede uyku bozukluklarının PCa'ya etkisi olmak birlikte PCa tedavilerinin de hastaların uyku bozuklukları geliştirme riskini artırdığını bildirmiştir [497].

Bu çalışmada PUKİ ölçeği sınıflamasına göre benign prostat grubu bireylerin uyku kalitesi (%81,0), malign prostat bireylerden (%39,0) daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<\leq0,001$). Mevcut sonuçlar doğrultusunda, malin prostat grubu bireylerin PUKİ skorları ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.13). Mevcut veriler, uyku kalitesinin prostat kanseri riskine olan etkisini ve hastalık ilişkisini doğrulamaktadır. Ancak literatürdeki çelişkili çalışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda uyku kalitesinin

prostat kanseri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Akdeniz diyeti insan ve doğal kaynakları optimize eden, biyoçeşitliliğe ve ekosisteme saygılı ve koruyucu, kültürel olarak kabul gören, erişilebilir, ekonomik olarak uygun ve karşılanabilir, beslenme açısından yeterli, güvenilir, sağlıklı ve sürdürülebilir diyet modelidir [353]. Akdeniz diyetinin çeşitli biyoaktif bileşenleri epigenetik mekanizmalar, serbest radikallerin oluşumunu modülasyonu, bağırsak mikrobiyotasının korunması ve inflamatuvar dengenin restorasyonunu ile PCa karşı nutrasötik etki göstermektedir [355]. Trichopoulou ve ark. [357] Yapılan bir çalışmada gelişmişlik düzeyi yüksek batı ülkelerinin popülasyonlarının geleneksel sağlıklı AD'ye uyumun artması durumunda, PCa insidansının % 10'unun önlenebileceğini saptanmıştır. Erdrich ve ark. [358] Prostat kanseri teşhisi konmuş 20 erkeğin AD'ye uyumunun ölçüldüğü pilot çalışmada AD uyum ile PSA düzeyi ve Gleason skorunda, DNA hasarında ve reaktif oksijen türlerdeki azalmaya bağlı olarak PCa şiddetinde azalma ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir. Akdeniz diyet uyum skorunun (ADUS) metastatik olmayan PCa tanısı sonrası daha düşük genel mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [356]. Yapılan bir çalışmada yüksek ADUS'un prostat kanser mortalitesi riski ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir [364]. Gegg ve diğerlerinin (2021) lokalize prostat kanserinde Akdeniz diyetine uyumun ve gleason skoru ile ilişkisini (n = 410) incelediği kohort çalışmasında; Akdeniz diyetine daha yüksek uyumu tüm erkekler arasında daha düşük gleason skoru artış riski ile ilişkilendirilmiştir [498]. Urquiza-Salvat ve diğerlerinin (2019) Akdeniz diyetine uyumun prostat kanser riski ile ilişkisini (vaka n = 254 ve kontrol n = 302) değerlendirildiği çalışmada ise; yüksek miktarda meyve, sebze ve Akdeniz usulü pişmiş domates sosu tüketimi, daha az PCa agresifliği ile ilişkili bulunurken, vaka ve kontrol grubu arasında Akdeniz diyet modeli uyum skorunda hiçbir fark tespit edilememiştir [499].

Bu çalışmada malign prostat bireylerin %14,6'sı; benign prostat grubu bireylerin ise %16,7'si Ilımlı ve yüksek Akdeniz diyet uyumuna sahipken, Akdeniz diyet uyumu ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.13). Mevcut sonuçlar doğrultusunda, Akdeniz diyet uyumun PCa'nın önlenmesindeki rolünü belirlemek ve prostat sağlığı üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5.8. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

Beslenme, prostat kanseri gibi kronik hastalıklar için modifiye edilebilen risk faktörleri arasında yer almaktadır [269, 286, 500]. Yapılan farklı araştırmalarda PCa ile diyetle günlük alınan karbonhidrat, posa, hayvansal-bitkisel kaynaklı protein, yüksek sıcalıkta ısıl işlem görmüş et ve et ürünleri tüketimi ile alınan kimyasal kirleticiler (PAH (PhIP), HA, yüksek nitrat ve nitrit içeriği), artmış kolin alımı, DYA, TDYA, ÇDYA, bazı vitaminler, mineraller vb., arasındaki çeşitli ilişkilere değinilmektedir [18, 264-269, 276, 500].

Diyet enerji yoğunluğunun yüksek olması ve artan enerji alımı ile birlikte meydana gelen hiperlipideemi, hiperglisemi ve obezite ile sekresyonu artan inflamatuvar biyobelirteçlerin PCa gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Yapılan vaka-kontrol çalışmasında artan enerji alımının, artmış PCa riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [281]. Yapılan başka bir çalışmada artan diyet enerji alımı ile PCa oluşumu arasında pozitif anlamlı ilişki tespit edilmiştir [501]. Ülkemizde yapılan TBSA-2017 çalışması verilerine göre Türkiye genelinde 65 ve üzeri yaş grubu bireylerde ise 1729,6±631,83 kkal olarak saptanmıştır [425]. Türkiye Beslenme Rehberi 2022 önerilerinde ise 60-79 yaş erkek bireylerin günlük enerji gereksinmesi 1867-1848 kkal/gün olarak bildirilmiştir [502]. Bu çalışmada katılımcı bireylerin diyetle günlük enerji alımları malign prostat grubunda ortalama 2057,0±236,0 kkal, benign prostat grubunda ise 2102,0±247,2 kkal'dir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Çalışmamızda diyetle günlük ortalama enerji alımlarının her iki grupta da TÜBER-2022'deki 60 ve üzeri yaş grubu ortalama enerji alım önerilerinin üzerindedir. Çalışmaya katılan bireylerin enerji alımlarının optimum düzeyde sağlanması BOH'ların önlenmesinde önem arz etmektedir.

Optiumum beslenme için diyetteki karbonhidratların hem kalitesi hem de miktarı oldukça önem arz etmektedir. Yapılan prospektif çalışmada yüksek oranda basit şekeralımının, artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [283]. Yapılan bir meta-analizde ise karbonhidrat alımı ile prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ve bu ilişkinin doğrulanmasına yönelik daha fazla çalışma ve meta-analize ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır [284]. Mevcut çalışmada malign prostat grubundaki bireylerde diyetle günlük alınan enerjinin %43,2'si, benign prostat grubunda ise %44,8'i karbonhidratlardan gelmektedir (Bkz. Çizelge 4.14). Ayrıca bireylerin tüketmiş oldukları düşük karbonhidratlı diyetin sonucu olarak toplam yağ alımları (g) artmış olduğundan diyetin makro besin ögesi

örüntüsünün bozulduğu sonucuna varılabilir. Hayvansal kaynaklı yağ ve protein içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük bir diyet modellerinin daha fazla prostat kanser ilişkili ölümlere neden olabileceği belirtilmektedir [97].

Posa içeriği yüksek diyetler, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser hastalıkları gibi çeşitli metabolik bozuklukların gelişme riskini azaltmaları nedeniyle yıllar içerisinde ilgi gören önemli diyet yaklaşımları olmuşlardır [503]. Tabung ve diğerlerinin (2012) diyet posa alımının ve PCa agresifliği ile ilişkisini incelediği çalışmada; toplam diyet posa alımının agesif prostat kanseri ile ters bir ilişkili olduğu bildirilmiştir [321]. Fu ve diğerlerinin (2021) PCa riski ile insülinemik ve inflamatuvar beslenme modellerinin ilişkisini inceledikleri (n = 41,209) çalışmada; düşük diyet posası alımı yüksek PCa şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca posa içeriği düşük, yetersiz ve dengesiz diyet modelleri özellikle erken başlangıçlı olmak üzere agesif PCa riski ile ilişkilendirilmiştir [504]. Diyet posası gerek direkt olarak, gerekse bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek KZYA sentezi ile birlikte prostat kanseri gelişimi ve tedavisinde olarak önemli bir rol oynamaktadır [324]. Posa için önerilen günlük alım miktarı (RDA: The recommended daily allowances) 19-50 yaş arası erkeklerde 38 g/gün, 50 yaş üzeri erkeklerde ise 30 g/gün'dür [505]. Yetişkin bireylerin posa alımarı DSÖ/FAO ve EFSA tarafından günlük ortalama 25 g olarak önerilmektedir [506, 507]. Ülkemizde yapılan TBSA-2017 çalışmasında 19 ve üzeri yaş grubu erkek bireylerin günlük toplam posa alımı 24,4±10,89 gam olarak tespit edilmiştir [425]. Yaptığımız mevcut çalışmada malign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük aldıkları toplam posa (g) miktarlarının benign prosta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Katılımcı bireylerin diyetle günlük aldıkları toplam posa miktarı malign prostat grubunda: 25,3±6,56 g/gün, benign prostat grubunda ise 28,2±6,60 g/gün olarak saptanmıştır. Katılımcı bireylerin günlük toplam posa alımlarının önerilen miktar düzeyinde olduğu görülürken, malign prostat grubundaki bireylerin toplam ortalama posa alımları benign prostat grubundan düşüktür. Yaptığımız çalışma ve mevcut literatürden elde edilen veriler doğrultusunda, çalışmamızda belirtilen olası mekanizmalar aracılığı ile posa içeriği düşük, inflamatuvar ve hiperinsülinemik diyet modellerinden kaçınmanın, özellikle genç erkekler arasında klinik olarak PCa'nın önlenmesi için faydalı olabileceği sonucuna varılabilir.

Amerikan Kalp Birliği (AHA) günlük protein alımını total enerjin %10-35'i düzeyinde olmasını önermektedir. Bu aralık dikkate alındığında günlük protein alımı yetişkin erkek

bireyler için yaklaşık olarak 56 gam düzeyindedir [508]. Hayvansal ve bitkisel protein kaynaklarının sağlık üzerinde farklı etkilerinin olduğu bilinmektedir [509]. Tate ve diğerleri (2011) diyetle yüksek (>5 porsiyon/hafta) hayvansal kaynaklı protein alımının PCa insidansını 25 kat arttırdığını saptamışlardır [20]. Al-Zahrani ve diğerlerinin (2022) yetişkinlerde diyet protein alımı ve prostat kanseri riskini araştırdığı (n = 388,062) meta analizde hayvansal protein alımı ile PCa arasında anlamlı pozitif ilişki tespit etmiştir ($p<0,05$) [287]. Ülkemizde yakın zamanda güncellenen TÜBER'de ise bu yaş grubu bireyler için önerilen protein alım miktarı 1,04 (g/kg/gün) olarak bildirilmiştir [502]. Bu çalışmada enerjinin proteinden gelen oranı, toplam protein alımı ve diyetle günlük alınan proteinin kg başına oranı (g/kg) malign ve benign prostat grubu bireylerde sırasıyla %14,9g, 75,6g, 0,9 g/kg ve %14,2, 73,6, 0,9 g/kg'dır. Katılımcı gruplar arasında bu protein alımı yönünde istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Bununla birlikte malign grupta hayvansal protein tüketimi (36,8 g) anlamlı olarak yüksek iken, benign grupta bitkisel kaynaklı protein tüketimi (42,5 g) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14).

Bireylerin gereksinim üzerinde hayvansal ve düşük bitkisel kaynaklı protein alımlarının PCa gelişim riskini arttırabileceği sonucu bu çalışma ile doğrulanmaktadır. PCa gelişim riskinin azaltılması ve kas kütlesi kaybının önlenmesinde için gereksinme düzeyinde protein alınması için gereksinme düzeyinde protein alınması önemlidir. Ancak, hayvansal proteinden zengin besinlerin genellikle doymuş yağ ve kolesterol içerikleri de yüksek olduğundan, etlerin az yağlı olanları tercih edilmeli, balık, tavuk ve kırmızı etler dönüşümLü olarak tüketilmeli, bitkisel kaynaklı proteinlere daha fazla yer verilmeli ve dengeli tahıl karışımların tercih edilmesi önerilmektedir.

Diyetle alınan yağ asidi çeşitlerinin prostat kanseri üzerindeki etkileri fonksiyonel olarak farklılık göstermektedir [510]. Labbé ve diğerlerinin (2019) yüksek yağlı diyetin PCa ilerleme hızlana etkisini incelediği çalışmada; doymuş yağ alımı ile PCa'da artmış metastatik tümör oluşumunun ilişkili olduğu bildirilmiştir [291]. Amerikan Kalp Birliği doymuş yağ alım düzeyinin total enerjinin %5-6'sı ve diyet kaynaklı kolesterol alımının ise <300 mg/gün olmasını önermektedir [508]. Türkiye beslenme rehberi (TÜBER) (2022) de ise tüketilen yağdan gelecek enerjinin günlük diyette %20-35 arasında olması önerilmektedir. Doymuş yağ alımı en az düzeyde tutulmalıdır (enerjini <%10). Bozulmuş kan kolesterol düzeyi bazı kanser hastalıkları için risk oluşturmaktadır. Besinler ile günlük kolesterol alımının yetişkin

bireylerde 300 mg'ın altında tutulması önerilmektedir [502]. Scaglia ve diğerlerinin (2021) PCa oluşumu ve ilerlemesinde yağ asitlerinin etkisini araştırdığı çalışmada; PCa teşhisi sonrası TDYA ve ÇDYA tüketimi daha düşük ölümcül PCa ile ilişkilendirilirken, DYA ve TYA tüketimini daha yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [289]. Chavarro ve diğerlerinin (2021) trans yağ asitlerinin prostat kanseri riski üzerine etkisini incelediği prospektif bir (n = 14,916) çalışmada ise; toplam trans yağ asitleri agesif olmayan PCa tümörleri ile pozitif ilişki göstermiştir ($p<0,05$) [511]. Bu çalışmada malign ve benign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük toplam yağ alımları (g), DYA (%) oranı, TDYA (%) oranı, ÇDYA (%) oranı ve kolesterol miktarı (mg) açısından gruplar arasında önemli farklılık mevcut değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Katılımcı bireylerin diyetle günlük aldıkları toplam kolesterol miktarı malign prostat grubunda: 320,8±101,48 mg/gün, benign prostat grubunda ise 328,5±86,66 mg/gün olarak tespit edilmiştir. Bireylerin toplam yağ (%), DYA (%), TDYA (%) ve ÇDYA (%) oranları sırasıyla malign prostat grubunda %41,8, %15,0, %14,4, ve %8,6; benign prostat grubunda ise %40,5 %15,3, %14,3 ve %7,8 olarak saptanmıştır. Malign prostat ve benign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük kolesterol alım miktarlarının AHA önerilerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu nedenle katılımcı bireylerin de diyetlerinde toplam yağ, sağlıklı yağ asidi örüntüsün planlanması ve bireylerin beslenme tercihlerinin bu yönde değiştirilmesini sağlayacak beslenme eğitiminin verilmesi önemlidir.

Yüksek miktarda omega-6 yağ asitleri prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken, omega-3 yağ asitlerinin PCa büyümesini engellediği gösterilmiştir. Apte ve diğerlerinin (2013) omega-6 ve 3 yağ asitlerinin PCa ilerlemesini etkisini incelediği hücre kültürü çalışmasında; düşük omega-6/omega-3 (ω-6/ω-3)ÇDYA oranının, Akt/mTOR/NFκB ekseni gibi prostat kanseri ilerlemesinde yer alan yolları baskılayarak hücrelerin kastrasyon gelişimini geciktirebildiği ve siklin D1 ekspresyonunu baskılaması ile proapoptotik etki gösterdiği tespit edilmiştir [512]. Spencer ve diğerlerinin (2009) omega-3 yağ asitlerinin PCa tümör anjiyogenezi ve terapötik potansiyelleri üzerindeki etkisini incelediği araştırmada; toplam diyetsel yağ ve doymuş yağ alımının hücre döngüsü ve anjiyogenez üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığı, omega-3 yağ asidi alımının malign hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir [293]. Yapılan başka bir deneysel çalışmada ise artmış diyetle EPA+DHA yağ asitleri alımının azalan prostat kanseri riski ilişkili olduğu ve bunun in vitro deneylerden elde edilen kanıtları desteklediği gösterilmiştir [294]. Ülkemizde yapılan TBSA-2017 verilerine göre 19 yaş ve üzeri erkek bireylerde diyetle omega-3 alım

ortalaması 1,6±1,44 g/gün düzeyinde iken, 65 yaş ve üzeri erkek bireylerde bu düzey 1,3±1,02 g/gün olarak bildirilmiştir [425]. Yaptığımız çalışmada, malign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük omega-3 yağ asitleri alımlarının (1,8±1,01 g/gün) benign prostat grubuna (1,68±0,63 g/gün) ile benzer olduğu saptanmıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.14). Malign ve benign prostat grubu Grupların ortalama omega-3 yağ asitleri (g) alım miktarları TBSA-2017 verileri (65 ve üzeri yaş grubu erkeklerde 1.3±1.02 g/gün) ile benzer olduğu görülmektedir

Diyetteki ÇDYA'lar yaşam tarzının kanser riskini etkileyebilecek, değiştirilebilir bileşeni olarak öne sürülmüştür. ÇDYA uzun zincirli omega-3 (eikosapentaenoik asit ve dokosapentaenoik asit), alfa-linolenik asit (ALA, daha kısa zincirli bir omega-3) ve omega-6 yağları (linoleik asit (LA) den oluşmaktadır. ÇDYA'lar metabolik yolları, inflamatuvar yanıtları, oksidatif stresi ve hücre sinyal yollarını düzenleme özellikleri ile kanserlere karşı koruyucu etkiler sunabilmektedir. Bu mekanizmalar omega-3'ün koruyucu olabileceğini ve omega-6 ve toplam ÇDYA'ların kanser riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Hanson ve diğerlerinin (2020) omega-3, omega-6 ve toplam diyet ÇDYA'larının prostat kanseri riskine etkisinin araştırıldığı randomize çalışmaların, sistematik derlemesi ve meta-analizi çalışmasında; artan ω-3/ω-6oranını prostat kanseri risikini arttırabileceğini bildirmimiştir [513]. Hücresel konsantrasyon oranı 1:1,5 olan ω-/3ω-6'nın en uygun homeostatik denge için 1:2 olması tavsiye edilmektedir. Yapılan bir çalışmada sağlık yararlarının optiumum olması için önerilen diyet ω-3/ω-6 yağ asitlerinin oranının 1:1,1-2,1 arasında olması tavsiye edilmektedir [514]. Geçmişten günümüze günlük diyet omega-6 ÇDYA alımında artışı ile brlikte omega-3 ÇDYA alımında azalma meydana gelmiştir. Bu süre zarfına diyet omega-ω-3/ω-6 oranı 1/1'den 20/1 düzeyine çıkmıştır [515]. Chua ve diğerlerinin (2012) yaptığı meta analiz çalışmasında ise; ω-3 ve ω-6 alımının, prostat kanseri riskini önemli ölçüde etkilediği, bununla birlikte yüksek ALA alımı prostat kanseri riskini azaltabilirken, LA alımının önemli bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir [516]. Bu çalışmada, ω-3/ω-6 oranı malign prostat grubunda 1/11,7; benign prostat grubunda ise 1/10,4olarak bulunmuştur. Malign prostat grubundaki bireylerin ω-3/ω-6 oranının daha yüksek olduğu fakat, bu farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.14). Bu çalışmada, malign ve benign prostat grubunda bu oranın 1/10'nun üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu oran batı tarzı beslenme ile uymumlu bir bulgudur. Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşamın sürdürülmesine yönelik tüm toplum için ω-3/ω-6 oranının DSÖ önerisi olan 1/5 – 1/10 arasında tutulmasına çalışılması gerekmektedir.

A vitamin alımı ile PCa oluşumu veya önlenmesi arasındaki ilişki çelişkilidir. A vitaminin yeterli, dengeli ve optimum alımı PCa oluşumu riskini azaltırken, gereksinmenin üzerinde kontrolsüz supleman alımı hücre büyümesine ve farklılaşmasına etki ederek PCa riskini arttıra bilmektedir. Mondul ve diğerlerinin (2011) yaptığı kohort çalışmada; diyet retinolünün kontolsüz alımına bağlı yüksek serum retinol konsantrasyonları erkek bireylerde PCa gelişmesi ve agesif PCa görülme olasılığı ile yüksek ilişkili bulunmuştur [296]. Yüksek homosistein düzeyleri DNA metabolizmasındaki rolü ile PCa kanseri için bir risk faktörüdür. Homosistein metabolizmasında $B_1$, $B_2$, $B_6$ ve $B_{12}$ vitaminleri ile folat önemli roller almaktadır [517]. Bu vitaminlerin diyetle yeterli ve dengeli düzeylerde alımı hiperhomosisteinemi riski ile ters ilişkili iken, dengesiz alımları artan PCa riski ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [517]. Bunula birlikte B grubu, E ve C vitaminlerinin antioksidan özellikleri ile PCa üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir [297, 300, 301, 307]. $B_1$ vitamini homosistein düzeyini düşürücü, antioksidan ve immün regülatör özellikleri ile prostat kanserine karşı koruyucu roller almaktadır [518]. Bir çalışmada yeterli ve dengeli tiamin alımının PCa riskini azalttığı bildirilmiştir [519]. Bu çalışmada malign ve benign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük $B_1$, $B_2$, $B_6$, A, E ve C vitaminleri alımları (mg) arasında önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Vitaminler insan vücudu için elzem besin ögeleri olup hem yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesinde hem de makro besin ögelerine gerekli işlevlerinde yardımcı olarak rol almaktadır. Bu amaçla her gün en az 400 g (en az 5 porsiyon) taze sebze ve meyve tüketilmesi, beş porsiyonun üç porsiyonu sebze ve iki porsiyonu meyve olmasına özen gösterilmelidir.

$B_{12}$ vitamini homosistein ve DNA metabolizmasındaki rolü ile birlikte NK hücreleri ve CD8+ T hücreleri dahil olmak üzere immün sistemin regülasyonu ile PCa oluşumu ve gelişimine etki etmektedir [520]. Collin ve diğerlerinin (2010) yaptığı meta analiz çalışmasında; $B_{12}$ vitamini alımı PCa riski ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$) [521]. Epidemiyolojik verilerin meta-analizi takviyeler de dahil olmak üzere besinlerde daha yüksek folat ve vitamin $B_{12}$ düzeylerinin artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. De Vogel ve diğerleri (2013) diyetle alınan folatın orta derecede artan prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini, fakat $B_{12}$ vitamini alımı ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını gözlemlemiştir [299]. Vidal ve diğerlerinin (2012) $B_{12}$ vitamini alımı ile PCa riski arasındaki ilişkiyi incelediği (n = 272 kontrol ve 144 PCa) araştırmada; $B_{12}$ alımı ile PCa riski arasında ilişki olduğuna dair kanıt bulunmadığını bildirmiştir [522].

Price ve diğerlerinin (2016) yürüttüğü (n = 7959 kontrol ve 6735 PCa) kohort çalışmada $B_{12}$ vitamini konsantrasyonları, PCa riskinde küçük bir artışla ilişkilendirilmiş, fakat yeterli düzeyde kanıt bulunamamıştır [523]. Essen ve diğerlerinin (2019) yürüttüğü (n = 8783 PCa) kohort çalışmasında ise; $B_{12}$ vitamini alımın PCa riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [524]. Türkiye beslenme rehberi (2022) de $B_{12}$ vitaminin günlük diyet ile günlük alımı 4 mcg önerilmektedir [502]. Bu çalışmada malign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük $B_{12}$ alım miktarlarının benign prostat grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Hem malign prostat hem de benign prostat grubunda gereksinme ya da gereksinme üzerinde $B_{12}$ vitamini alımının olduğu görülmektedir. Bu veriler ışığında, diyetle $B_{12}$ vitaminin alımının optimum düzeyde alınması tavsiye edilmelidir.

Yüksek doz (>2000 mg/gün) kalsiyum alımı hem 1,25 dihidroksi vitaminin koruyucu etkileri azaltması hem de yüksek fosfor alımı ile birlikte artmış PCa risk ile ilişkilendirilmiştir. Wilson ve diğerlerinin (2015) kalsiyum ve fosfor alımı ve prostat kanseri riski asarındaki ilişkiyi incelediği 24 yıllık bir takip çalışmasında; gerekesime üzerinde kalsiyum alım ilerleyen süre zarfında (12-16 yıl) yüksek fosfor alımı ise (0-8 yıl) ileri evre ve yüksek dereceli PCa riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [331]. Xiaoqing ve diğerlerinin (2021) diyet mineral alımının kanser ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkisini incelediği çalışmada; potasyum, kalsiyum ve magnezyumun gereksinme düzeyinde optiumum olarak alımının kanser riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmak için elzem olduğu ve öğün zamanı yönünden en uygun alım zamanının akşam öğünü olduğu gösterilmiştir [525]. Ghoshal ve diğerlerinin (2018) teşhis öncesi serum sodyum ve potasyum seviyelerinin PCa sağkalım ile ilişkisini araştırdığı çalışmada; serum sodyum seviyeleri, PCa'ya özgü sağkalım ile ilişkili bulunmazken, tanı öncesi yüksek serum potasyumu (> 5 mEq/L) ile sağ kalım arasında [HR: 1,26 (%95 CI: 1,01–1,59)] zayıf bir pozitif ilişki bulunmuştur [526]. Diyet magnezyum alımının gereksinme düzeyinin altında alımı, serum magnezyum eksikliği ile birlikte azalmış immün-inflamatuvar yanıt, artan hücre proliferasyonu ve DNA hasarına yol açan oksidatif stresi indüklenmektedir. Ayrıca kalsiyumun fizyolojik etkilerini artırması ile birlikte PCa gelişme riskinin artırmasına etki edebilmektedir [527]. Fowke ve diğerlerinin (2019) üç günlük besin tüketim kayıtlarından elde etmiş oldukları magnezyum alımları ile PCa riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, diyet magnezyum alımı veya serum magnezyum seviyeleri, PCa veya agesif PCa riski ile ilişkili bulunmamıştır [528]. Vücuttaki en yaygın metal olan demirin gereksinme altında veya üzerinde alımı birçok fizyopatolojik yolağa etki edebilmektedir. Yüksek düzeyde diyet demir alımı sonucu artan oksidatif stres

ROS birikimine ve oksidatif hasara neden olabilmektedir [529]. Choi ve diğerlerinin (2008) diyet demir alımının oksidatif stres ile ilişkisi ve PCa riski üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, yüksek diyet demir alımının endojen antioksidan kapasitelerine etkisi ile agesif PCa riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [530]. Diyet çinko alımı yeterli olan bireylerde aşırı ek çinko suplemantasyonu prostat hücrelerine zarar verebilmektedir [313]. Epstein ve diğerlerinin (2011) isveçli bir kohortta diyet çinko alımı ve prostat kanseri sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, diyetle yeterli çinko alımı (15.6-20.1 mg/gün) olan erkeklerde diyetle daha az çinko alımı (9-12.8 mg/gün) olan erkeklere kıyasla prostat kanserine özgü ölüm riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır [314]. Mevcut çalışmamızda malign ve benign prostat grubundaki bireylerin diyetle günlük kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor, demir, çinko, bakır (mg) ve selenyum (mcg) alımları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar katılımcı bireylerin vitamin alımlarının gereksinme düzeyinde olduğunu göstermektedir. Sebze ve meyveler vitamin ve mineral yönünde zengin bileşikleri ihtiva etmektedir. Bu doğrultuda sürdürülebilir Akdeniz diyetinin önemli bir parçası olan sebze ve meyvelerin her gün en az 400 g (en az 5 porsiyon) yeterli ve dengeli olarak taze tüketilmesi, beş porsiyonun üç porsiyonu sebze ve iki porsiyonu meyve olması, üç porsiyon sebzenin de bir porsiyonunun yeşil yapraklı sebze olmasına ve çiğ tüketilmesine dikkat edilmesi, taze sebze ve meyve tüketiminde mevsiminde yetişen ürünler tercih edilmesi ve özellikle farklı renklerde sebze ve meyve tüketimi günlük diyetin çeşitlendirilebilmesi açısından önemli olduğu PCa'lı bireylere vurgulanmalıdır.

Özellikle sanayileşmiş ülkelerde PCa insidans oranlarındaki istikrarlı artış, PCa'nın diyet gibi değişen yaşam tarzı faktörlerinden etkilenebileceğini de düşünülmüştür. Yüksek DEY , toplam ve doymuş yağ, hayvansal protein ve rafine şekerler ile birlikte düşük diyet posası ile karakterize batı tarzı diyet bu ilişkiyi açıklamaktadır [531]. Rafine edilmiş tahılların aksine tam tahıllar diyet posası, dirençli nişasta ve oligosakkaritler gibi zengin bir fermente edilebilir karbonhidrat kaynağıdır. Çözünmeyen posa ve sindirilmemiş kompleks karbonhidratların mikrobiyota tarafından kolonda fermantasyonu bütirat, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin olşumunu sağlamaktadır [324]. Butiratın ayrıca, PCa hücreleri de dahil olmak üzere birçok kanser hücre hattında hücre farklılaşmasını başlatan ve apoptozu teşvik eden güçlü bir büyüme inhibitörü olarak rol almaktadır [532]. Nimptschin (2011) tam tahıl ve diyet posa alımı ile PCa riskini araştırdığı çalışmada; tam tahılların bağırsak mikroflorasında KZYA üretimi ile PCa riskini azaltabileceği bildirilmiştir

[531]. Landberg ve diğerlerinin (2010) diyetle tam tahıl alımının PCa'lı erkeklerde PSA düzeyine etkisini incelediği müdahale çalışmasında; müdahale sonrası artan tam tahıl tüketimi ile birlikte PSA düzeyinde %14'lük anlamlı bir azalma tespit etmiştir ($p< 0,05$) [533]. Yapılan bir çalışmada ise diyet tam tahıl ve toplam posa alımının agesif prostat kanseri ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur [321]. Gaesser ve diğerlerinin (2020) tam ve rafine tahılların tüketiminin PCa ilişkisini inceleyen gözlemsel çalışmaları topladığı sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında; tam tahıl tüketiminin PCa riskinde %10'luk bir azalma sağlayacağı, ancak rafine tahıl tüketiminin ise PCa oluşumu ve riski ile anlamlı ilişki göstermediği bildirilmiştir [534]. Bununla birlikte, Egeberg ve diğerleri (2011) tam tahıl alımı ve prostat kanseri riski ile ilişkisini araştırıldığı Danimarka diyet, kanser ve sağlık kohort çalışmasında; toplam posa veya tam alımının Danimarkalı orta yaşlı erkeklerde PCa riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir [535]. Bu çalışmada malign prostat grubun tam ve rafine tahıllar ve ekmek tüketimi (sırasıyla 25,69±35,59 g ve 255,20±103,61 g/gün) iken, benign prostat grubu bireylerin (sırasıyla 50,58±53,48 g ve 207,60±104,81g/gün) olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.15). Malign prostat grupta rafine tahılların tüketimi yüksek iken, benign prostat grubunda ise tam tahılların tüketimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.15). Katılımcı bireylerin tam ve rafine tahıllar ve ekmek tüketimi ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca ekmek ve kurubaklagil grubu besinleri tüketimleri açısından malign prostat grubundaki bireylerde hamur işleri (26,63±29,77 g/gün), pirinç (33,91±16,49 g/gün), pasta (2,01±4,53 g/gün) tüketiminin benign prostat grubu bireylerde fazla iken, benign prostat grubunda kestane (3,18±1,87 g/gün) ve bakla (9,54±11,27 g/gün) tüketimi malign prostat grubundan daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.20). Tam tahıllar gerek yapılarında bulunan ikincil metabolitlerin biyolojik aktivite göstermesi, gerekse mikrobiyota tarafından fermantasyon yoluyla PCa oluşum riskine etki etmesi bu besin gruplarını PCa'yı önlemede önemli öge haline getirmektedir.

Yumurta tüketiminin PCa riski veya teşhis sonrası sonuçlarla ilişkili olup olmadığını inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır. Xie ve diğerlerinin (2012) yumurta tüketimi ile PCa risk ilişkisini incelediği bir meta-analizde; yumurta tüketiminin PCa riski (genel veya prostat kanserine özgü mortalite) ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [534]. Richman ve diğerlerinin (2011) yürüttüğü çalışmada ise haftada ≥2,5 porsiyon yumurta tüketen erkeklerde, haftada <0,5 porsiyon yumurta tüketen erkeklere kıyasla 1,8 kat daha fazla ölümcül prostat kanseri gelişme riski olduğu saptanmıştır [536]. Yapışan başka bir çalışmada

PCa teşhisi konulduktan sonra haftada ≥5,5 porsiyon yumurta tüketen erkeklerde, haftada <0.5 porsiyon yumurta tüketen erkeklerle kıyasla PCa tekrarlama riski iki kat arttığı tespit edilmiştir [537]. Yüksek miktarda yumurta tüketimini kolin içeriği nedeniyle agesif prostat kanseri riskini artırabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, yüksek kolin alımına (~500 mg/gün) sahip erkeklerin, en düşük kolin alımına (~300 mg/gün) sahip erkeklere kıyasla %70 daha fazla ölümcül prostat kanseri riskine sahip olduğunu bulunmuştur [538]. İsveç'te yapılan bir araştırmada ise, yüksek kolin plazma seviyelerine sahip erkeklerin, düşük kolin seviyelerine sahip erkeklerle karşılaştırıldığında %46 daha fazla prostat kanseri riskine sahip olduğunu bildirilmiştir [539]. İşlenmiş et tüketimi, toplam ve ilerlemiş prostat kanseri riskinde artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca kırmızı et tüketimi ile toplam prostat kanseri riski arasında zayıf bir ilişki gözlemlenmekle birlikte, ilerlemiş prostat kanserinde böyle bir ilişki gözlemlenmemiştir [540]. Nouri-Majd ve diğerlerinin (2022) kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile PCa riski arasındaki ilişkiyi değerlendirildiği sistematik bir derleme ve meta-analizde; toplam et alımı ile PCa riski tüm sonuçlarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p< 0.001$) [540]. Bu çalışmada malign prostat grubu bireyleri yumurta tüketimi (53,49±34,64g/gün), benign prostat grubu bireylerde (38,13±29,93 g/gün) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.15). Bunula birlikte katılımcı bireylerin yumurta tüketimi ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Malign prostat grubundaki bireylerin yağlı dana eti ızgara (4,58±10,00 g/gün) ve haşlama tüketimi (9,86±14,44 g/gün), koyun eti ızgara (2,63±4,92 g/gün) ve haşlama (2,71±9,04 g/gün) tüketimi, derili tavuk ızgara (7,09±13,64 g/gün) tüketimi, yağda balık kızartma (5,52±21,14 g/gün) ve sucuk (6,39±10,46 g/gün) tüketimleri benign prostat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Mevcut veriler doğrultusunda haftada ≥2,5 porsiyon yumurta tüketimi içerdiği kolin ve hayvansal proteinler ile birlikte erkeklerde artan PCa ile ilişkilendirilmektedir. Türkiye ve Beslenme Rehberi 2022'de yumurtanın haftada 2-3 kez tercihen haşlanmış olarak veya sebze yemeklerinin içerisinde tüketebileceği ve prostat kanser risklerinin artışını önlemek için kırmızı et tüketiminin günde 50 g'ın altına düşürülmesi, işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin sınırlandırılması önerilmektedir [502]. Bu doğrultuda PCa riski taşıyan veya teşhisi konan erkek bireylerde yumurta ve et tüketiminin optimum düzeyde azaltılmasını ve sağlıklı pişirme yöntemleri kullanılarak tüketilmesi önerilmelidir.

Sert kabuklu meyveler da bulunan, doymamış yağ asitleri, posa, fenolik bileşikler, fitosteroller ve bazı mineraller (magnezyum ve selenyum vb.) ve vitaminler (beta-karoten

ve E vitaminleri vb.) gibi içeriklerin prostat kanserine karşı koruyucu etki göstere bileceği düşünülmektedir [541]. Yapılan bir çalışmalar sert kabuklu meyvelerın prostat kanserine karşı koruyucu etki gösterebileceğini doğrulamıştır [542, 543]. Mevcut çalışmamızda benign prostat grubu bireylerin yağlı tohum tüketimi (43,49±27,59 g/gün) malign prostat grubu (30,93±26,65 g/gün) bireylere göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.15). Çalışmaya katılan bireylerin yağlı tohum tüketimi ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Bununla birlikte badem, fındık, kaju, tuzlu fıstık ve kabak çekirdeği tüketimleri benign prostat grubunda malign prostat grubuna göre daha fazladır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Elde edilen mevcut veriler doğrultusunda yağlı tohum tüketimlerinin PCa üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Ancak, değişen içerikleri (tuz) nedeniyle farklı sert kabuklu meyvelerın PCa oluşumu ve önlenmesi üzerinde farklı etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır.

Akdeniz diyetinin temel besinlerinden meyve sebze ve kuru baklagillerin tüketiminin sağladığı vitamin, mineral, biyoaktif bileşikler ile PCa insidansı ve ölüm oranında azalma sağlayabileceği bildirmiştir [339, 340]. Perez-Cornago ve diğerlerinin (2017) 142,239 erkek katılımcının besin tüketim sıklığı kullanarak beslenme durumlarını değerlendirdikleri prospektif bir kohort çalışmada, yeşil yapraklı sebzelerin PCa'da tümör derecesine etki gösterebileceği ve yüksek meyve alımının prostat kanseri riskinde küçük bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır [544]. Yan ve diğerlerinin (2022) yaptığı meta-analiz çalışmasında ise meyve ve sebze tüketiminin PCa riskini sınırlı azaltabildiğini göstermiştir [545]. Faezeh ve diğerlerinin (2014) iranlı erkeklerde meyve ve sebze alımının prostat kanseriyle ilişkilini incelediği vaka kontrol çalışmasında toplam meyve ve sebze tüketimin PCa'dan koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Meyve grubundan elma ve nar PCa ile önemli ($p<0,05$) bir ters ilişki gösterirken, sebze grubunda domates ($p<0.001$) ve lahana ($p<0,05$) anlamlı bir ters ilişki göstermiştir [546]. Mevcut çalışmamızda yeşil yapraklı sebze ve meyve tüketimi benign prostat grubunda (sırasıyla 75,12±52,65 ve 264,10±135,58 g/gün) malign prostat grubu bireylerden (sırasıyla 47,69±44,98 ve 197,63±150,41 g/gün) anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.17). Katılımcı bireylerin yeşil yapraklı sebze meyve tüketimi ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca sebze grubu tüketimleri açısından pırasa, yeşil soğan, kabak, dere otu, semizotu, marul, trup, havuç ıspanak, enginar, patlıcan ve yer elması, sebze turşuları, kurutulmuş ve konserve sebze ve bakla tüketimi ve meyve tüketimleri açısından muz, nar, şeftali, Tunus ve Trabzon hurması ve kuru kaysı tüketimleri malign prostat grubunda benign

prostat grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Sebze ve meyveler, doğal olarak içerdikleri antioksidan ve fenolik bileşiklerin, antioksidatif ve antimikrobial etkilerine bağlı olarak prostat kanserinden koruyucu etki gösterebilmektedir. Sebze ve meyvelerin her gün en az 400 g (en az 5 porsiyon) yeterli ve dengeli olarak taze tüketilmesi, beş porsiyonun üç porsiyonu sebze ve iki porsiyonu meyve olması, üç porsiyon sebzenin de bir porsiyonunun yeşil yapraklı sebze olmasına ve çiğ tüketilmesine dikkat edilmesi, taze sebze ve meyve tüketiminde mevsiminde yetişen ürünler tercih edilmesi ve özellikle farklı renklerde sebze ve meyve tüketimi günlük diyetin çeşitlendirilmesi önemlidir. Sonuçlarımızı doğrulamak ve potansiyel biyolojik mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için daha ileri klinik ve temel araştırmalar sabırsızlıkla beklenmektedir.

Rafine tahıl ve eklenmiş şeker tüketimi artmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir. Miles ve diğerlerinin (2018) eklenmiş şekerler ve PCa insidans ilişkisini incelediği kohort çalışmada n=22,720 erkek birey 9 yıl süresince takip edilmiştir. Sonuç olarak; eklenmiş şeker içeren besin kaynaklarından sağlanan şeker tüketimi, PCa riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir [547]. Drake ve diğerleri (2012) tarafından Malmö diyet ve kanser kohortunda yapılan prospektif çalışmada; yüksek oranda basit şekeralımının artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir [283]. Makarem ve diğerlerinin (2018) yaptığı çalışmada ise; yüksek eklenmiş şeker içeren meyve suyu alımının prostat kanseri riskini %58 oranında arttırdı saptanmıştır [548]. Bu çalışmada şeker ve enerji veren içeceklerin tüketimi malign prostat grubunda (sırasıyla 43,57±24,53 ve 424,79±210,65 g/gün) benign prostat grubu bireylerden (sırasıyla 25,67±19,55 ve 249,60±179,43 g/gün) anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<\leq0,001$) (Çizelge 4.15). Katılımcı bireylerin yeşil yapraklı sebze meyve tüketimi ile PCa varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<\leq0,001$) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca benign prostat grubuna göre malign prostat grubundaki bireylerde bal/reçel, hazır meyve suyu, sütlü çikolata, hamburger ve kebapların tüketimi daha yüksektir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Rafine tahıllar öğütme işlemi posa, demir ve birçok B vitaminlerini azaltmaktadır. Malign prostat grubunda şeker ve enerji veren içeceklerin tüketiminin daha fazla olması, literatüre benzer Şekilde rafine ve eklenmiş şeker tüketiminin PCa açısından risk olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla PCa'lı bireylerde eklenmiş şeker ve rafine tahıl tüketimi azaltarak tam tahıl kaynaklarında optimum düzeyde yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması önemlidir.

Oksidatif stres koşulları çoklu fizyolojik etkileri ile birlikte hücresel işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Diyetin antioksidan potansiyelinin bir bütün göstergesi olarak DTAK diyet-hastalık ilişkisini değerlendirmek için yararlı bir araçtır [549]. Sağlıklı yetişkinlerde Yapılan bir çalışmalar DTAK'ın serum TAS'ın tahmininde iyi bir parametre olabileceğini bildirmiştir [550, 551]. Russnes ve diğerleri (2016) diyet total antioksidan kapasite ile PCa ilişkisini inceledikleri İsveç vaka(n=1499) kontrol (n=1112) çalışmasında diyet total antioksidan alımı ile prostat kanseri riskinin ilişkili olmadığını tespit etmiştir [363]. Vance ve diğerleri (2016) ise yüsek diyet total antioksidan kapasitesinin daha az agesif prostat kanseri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [552]. Ghanavati ve diğerleri (2021) ise 97 PCa ve 205 birey üzerinde yaptıkları vaka kontrol çalışmasında artmış diyet total antioksidan kapasitenin PCa riskini anlamlı düzeyde azaltabileceğini saptamıştır ($p<0,05$) [470]. Parohan ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada ise antioksidan kapasitesi yüksek diyet örüntüsü ile beslenmenin kansere karşı koruyucu etkileri olabileceği fakat net olmadığı bildirilmiştir [553]. Bu çalışmada malign prostat grubu bireylerin DTAK değeri 2,4±1,44 mmol/gün iken benign prostat grubu olanların 2,8±3,20 mmol/gün olduğu saptanmıştır. Benign prostat grubu bireylerin malign prostat grubu bireylere kıyasla DTAK değeri daha yüksek görünse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.17). Diyet ve supleman antioksidanların prostat kanseri riski üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Günlük diyette antioksidan bileşiklerin en önemli kaynağı bitkisel besinler olmakla birlikte, kuru baklagiller ve sert kabuklu meyvelerın yapısında bulunan bitkisel proteinler, fenolik asitler, tokoferol ve askorbik asit ve hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan ürik asit, hemoglobin, transferin, miyoglobin, laktoferrin, ferritin, melatonin, glutatyon ve metiyonin gibi moleküller de antioksidan özelliğe sahip bileşikler arasında yer almaktadır. Prostat kanserinin biyolojisi ve diyetteki antioksidanların prostat kanseri riskini nasıl etkilediği hakkında daha iyi bir anlayış sağlamak için daha fazla epidemiyolojik ve insan klinik araştırmasının yanı sıra hayvan çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda, gen-besin etkileşimLeri ve bunların hastalık patogenezindeki rolü çok dikkat çekmiştir. Farhangi'nin (2020) DTAK'ın 6-P21 rs2010963 gen polimorfizmleri ilişkisini incelediği çalışmada; yüksek diyet DTAK 6-P21 rs2010963 gen polimorfizmleri ile ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir [554]. Teimouri ve diğerleri (2019) artan serum DTAK düzeyinin antioksidan genler süperoksit dismutaz ve katalaz genlerinin ekspresyon düzeyi önemli ölçüde arttırdığını tespit etmiştir [555]. Gualtieri ve diğerlerinin (2023) DTAK zenginleştirilmiş diyetin (Akdeniz diyeti) (2 Hf müdahale) oksidatif stres ve

inflamasyon ilişkili gen ekspresyonu üzerine etkisini incelediği randomize kontrollü çalışmada; DTAK zenginleştirilmiş diyetin SOD1, PPARγ, VDR ve Makrofaj Migasyon İnhibitör Faktörü ( MIF ) gen ekspresyon düzeylerini arttırarak kronik bulaşıcı olmayan hastalık riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir [556]. Fang ve diğerleri(2017) yaptığı çalışmada ise artmış DTAK kapasitesinin TGF-β ve kaspaz 3'ün gen ekspresyon seviyelerine aracılık ederek bağışıklık fonksiyonu üzerinde farklı etkiler gösterdiğini saptamıştır [557]. Mevcut çalışmada malign ve benign prostat grubundaki bireylerin DTAK değeri incelendiğinde; GSTP1, PTEN ve NKX3.1 düşük gen ekspresyonuna sahip bireylerde DTAK değeri sırasıyla; (malign) 2,3±1,37 mmol/gün, 2,5±1,58 mmol/gün ve 2,3±1,37 mmol/gün ve (benign) sırasıyla; 2,6±1,26 mmol/gün, 2,7±2,04 mmol/gün ve 2,3±0,71 mmol/gün'dür. Yüksek gen ekspresyonuna sahip bireylerde ise DTAK değeri ise (malign) sırasıyla; 5,3±0,0 mmol/gün, 2,3±1,18 mmol/gün ve 2,5±1,52 mmol/gün ve (benign) sırasıyla; 2,9±4,24 mmol/gün, 2,8±4,08 mmol/gün ve 2,8±3,36 mmol/gün'dür. Benign prostat grubu bireylerin düşük gen ekspresyon düzeylerinin yüksek gen ekspresyon düzeylerine kıyaslandığında DTAK değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.17). Diyetin oksijen radikali absorbans kapasitesi (ORAC) skoru hastalık üzerindeki diyet etkilerini değerlendirmek için kullanılması, belirli bir besinden ziyade toplam besin alımının antioksidan aktivitesini gösterme avantajına sahiptir. DTAK ile birlikte ORAC'ın değerlendirilmesi gelecek çalışmalara daha çok özgünlük kazandıracaktır. Ayrıca bulgularımızı doğrulamak için geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çay ve kahve dünyada en çok tüketilen iki içecektir. In vitro ve hayvan çalışması, kahve ve çayda bulunan kateşinler ve diterpenler gibi polifenollerin anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar özelliklerinin prostat kanseri riskini azaltabileceğini göstermiştir [558]. Kahve, çay ve toplam prostat kanseri riski arasındaki ilişki, epidemiyolojik çalışmalarda geniş çapta araştırılmıştır, ancak bulgular tutarsızdır [559, 560]. Sen ve diğerleri (2019) tarafından yapılan geniş örneklemli kohort çalışmasında; toplam, kafeinli veya kafeinsiz kahve veya çay tüketimi ile toplam PCa veya evre, derece veya ölümle kanser riski arasında anlamlı ilişki görülmemiştir [561]. Chen ve diğerlerinin (2021) kahve tüketimi ve PCa riski arasındaki ilişkiyi araştırdığı (kohort n= 1,081,586 ve PCa n=57,732) sistematik derleme ve meta-analizde; daha fazla (≥ 4 kupa) kahve alımının daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir [562]. Crystal ve diğerlerinin (2021) PCa teşhis sonrası kahve ve çay tüketimi ile birlikte sigara kullanma öyküsüne göre PCa ilerleme riskini

incelediği (PCa n=1,557) çalışmada ise; lokalize prostat kanseri teşhisi konan sigara kullanmayan erkekler arasında, orta düzeyde kahve ve çay tüketimi kanserin ilerleme riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, teşhis sonrası kahve alımını (≥ 2 kupa) ile halen sigara kullananlarda artmış PCa progesyon riski ile ilişkilendirilmiştir [563]. Bu çalışmada benign prostat grubuna göre yeşil çay ve Türk kahvesi tüketimi (sırasıyla 99,12±234,46 ve 20,59±43,00 mL/gün) malign prostat grubundaki bireylerde (sırasıyla 26,75±71,98 ve 6,43±18,97 mL/gün) daha yüksektir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Yeşil çayda bulunan epigallokateşin gallat gibi kateşin türevi polifenollerin antioksidan özellikleri nedeniyle antineoplastik olduğu bildirilmektedir Mevcut literatür taraması ve çalışmalar ışığında kahve ve yeşil çay tüketimi, sigara öyküsü olmayan prostat kanserli erkekler arasında ölçülü olarak güvenli görünmektedir. Bu bulguları doğrulamak için prostat kanseri mortalite riskini inceleyebilen daha büyük örneklem boyutlarına sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Baharatlar ve özellikle kurkumin (KU) çok yıllık bitki *Curcuma* l*onga*'dan izole edilen, Hint köri baharatı zerdeçalında en aktif bileşen olarak bulunan doğal bir fitokimyasaldır. Son zamanlarda KU, hastalıkların önlemesi ve tedavisinde güvenli ve ucuz bir Şekilde kullanılan "nutrasötik" olarak nitelendirilmektedir [564]. Kurien ve Scofield (2009) tarafından Yapılan bir çalışmada KU'nun NFkB ve PI3K/Akt sinyal yolununun inhibisyonu ile PCa roliferasyonunun inhibisyonu ve PSA regülasyonunu sağlayabileceği bildirilmiştir [565]. Bununla birlikte çörek otu, kimyon, zencefil, karanfil, tarçın, karabiber, safran ve kırmızı biber gibi baharatlların içerdikleri aktif bileşikleri fitokimyasallar ile PCa tedavisi veya önlenmesinde rol alabilmektedir [566]. Karna ve diğerlerinin (2011) ratlar üzerinde PCa'da zencefil özünün etkilerini inceledikleri çalışmada; bütün zencefil özütünün 100 mg/kg vücut ağırlığı günlük oral beslenmesi tümör hacmi büyümesini ve ilerlemesini yaklaşık %56 oranında inhibe ettiğini saptamıştır [567]. Ouyang ve diğerleri (2013) karabiberin insan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, hücre döngüsünün durdurulması ve otofajiyi indüklenmesi yoluyla inhibe ettiğini bildirmiştir [568]. Venier ve diğerlerinin (2015) yaptığı çalışmada ise kapsaisinin insan prostat kanseri hücrelerini NF-κB sinyalini inhibe ederek radyoterapiye duyarlı hale getirdiği ve oral kapsaisin uygulaması ve radyoterapi kombinasyonu ile kapsaisinin PCa hücre büyümesinin azalmasını sağladığını tespit etmiştir [569]. Mevcut çalışmamızda malign prostat grubunda çörek otu ve kimyon tüketimi (sırasıyla 0,23±0,58 ve 4,37±1,47 g/gün) iken, benign prostat grupta (sırasıyla 0,28±0,93 ve 6,37±0,97 g/gün) bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Baharatlar prostat kanserleri dahil olmak üzere birçok kanser türüne karşı anti kanser etkiler gösterebilmektedir. Bazı

baharat bileşiklerinin hem hücrelerde hem de hayvan modellerinde anti kanser özellikleri sergilemesi, bunların insan kanserinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca baharatların prostat kanserine karşı anti kanser özellikleri, androjen reseptörü dahil olmak üzere hormonları veya hormon reseptörlerini düzenlemekle olabilmektedir. Kısaca baharatlar kanserin adjuvan tedavisinin umut verici kaynaklarıdır. Gelecekte yapılacak büyük örneklemli çalışmaların etkilerini daha net ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

## 5.9. Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN VE NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

### 5.9.1. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

Viseral yağ dokusu, doğrudan kanser riskine etki eden obezite aracılı hormonları ve sitokinleri sentezleyen endokrin bir organ olarak tanınmaktadır [161]. Artan adipozite sonucu oluşan obezite hem insülin/IGF ekseninin hiperglisemi ile kanser hücresi büyümesinde enerji sağlaması hem de inflamatuvar sitokinlerin (TNF a, IL-1b ve IL-6) kanser hücresi apoptozuna (PTEN, PI3K-Akt ve MAPK sinyal yolağı ile) negatif etkisi ile PCa oluşumunda önemli rol oynamaktadır [164, 165, 570]. Eduardo ve diğerlerinin (2016) (GSTP1) Ile105Val gen polimorfizminin adipozite ile ilişkisini incelediği çalışmada; GSTP1 Ile105Val gen polimorfizmi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [571]. Yapılan başka bir çalışmada ise yağsız vücut kütlesi ve kas gücünün gen ekspresyon düzeyleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [572]. Samaan ve diğerleri (2015) yüksek adipozitenin düşük PTEN ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [573]. Izquierdo ve diğerleri (2015) ise yaptığı çalışmada; artmış BKİ'nin tümör baskılayıcılar TGFB1, TP53 ve PTEN ile bağlantılı genlerin aşağı regülasyonu ile birlikte MYC onkogenlerde bir artış ilişkili olduğunu göstermiştir [574]. Bu çalışmada GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerine ait tüm bireylere ait veriler incelendiğinde malign prostat grubunda PTEN gen ekspresyon düzeyi ile BKİ (kg/m2) ($r=0,310$; $p<0,05$) ve yağsız vücut kütlesi (kg) ($r=0,309$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Malign ve benign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.19). Antropometrik değişimler bir çok mekanizma ile gen ekspresyon değişikliklerine etki edebilmektedir. Benign prostat grubun seçiminde malign guba göre yaş

ve BKİ benzerliği göz önünde bulundurulduğundan antropometrik özelliklerin gen ekspresyon değişikliklerine etki etmediği düşünülmektedir. Ayrıca antropometrik değişimler ile gen ifade mekanizmalarına ilişkin kapsamlı ve sistematik çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, gelecek çalışmalar için değerlendirilmesi gereken bir konudur.

Artan abdominal obezite düşük serum testosteron seviyeleri ile ilişkilidir. Prostat bezi androjene bağımlı bir organ olduğundan, düşük testosteron düzeylerinin azalan prostat bezi hacmi ve PSA sekresyonu ile ilişkili olması beklenir. Yapılan bir çalışmada obez olan erkeklerin, serum örneklerinde obez olmayan erkeklere göre sürekli olarak daha düşük PSA konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir [575]. Aref ve diğerleri (2018) PSA ile obezite ilişkisini araştırdıkları çalışmada; daha yüksek bel çevresine sahip erkeklerde PSA seviyelerinin daha düşük ($p=0.001$) düzeyde olduğunu saptamıştır [576]. Zhang ve diğerleri (2016) ise 35,632 Çinli erkekte yaptıkları prostat kanseri tarama çalışmasında; artmış bel çevresi ve BKİ'nin Çinli erkeklerde daha düşük PSA seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ($p<0,05$) [577]. Lin ve diğerlerinin (2021) 86,912 erkek bireyde yaptıkları çalışma da; artmış vücut ağırlığı ve BKİ'nin daha düşük PSA seviyesi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır ($p<0,05$) [578]. Yapılan başka bir çalışma ise BKİ'nin bağımsız olarak PSA ve serbest PSA seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [579]. Harrison ve diğerleri (2020) tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, BKİ'deki 5 $kg/m^2$'lik bir artış, PSA'da - %5,88'lik bir değişikle ilişkilendirilmiştir [177]. Mevcut çalışmamızda PSA düzeyi malign prostat grubu bireylerde Bel/Kalça Oranı oranı ($r=-0,353$; $p<0,05$) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki gösterirken, benign prostat grubunda ise total ve serbest PSA parametreleri ile Vücut yağ Oranı ı (%) ($r=-0,315$; $p<0,05$) ve vücut su miktarı (%) ($r=-0,364$; $p<0,05$) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir (Bkz. Çizelge 4.20). Mevcut literatür bilgisi ve çalışma sonuçları doğrultusunda BKİ'si yüksek olan erkekler daha düşük PSA değerine sahip olma ve PCa ile yanlış teşhis alma eğilimindedir. Prostat kanserinin erken teşhisi için PSA değeri yaş ve BKİ ile ilişkili olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

### 5.9.2. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile yaşam tarzı değişkenleri arasındaki ilişki

Epidemiyolojik kanıtlar yaşam tarzı ve genetik kalıtımın prostat kanseri gelişimine önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur [2]. Stres otonom sinir sisteminin sempatik

bölünmesini aktive ederek, katekolamin ve kortikosteroid konsantrasyonundaki hızlı artış ile fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açan gen ekspresyonunda daha yavaş fakat daha kalıcı değişikliklere neden olmaktadır [580]. Bununla birlikte bireyin yaşadığı stres durumu sonucu meydana gelen oksidatif stres hem immün sistem etkileri hem de arttırdığı glutatyon S-transferaz genlerinin genomik kararsızlığı ile birlikte PCa metabolizmasına etki edebilmektedir [581]. Ayrıca aşırı stres sonucu sigara ve alkol alışkanlığına eğilim gibi sağlık davranışlarındaki değişiklikler yoluyla daha dolaylı olarakta PCa kanseri oluşumunu etkileyebilmektedir [29]. Walsh ve diğerlerinin (2022) stres ve bağışıklık durumuna etkisinin incelendiği (n=256) randomize kontrollü çalışmada; algılanan stres yönetiminin immün sistem geliştirici etkileri ile erken dönem PCa tedavisinde fayda sağlayabileceği bildirilmiştir [342]. Penedo ve diğerleri (2021) ise yaptıkları (n=192) randomize kontrollü çalışmada; bilişsel ve davranışsal stres yönetiminin erken evre PCa olan hastalarda yaşam kalitesini artırdığı ve oksidan parametreleri (IL-10, IL-8 ve TNF-α) regüle ederek stres biyolojisini azalttığını saptamıştır [343]. Michael ve diğerleri (2012) bilişsel-davranışsal stres yönetimi müdahalesi çalışmasında; 10 haftalık bir bilişsel-davranışsal stres yönetimi müdahalesinin proinflamatuvar gen ekspresyonunun anksiyete ile ilişkili upregülasyonunu tersine çevirebildiğini tespit etmiştir [582]. Capece ve diğerleri (2020) yaptıkları çalışmada; fiziksel aktivitenin IGF-1, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, seks hormonları ve miyokinler üzerine olan optimize edici etkisi ile azalmış PCa riski, iyileştirilmiş PCa ile ilişkili sağkalım, iyileştirilmiş fonksiyonel sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir [339]. Kang ve diğerlerinin (2022) PCa hastalarında (n=52) aktif sürveyansta egzersizin kaygı, kanser ilerlemesi korkusu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelediği 12 haftalık randomize kontrollü çalışmada; egzersizin PCa'lı erkeklerde PCa'ya özgü kaygı, stres ve kanserin ilerleme korkusunu, hormon semptomlarını, yorgunluk ve benlik kaygısını iyileştirebileceği tespit edilmiştir [341]. Bununla birlikte egzersiz ise IL-6 TNF-α çözünür tümör nekrozis faktörü-alfa reseptörü gibi uykuya aracılık eden sitokinler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilmekte ve uyku kalitesini iyileştirerek PCa oluşum riskini azaltabilmektedir [29]. Uyku kalitesi PCa oluşumuna etki edebilirken, PCa sonucu uygulanan antiandrojen tedavide en yaygın yan etkileri arasında olan bozulmuş uyku kalitesi neden olarak PCa'da kısır döngüye yol açabilmektedir [583]. Robbins ve diğerlerinin (2022) PCa hastalarında uyku ve uyku bozukluklarını inceledikleri sistematik derlemede; uyku kalitesi ve bozuklukları ile PCa'ya özgü mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını fakat, vardiyalı çalışma ile artmış PCa riskinin anlamlı ilişki olduğunu saptamıştır [337]. Cordina-Duverger ve diğerleri (2022) tarafından yapılan fransız popülasyona dayalı (n=819) vaka

kontrol (n=879) çalışmasıda ise; uyku süresi ve uyku yoksunluğu PCa ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, uyku yoksunluğu akşamcıl kronotipine sahip erkeklerde artmış PCa riski ile ilişkilendirilmiştir [338]. Yapılan başka bir çalışmada ise azalan uyku kalitesinin yüksek sirkadiyen ritim CLOCK ve BMAL1 ifadeleri ve düşük CRY2 ekspresyonu ile kanser ilişkili malignitelerinin oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir [584]. Carroll ve diğerlerinin (2020) yaptığı çalışmada (n=103) ise; uyku bozukluklarının inflamatuvar genlerin aşırı ekspresyonuna neden olabileceği tespit edilmiştir [585]. Yu ve diğerlerinin (2019) PCa ilişkili genetik sirkadiyen ritim varyantlarını belirlemek için yaptığı (n=812) kohort çalışmada; sirkadiyen ritim geni olan NPAS2 rs6542993 polimorfizminin prostat kanseri ilerlemesi ile anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). NPAS2 rs6542993 polimorfizmini belirlemenin PCa ilerlemesinin tespitinde umut verici bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır [586]. Akdeniz Diyeti (AD) biyoaktif bileşenleri ile epigenetik mekanizmalara etki etmekte ve PCa karşı nutrasötik etki göstermektedir [355]. Kenfield ve diğerlerinin (2014) PCa teşhisi konmuş (n=20) bireylerde yaptığı çalışmada; Akdeniz diyet uyum skorunun (ADUS) DNA hasarında ve reaktif oksijen türlerdeki azalmaya bağlı olarak PCa şiddetinde azalma ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir [356]. Traka ve diğerleri (2010) yaptığı çalışmada Akdeniz diyetinin aktif fenolik bileşeni sülforafanın PTEN gen ekspresyonunu etkileyerek apoptoz ile ilişkili gen ekspresyonuna etki ettiği ve prostat kanseri riskini azalttığını saptanmıştır [360]. Appendino ve diğerleri (2010) ise aktif bileşik sülforafanın apoptozu kontrol eden fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K / AKT) sinyal yolağında antagonist bir rol oynayarak tümör baskılayıcı PTEN gen ekspresyonun etki ettiği ve prostat tümörlerinin meydana gelmesini etkilediğini tespit edilmiştir [361]. Bu çalışmada malign prostat grubunda PTEN gen ekspresyon düzeyi ile sirkadiyen ritim ($r=0,313$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, benign prostat grubunda GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile uyku kalitesi ($r=0,437$; $p<0,05$) ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile stres düzeyi ($r=0,443$; $p<0,05$) ve sirkadiyen ritim ($r=0,443$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Katılmcı bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer yaşam tarzı değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.21). Yine bu çalışmamızda malign prostat grubu bireylerin stres düzeyi ile tümör göstergelerinden tümör risk grubunun ($r=0,428$; $p<0,05$), garde grubu ($r=0,313$; $p<0,05$) ve total PSA ile ($r=0,340$; $p<0,05$) ve sirkadiyen ritim ile garde grubu ($r=0,340$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki varken, Akdeniz diyet uyumu ile tümör doku oranı ($r=-0,353$; $p<0,05$) ve PAL değeri ile tümör risk grubu ($r=-0,428$; $p<0,05$) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benign prostat

grubunda tümörlü doku olmadığından gösterge olarak total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiştir. Bu grupta prostat tümör göstergeleri total ve serbest PSA parametreleri ile yaşam tarzı değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.22). Özetle yaşam tarzı değişikliklerinin bireye özgü optiumum düzeyde olması ve sürdürülebilir sağlıklı bir yaşam tarzı alışkanlıklarının edinimi önem arz etmektedir. Prostat kanserli bireylerde Akdeniz diyet modeline yüksek bir bağlılık, iyileştirilmiş uyku kalitesi, sirkadiyen ritim, fiziksel aktivite ve stres düzeyi DNA mutasyonları baskılamakta hücre proliferasyonunun modüle etmekte, DNA metilasyonunu ve apoptozun indüklenmekte olup, tüm bu etkileri ile PCa kanser riskini azaltabilmektedir. Bu nedenle PCa'lı bireylerde bireye özgü yaşam tarzı değişimlerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

### 5.9.3. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ve tümör göstergeleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Prostata özgü homeobox geni NKX3.1 DNA'ya bağlanarak PSA gen ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu gen androjene duyarlı hücrelerde bulunur ve normal prostat dokusunun gelişiminde rol oynamaktadır. NKX3.1 geninin ekspresyonunun azalması, PCa'da yüksek PSA ekspresyon seviyelerini açıklamaktadır [587]. Prostat kanserinde PIN lezyonlarının %20'sinde ve karsinomlarında ise %40'ında NKX3.1'deki ekspresyon kaybı yüksek Gleason skoru ile ilişkilendirilmiştir. Bethel ve diğerlerinin (2006) azalan NKX3.1 ekspresyonunun gleason skoru ile ilişkisini incelediği çalışmada; PCa ilişkili karsinomda NKX3.1 ekspresyon kaybının Gleason skoru ile ters ilişkili olduğu belirlenmiştir [588]. Ürotelyal karsinomlarda hemoglobin ve LDH seviyeleri gibi klinik parametreler önem arz etmektedir [589]. Sirintrapun ve diğerleri (2008) yaptığı çalışmada ürotelyal karsinomlarda maligniteyi saptamada, telomeraz ve hemoglobin ölçümlerinin en duyarlı ve spesifik olduğunu bildirmiştir [590]. Oksidatif stres DNA ve kromozom zararı, epigenetik değişiklikler, onkogenler veya tümör baskılayıcı genlerle etkileşimi, ve immünolojik mekanizma değişiklikleri ile PCa oluşumu ve tedavisinde rol almaktadır [259]. Ahmad ve diğerlerinin (2012) n=45 birey BPH'li bireyde oksidatif stres ve lenfositik DNA hasarı değerlendirildiği çalışamda; artan oksidatif stres indeksinin prostat tümörü oluşumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [261]. Shukla ve diğerleri (2020) tarafından yüksek riskli PCa hastalarında oksidatif hasarı ve antioksidan durumun araştırıldığı çalışmada; oksidatif hasarın prostat karsinojenezinde, özellikle gelişim ve erken evrelerinde önemli bir rolü olduğunu OSİ'nin prostat kanserinde değerli bir tanısal ve/veya prognostik belirteç olabileceğini bildirmiştir

[262]. Hernández-Ruiz ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada ise; OSİ düzeylerinin PCa riski belirlemede çelişkili olabileceğini belirtmiştir [591]. PTEN gen ekspresyonunun inaktivasyonu, NKX3.1 gen ekspresyonun inaktif hale gelmesi ve c-Myc protoonkojenin ekspresyonunun artışı ile ilişkilidir. Aşırı MYC ekspresyonu özellikle prostat kanserlerinin sıklıkla görülen TMPRSS2-ERG gen füzyonuyla ilişkili bulunmaktadır [246]. Bowen ve diğerleri (2019) yaptığı araştırmada PTEN'in NKX3.1 yarılanma ömrünü azaltarak NKX3.1'i bozulmadan koruyan bir NKX3.1 fosfataz olduğunu göstermiştir [592]. Sooreshjani ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada ise PTEN kaybının NKX3.1 aşağı regülasyonuyla güçlü bir Şekilde bağlantılı olduğu tespit edilmiştir [593]. Singh ve diğerleri (2015) PTEN ve GSTP1'in tümör baskılayıcı onkogen olan miR-153 mekanizması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [594]. Yinglei ve diğerlerinin (2004) yaptığı çalışmada ise GSTP1, hem normal grupta hem de kanserli grupta PTEN ile negatif korelasyon göstermiştir [595]. Mevcut çalışmamızda malign prostat gruptaki bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum sodyum düzeyi arasında (mg/dL) ($r=-0,329$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmışken, OSİ ($r=0,309$; $p<0,05$) ve PTEN gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Aynı gruptaki bireylerin PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum ürik asit düzeyleri arasında (mg/dL) ($r=-0,338$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuşken, GSTP1 gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine bu gruptaki bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile OSİ ($r=0,309$; $p<0,05$) değeri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Malign prostat grubunda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasında anlamlı bir görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.23). Benign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum fosfor (mg/dL) ($r=0,346$; $p<0,05$), OSİ ($r=0,313$; $p<0,05$) ve PTEN gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Benign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin düzeyleri arasında (mg/dL) ($r=-0,309$; $p<0,05$) negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüşken, GSTP1 gen ekspresyonu ($r=0,442$; $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine bu gruptaki Grupların NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin (mg/dL) ($r=-0,378$; $p<0,05$) değeri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Benign prostat grubu Grupların GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diğer gen ekspresyonu, bazı biyokimyasal parametreler ve prostat tümör göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.23). Mevcut literatür bilgisi ve araştırmamız ışığında; GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen

ekspresyon düzeyleri birçok biyokimyasal parametre ile ilşkili olabilmektedir. Metabolik ve çevresel etmenler bu ilişkilerin regülasyonuna etki edebilmektedir. PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ilişkisi dışında kalan ilişkiler henüz netlik kazanmamıştır. Metabolik ve çevresel etmenlerin minimize edildiği daha geniş örneklemli çalışmalar ile bu ilişkilerin doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yüksek Gleason skorları PCa olasılığının daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, artan toplam PSA seviyeleri ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmalar serbest ve total PSA'nın Gleason skorunu tahmin etmek için bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır [596, 597]. D'Amico risk sınıflaması PCa evrelemesinde en sık kullanılan risk sınıflamasıdır. D'Amico risk sınıflandırmasında gleason skoru ve PSA düzeyi kullanılmaktadır [598]. Boorjian ve diğerleri (2008) yaptığı araştırmada PCa'lı yüksek risk grubundaki hastalarda biyopsi Gleason skoru, patolojik tümör evresi ve prostat kanserinden tahmini ölüm anlamlı ilişkili bulunmuştur $p<0,05$) [599]. Serum gamma-glutamiltransferaz (GGT), genel ve çeşitli bölgeye özgü kanserler dahil olmak üzere artan kronik hastalık sonuçları riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak GGT'nin prostat kanseri riski ile ilişkisi belirsizdir. Kunutsor ve Laukkanenin (2017) başlangıçta kanser öyküsü olmayan 42-61 yaşları arasındaki 2,390 erkekten oluşan Finlandiya Kuopio İskemik Kalp Hastalığı prospektif kohortunda GGT'nin prostat kanseri riski ile prospektif ilişkisini değerlendirmeyi amaçladıkları araştırmada; GGT'nin orta yaşlı Fin erkek popülasyonunda uzun süreli takipte prostat kanseri riski ile pozitif ve bağımsız bir Şekilde ilişkili bulunmuştur [600]. Fentiman (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; yüksek serum GGT seviyelerinin, artan PCa kanser riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [601]. Oksidatif stres ROS seviyelerine etkisi ile hücre içi değişiklikler, PCa dahil olmak üzere kanserin başlaması ve gelişmesiyle ilişkili hücre proliferasyonu ve yaşlanma ile sonuçlanan süreçlere yol açabilmektedir. Duru ve diğerlerinin (2014) oksidatif stresin göstergelerinin PSA seviyeleri ile işinkisini incelediği (n=104) çalışmada; prostat spesifik antijen ile oksidatif stresin göstergelerinin anlamlı bir negatif ilişkili olduğunu gösterilmiştir [602]. Prostat kanseri tümör baskılayıcı olan PTEN'in en yaygın olarak, yüksek (>6) Gleason dereceli ve yüksek evreli prostat tümörlerinde ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir. Lotan ve diğerleri (2015) PCa'lı bireylerde >6 Gleason skorunun PTEN ekspresyonunun azalması ile anlamlı ilişkili olduğunu tespit etmiştir [603]. Kristiana ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada da PTEN ifadesi ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir ($p=0.001$) [603]. NKX3.1 prostat hücrelerinde potansiyel bir prostat tümör koruyucudur.

Martinez ve diğerleri (2014) yaptıkları (n=1.866) vaka-kontrol (n=3.135) kohort alt çalışmasında; ileri düzey PCa'lı bireylerde NKX3.1 rs11781886 genotipi ile PSA arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır [604]. Bu çalışmada malign prostat grubu bireylerin biyokimyasal tümör parametrelerinden serum total PSA düzeyi ile tümör risk grubu, garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve serbest PSA parametreleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca serum serbest PSA düzeyi ile tümör risk grubu, garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve total PSA parametreleri arasında da pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Yine grubun serum GGT (U/L) düzeyi ile tümör doku oranı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülürken serum OSİ değeri ile serum serbest PSA düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı grup bireylerin tümör göstergelerinden garde grubunun serum PTEN ve serum NKX3.1 düzeyi ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkisi görülürken, gleason skorunun serum PTEN düzeyi ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.24). Prostat kanserli bireylerde bozulan prostat dokusu sonucu meydana gelen malign dokular artan PSA düzeyi ile birlikte bireyin yaşamsal fonksiyonlarını ve sağlık durumunu negatif etkilemektedir. Bu amaçla bireye özgü farmakoloji, cerrahi ve beslenme tedavisinin sağlanması önemlidir.

Benign prostat grubu Grupların tümörlü dokuları bulunmadığından gösterge olarak total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiştir (Bkz Çizelge 4.24). Benign prostat grubu bireylerin biyokimyasal tümör göstergesi olan total PSA parametresinin ve serbest PSA ($r=0,627$; $p<0,05$) ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanırken TOS ($r=-0,374$; $p<0,05$) ve OSİ ($r=0,356$; $p<0,05$) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yine aynı grupta total PSA ($r=0,627$; $p<0,05$) ile serbest PSA seviyeleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Katılımcı bireylerin tümör göstergelerinin diğer biyokimyasal tümör parametreleri ve oksidan göstergeler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.24). Prostat kanseri bireylerde optimum düzeyde yeterli ve dengeli makro ve mikro besin ögeleri alımı güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini arttırmaktadır. Bu doğrultuda diyetin besin gruplarının yeterli ve dengeli tüketimi ile birlikte, sebze ve meyvelerin her gün en az 400 g (en az 5 porsiyon) yeterli ve dengeli olarak taze tüketilmesi mineraller ve vitaminler bakımından özellikle folat (folik asit), A vitaminin ön ögesi olan betakaroten, E, C, $B_2$ vitamini, kalsiyum, potasyum, demir, magnezyum, posa ve diğer antioksidan özellikte olan biyoaktif bileşenlerden polifenoller flavonoidLer, lignanlar, fenolik asitler ve stilbenler zengin bir örüntü sağlayarak diyetin

total antioksidan kapasitesi ve skorunun artışı ile birlikte PCa karşı koruyucu etkiler sağlayacaktır. Neoplazmaların etiyolojisinde belirli faktörlerin önemi bilinmesine rağmen, prostat kanserli kişilerde tümör belirteçler ile biyokimyasal parametreler arasındaki etkileşim şimdiye kadar netlik kazanmamıştır.

### 5.9.4. Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri, tümör göstergeleri ve yaşam tarzı değişkenleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları ve besin tüketim sıklığı ile belirlenen besin alımları arasındaki ilişki

Epigenetik süreçler metilasyon ve asetilasyon diyetesel faktörler ile derinden ilişkilidir. Beslenme ilişkili epigenetik faktörler GSTP1, NKX3.1 ve PTEN gen ekspresyon seviyelerine etki etmektedir [13-15] Artan kanıtlar, diyet örüntüsünde bulunan besin ögelerinin DNA metilasyonunu modüle ederek PCa kanser oluşumuna etki edebileceğini göstermektedir [17]. DNA molekülü nükleusta histon ve non-histon proteinlerden oluşan kromatin adı verilen nükleoprotein kompleksi halinde bulunmaktadır [204]. DNA molekülünün taşıdığı genin genetik kodun ve nükleotid dizisinin protein moleküllerine çevrilerek işlevsellik kazanması gen ekspresyonu olarak tanımLanmaktadır. Bu bağlamda proteinler DNA metabolizmasında aktif görev almaktadır [211]. Glutatyon S-transferazlar toplam hücresel proteinin ~% 10'unu oluşturmaktadır [605]. Diyet proteinleri ile döngüsel hücresel süreç olan tek karbon metabolizması epigenetik mekanizmaları düzenlemektedir. Bununla birlikte diyet gen transkripsiyonunu da desteklemektedir. Proteinler aynı zamanda çekirdek metabolik enzimlerin (glikojen metabolizması, glikoliz, glukoneogenez, trikarboksilik asit döngüsü ve üre döngüsünde yer alan) aktivitesini düzenleyen kritik bir posttranslasyonel modifikasyonu da sağlamaktadır. Tüm bu epigenetik faktörler PCa oluşumunu temelinde yer alabilmektedir [271]. Yağ metabolizması ve gen ekspresyon ilişkisi yönünde ÇDYA'lar PPAR gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla gen ekspresyonundaki değişiklikleri düzenleyebilmektedir. [606]. Bununla birlikte omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar gen ekspresyon profillerini indüklediği bildirilmiştir [607]. Ayrıca prostat hücrelerini sitozolünde artan kolesteril ester formdaki kolesterol birikimi düşük PTEN ekspresyonu ile ilişkili olarak PCa hücrelerde tümör büyümesini arttırmaktadır [289]. Vitaminler gerek antioksidan ve immün regülatör özellikleri gerekse homosistein metabolizmasındaki rolleri ile PCa oluşumu ve tedavisinde önem arz etmektedirler [517, 518]. Retinol, all-trans ve 9-cis retinoik asitlerin metabolitleri ile hedef genleri düzenlemek için nükleer reseptörlerini bağlayarak aktif etmekte ve gen ifadesini düzenlemektedir. Gen

ifadesinin A vitamini tarafından düzenlemesi, gen ifadesinin doğrudan besin düzenlemesine iyi bir örnektir [608]. Citelli ve diğerleri (2007) yaptığı çalışmada A vitaminin demir taşımada rol alan taşıyıcıların (divalent metal transporter 1, duodenal cytochrome B, ferroportin 1 FPN1, and ferritin) gen ekspresyonunu regüle ederek demir biyoyararlanımını düzenlediğini bildirmiştir [609]. B grubu vitaminler de genetik regülasyonun düzenlenmesinde önem arz etmektedir. Rodríguez Meléndezin (2002) yaptığı çalışmada; tiaminin kofaktör olarak tiamin difosfat kullanan enzimleri kodLayan bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, nikotinamidin gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazı düzenleyerek ve $B_{12}$ vitamininin enzimatik protein metionin sentetaz konsantrasyonlarını düzenleyerek gen ekspresyon mekanizmalarını regüle ettiği saptanmıştır [610]. Horska ve diğerleri (2011) ise C vitamininin Glutatyon S-transferazların ekspresyonu ve polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirlemiştir [611]. Folat diğer B vitaminleri ile birlikte tek karbon metabolizmasındaki rolü ile gen ekspresyon düzenlemesine etki etmekte ve epigenetik süreçlerin programlanmasında rol oynamaktadır. Kok ve diğerlerinin (2015) folik asit ve B grubu vitaminlerin suplemantasyonu (folik asit 400 μg/g ve $B_{12}$ 500 μg/g) ile bilirlikte genom ilişkisini incelediği (n=87) çalışmada serum folat ve vitamin $B_{12}$'nin plazma homosistein seviyelerin regülasyonu ile birlikte genom regülasyonunu sağladığı tespit edilmiştir [612]. Demir, birçok metabolik reaksiyonun katalizi için çok önemli bir element olmasına rağmen, diyetle veya suplemantasyonu yolu ile hücrede birikmesi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine yol açarak kanser gibi patolojik durumlara neden olabilmektedir. Kocpinar ve diğerleri (2020) ratlarda diyetle uzun süreli demir alımının antioksidan savunma sistemi gen ifadesine etkisini araştırdığı çalışma; uzun süreli toksik doz diyet demir alımının antioksidan savunma sisteminin (glutatyon S-transferazlar) gen ekspresyonunu ve enzim aktivitesini etkilediğini, ancak asıl etkinin protein seviyesinde meydana geldiğini göstermiştir [612]. Magnezyum, memelilerde beslenme, enerji metabolizması ve nükleik asit oluşumunda rol alan temel bir elementtir. Wei ve diğerleri (2018) yaptığı araştırmada diyet magnezyum eksikliğinin antioksidan enzim mRNA seviyeleri ve aktivitelerinin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [613]. Diyet çinko alımı metabolik birçok etkisi ile birlikte ayrıca apoptoz, hücresel işlevler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve bağışıklık metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır. Prasad ve Bao (2019) yaptığı çalışmada diyet çinkonun DNA ve RNA metabolizmasındaki etkileri ile bir çok gen ekspresyonunun kontrolünde yer aldığı bildirilmektedir [614]. Besin-gen etkileşimLeri ve bunların hastalık patogenezindeki rolünü gösteren mekanizmaların biride DTAK'ın regüle ettiği mekanizmalardır. Diyet DTAK ile gen polimorfizmleri, süperoksit dismutaz ve katalaz genlerinin ekspresyon

düzeyleri, oksidatif stres ve inflamasyon ilişkili gen ekspresyonları ve bağışıklık fonksiyonunun regülasyonu gibi birçok genomik yolağa etki ederek genetik regülasyonu düzenlemektedir [554-557]. Mevcut çalışmamızda malign prostat grubu bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet protein (g), omega-3 (g), A vitamini (mcg), niasin (mg), potasyum (mg) ve demir (mg) alımı arasında pozitif önemli bir ilişki görülürken, diyet ile kolesterol (mg) alımı arasında negatif yönde önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Bu grup bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet E vitamini (mg), $B_1$ vitamini (mg), $B_2$ vitamini (mg), folik asit (mcg), potasyum (mg), magnezyum (mg) ve çinko (mg) alımı arasında pozitif önemli bir ilişki saptanmışken diyet ile omega-6 (g) ve fosfor (mg) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Malign prostat grubu Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında önemli bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.25). Ayrıca besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları açısından malign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, ekmek, sebze ve meyve, sert kabuklu meyveler, çay ve kahve, şekerli besinler, içecek ve meyve suyu ve çikolata tüketimi arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.28). Bıu sonuçlar doğrultusunda sağlıklı beslenmenin sağlanması, enerji ve besin ögelerinin önerilen düzeyde alınması PCa koruyucu genler olan GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerini arttırarak PCa karşı koruyucu etkiler göstermektedir. Bu amaçla sağlıklı beslenmede; besin çeşitliliği sağlanması, besinlerin doğru hazırlanma, pişirilme ve saklanması, sebze ve meyveler bol (5 porsiyon) ve çeşitli tüketilmesi, tam tahıllı ekmek ve diğer tahıllar yeterli miktarda tüketilmesi, doymuş yağ tüketimi azaltılması, su ve diğer sıvılar yeterli miktarda tüketilmesi, posa tüketimi artırılması, tuz, sodyum ve şeker tüketimi azaltılması önem arz etmektedir.

Benign prostat grubu bireylerin ise GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile diyet ÇDYA (%), E vitamini (mg) ve DTAK (mmol/gün) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet ile omega-6 (g) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Benign prostat grubu Grupların PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.27). Bununla birlikte besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları açısından benign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, ekmek, kurubaklagil, sebze, meyve sert kabuklu meyveler, sos ve katı yağ, çay ve kahve, şekerli besinler, içecek ve

meyve suyu ve alkollü içecek tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.28). Literatürde malign ve benign prostat grubu bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile beslenme ilişkili epigenetik mekanizmaları birlikte değerlendiren çalışmalara rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, klinik PCa örneklerinde PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon ifadesindeki eş zamanlı değişiklikleri değerlendiren ilk çalışmadır.

Diyet makro ve mikro besin ögeleri ile PCa tümör göstergelerine etki edebilmektedir. Diyet enerji yoğunluğu ile PCa tümör oluşumu riski arasındaki ilişkinin değerlendirmesi amacıyla yapılan vaka-kontrol çalışması daha yüksek DEY puanının artmış PCa tümör oluşum riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [280]. Hayvansal protein tüketimi ile PCa tümör oluşumu arasında anlamlı bi ilişki bulunmaktadır [20]. Yapılan meta analizde günlük ≥ 30 g süt proteini tüketen erkeklerde süt proteini alımı ile PCa arasında önemli bir pozitif ilişkiyi saptanmıştır [287]. Yapılan başka bir çalışmada ise bitki bazlı protein kaynaklarının PCa tümör oluşumunun azalması ile ilişkili olduğu saptanırken, hayvan bazlı protein kaynaklarının özellikle süt ürünlerinin PCa tümör oluşumunun artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur [288]. Diyetin makro besin ögesi olan DYA gereksinimin üzerine tüketimi PCa hastalarında artmış metastatik tümör oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [291]. Bununla birlikte omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar özellikleri ile PCa tümör oluşumunu engelleyebilmektedir [607]. Yapılan bir çalışmalarda omega-3 yağ asidi alımının malign hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezini inhibe ettiği bildirilirken, artan omega-6/omega-3 oranınnı prostat tümör oluşumu arttırabileceğini bulunmuştur [293, 513]. Bu çalışmada; malign prostat grubunda tümör göstergelerinden tümör risk grubu ile diyet DYA (%) ve kalsiyum (mg) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülürken, diyet ile çinko (mg) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Bununla birlikte bu grup bireylerin tümör göstergelerinden garde grubu ve gleason skoru ile diyet DYA (%) (sırasıyla) ($r=0,449$), ($r=0,598$) ve kalsiyum (sırasıyla) (mg) ($r=0,315$), ($r= 0,317$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptanmışken, diyet ile C vitamini (sırasıyla) ($r=-0,315$), ($r=-0,360$) ve E vitamini (sırasıyla) (mg) ($r=-0,316$), ($r=-0,335$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yine bu grup Grupların tümör göstergelerinden tümör doku oranı ile diyet enerji (kkal) ($r=0,308$), enerji (kkal/kg) ($r=0,310$; DYA (%) ($r=0,309$), omega-3 (g) ($r=0,387$) ve bakır (mg) ($r= 0,324$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, diyet ile bitkisel protein (g) ve Omega 6/Omega 3 (sırasıyla) ($r=-0,360$) ve ($r=-0,365$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Son olarak bu grup gönüllülerin tümör risk göstergelerinden total PSA düzeyi ile diyet kalsiyum (mg) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülürken, serbest PSA düzeyi ile diyet E vitamini (mg) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.26).

Bu çalışmada benign prostat grubu Grupların ise tümör risk göstergelerinden total PSA düzeyi ile diyet karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), yağ (g), yağ (%) ve omega-6 (g) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet TDYA (%) ÇDYA (%) Omega-3 (g) E vitamini (mg) ve DTAK (mmol/gün) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Yine bu grupta tümör risk göstergelerinden serbest PSA düzeyi ile diyet hayvansal protein (g), karbonhidrat (g) ve karbonhidrat (%) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuşken, diyet bitkisel protein (g), TDYA (%), A vitamini (mg), niasin (mg) ve demir (mg) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.26). Literatürde PCa tümör göstergelerinin tümü ile tüm diyetsel faktörleri değerlendiren çalışmalara rastlanmamıştır. Diyet makro ve mikro besin ögeleri içeriği ile PCa tümör oluşumuna etki etmektedir. Bu çalışma, PCa tümör göstergeleri ile tüm diyetsel faktörleri değerlendiren ilk çalışmadır.

Kronik stres besin gereksinimlerini artırabilmekte ve stres dönemlerinde besin seçimleri değişerek şeker ve işlenmiş besinlerin tüketiminin artmasına neden olabilmektedir [615]. Stres dönemlerinde artan işlenmiş ve DEY yüksek besinlerin alımı diyetin makro ve mikro besin ögelerinin artışına neden olmaktadır. Yüksek miktarda makro besin alımı oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyerek bir çok bulaşıcı olmayan hastalıklar kronik hastalığın oluşumuna etki edebilmektedir [616]. Yapılan bir çalışmada günlük gereksinmenin üzerinde enerji, makro ve mikro besin ögesi alımı prostat kanseri için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir [450]. Yapılan başka bir çalışmada bireye özgü yeterli ve dengeli diyet örüntüsü ve enerji alımlarını, prostat kanseri teşhisi konan erkeklerde oksidatif stresin biyobelirteçlerin azalttığı tespit edilmiştir [28]. Proteinden daha yüksek diyet örüntüleri daha iyi uyku kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Genel olarak, posa, meyve, sebze ve antioksidan besinler açısından zengin ve doymuş yağ açısından düşük diyetler (Akdeniz diyeti) daha iyi uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir [617]. Azalmış uyku kalitesi bazı kanser risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmekle birlikte, PCa 'da çok az veri mevcuttur. Wiggins ve diğerlerinin (2020) yaptığı (n=5,614) çalışmada uyku kalitesi ile PCa arasındaki ilişkilerin tutarsız olduğu belirlenmiştir [618]. Bununa birlikte mikro besin ögesi olan niasin adrenal

ve stres azaltan hormonlar regülasyonunu sağlaması ile kaygı ve depresyonun azalmasına vücudun gevşemesine yardımcı olmakta ve doğal bir uyku yardımcısı olarak görev yapmaktadır [619]. Diyet makro besin ögesi örüntüsü DMH etkilediği bilinmektedir. Trexler ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada yüksek yağ alımının DMH'ı arttırdığı tespit edilmişken, CHO alımının DMH'ı azalttığı bildirilmiştir [620]. Tiamin, riboflavin, niasin ve $B_6$ vitamini, esas olarak enerji metabolizmasında yer alan temel mikro besinlerdir. Yapılan bir çalışmada vücudun enerji metabolizmasının optimum düzeyde işlev görmesi için bu mikro besin ögelerini yeterli düzeyde alınması gerektiği vurgulanmıştır [621]. Diyet yeterli ve dengeli enerji ve makro ve mikro besin alımı ile sirkadiyen ritimin optimize olmasını sağlamaktadır [429] . Yapılan bir çalışmada yüksek yağ ve basit karbonhidrat örüntüsüne sahip bir diyetle beslemenin sirkadiyen davranış modellerinde bozulmalara yol açabileceği bildirilmiştir [622]. Folik asit, A vitamini ve $B_{12}$ Sirkadyen ritimin düzenlemesinde rol alan mikro besin ögeleridir [623]. Mevcut çalışmamızda malign prostat grubu Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden stres düzeyi ile diyet enerji (kkal), protein (g), protein (g/kg), protein (%), hayvansal protein (g), ağ (g) ve omega-6 (g) alımı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, diyet ile ÇDYA (%), E vitamini (mg), $B_1$ vitamini (mg), Niasin (mg), $B_6$ (mg), Magnezyum (mg), Fosfor (mg), Demir (mg), Çinko (mg) ve Bakır (mg) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Malign prostat grubu bireylerin yaşam tarzı değişkenlerinden sirkadiyen ritim durumu ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.27). Bu grupta yaşam tarzı değişkenlerinden uyku kalitesi ile diyet protein (g/kg) ($r=0,325$; $p<0,05$), protein (%) ($r=0,457$; $p<0,05$), A vitamini (mg) ($r=0,352$; $p<0,05$) ve Niasin (mg) ($r=0,384$; $p<0,05$) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, diyet enerji (kkal/kg) ($r=-0,308$; $p<0,05$) alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Yine bu grup gönüllülerin yaşam tarzı değişkenlerinden Akdeniz diyet uyumu ile diyet posa (g), TDYA (%), omega-3 (g), A vitamini (mg), E vitamini (mg), folik asit (mcg), potasyum (mg), demir (mg) ve bakır (mg) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken, diyet ile Omega 6/Omega 3 alımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). Son olarak malign prostat grubu Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden DMH düzeyi ile diyet enerji (kkal/kg), protein (g), omega-3 (g), niasin (mg) ve $B_6$ (mg) alımı arasında pozitif yönde önemli bir ilişki saptamıştır ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.27).

Benign prostat grubu bireylerin ise yaşam tarzı değişkenlerinden stres düzeyi ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımı arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.27). Bu grup Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden sirkadiyen ritim durumu ile diyet enerji (kkal), enerji (kkal/kg), protein (g/kg), posa (g), $B_6$ (mg), magnezyum (mg), demir (mg), çinko (mg) ve bakır (mg) alımı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken aynı grubun uyku kalitesinin ise diyet kolesterol (mg) alımı ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Son olarak yine benign prostat grubun yaşam tarzı değişkenlerinden Akdeniz diyet uyumu ile protein (g, protein (g/kg), protein (%), hayvansal protein (g), TDYA (%), $B_2$ vitamini (mg), niasin (mg), kalsiyum (mg), fosfor (mg) ve demir (mg) alımı arasında pozitif anlamlı bir ilişki görülmüşken, aynı grubun DMH düzeyinin ise diyet enerji (kkal/kg) ve protein (g/kg) alımı ile negatif yönde anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.27). Literatürde malign veya benign prostatlı bireylerin yaşam tarzı değişkenleri ile diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Diyetin günlük enerji ve besin ögeleri ile yaşam tarzı değişkenleri interaktif olarak etkileşim içindedir. Bu çalışma, PCa'lı bireylerde diyetin günlük enerji ve besin ögeleri ile yaşam tarzı değişkenleri değerlendiren ilk çalışma olmuştur. Ancak bu ilişkilerin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmadan elde edilen sonuçların, PCa'lı bireylerde diyetin günlük enerji ve besin ögeleri ile yaşam tarzı değişkenlerinin değerlendirileceği gelecek çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma prostat kanseri hastalarında beslenme ilişkili epigenetik faktörler ve yaşam biçimi değişikliklerinin tümör baskılayıcı genlerin (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) ekspresyonuna etkisinin ortaya konması amacıyla yürütülmüştür. Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- Malign prostat grubu bireylerde gen ekspresyon düzeyi GSTP1 (0,2±2,96), PTEN (0,8±0,59) ve NKX3.1 (1,3±1,48) iken, benign prostat grubunda GSTP1 (4,5±8,59), PTEN (1,2±1,12) ve NKX3.1 (37,3±26,03) tespit edilmiştir. Benign prostat grubunda GSTP1 PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri malign prostat grubuna göre yüksekken, GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p \leq 0,001$).
- Bu çalışmada Malign prostat grubundaki bireylerin gleason skoru ortalaması 7,1±0,96 tespit edilmiştir. D'Amico risk sınıflaması göre PCa'lı bireylerin çoğunluğu %37,1 ile orta risk ve %41,5 ile yüksek risk grubunda yer almıştır.
- Malign prostat grubu bireylerin BKİ ortalaması: 28,3±,40 $kg/m^2$, benign prostat grubunda ise 28,5±4,44 $kg/m^2$'dir. Malign ve benign prostat grupları arasında BKİ ($kg/m^2$) eşitlendiğinden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubu oluşturan bireylerin antropometrik ölçüm sınıflamaları (bel çevresi, Bel/Boy Oranı oranı ve BKİ) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görülmüştür($p<0,05$).
- Katılımcı gruplar biyokimyasal parametreleri yönünden incelendiğinde malign prostat grubun serum total PSA testosteron, albümin, toplam protein, klor, kalsiyum, fosfor ve MDA değerleri benign prostat gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- Malign prostat grubu bireylerin düşük GSTP1 PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları sırasıyla %97,6, %63,4 ve %52,1 ve benign prostat grubun sırasıyla %57'1, %54'8 ve %4'8 iken, malign prostat grubu bireylerin yüksek GSTP1 PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları sırasıyla %2,4, %36,6 ve %48,8 ve benign prostat grubun sırasıyla %42'9, %45'2 ve %95'2 tespit edilmiştir. Benign prostat grubu bireylerin yüksek GSTP1 ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri malign prostat grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında PTEN gen ekspresyonu yönünden önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$.

- Grupların yaşam tarzı değişkenlerinden aktivite türü, toplam enerji harcaması, PAL değerleri DMH ve toplam enerji gereksinmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).
- Malign (%85,4) ve benign (%83,3) grup bireylerin çoğunluğunun Akdeniz diyet uyumunun düşük olduğu saptanmıştır (p>0.05).
- Malign ve benign prostat gruplarına göre bireyler yaşam tarzı değişikliklerinden stres, sirkadiyen ritim ve uyku kalitesi durumları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli iken (p<0,05); Akdeniz diyet uyum durumları arasında önemli bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).
- Katılımcı gruplar arasında diyetle günlük enerji alımları arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır (p>0,05).
- Benign prostat gruptaki bireylerin tam tahıllar ve ekmek, sert kabuklu meyveler ve sert kabuklu meyveler, yeşil yapraklı sebzeler ve meyve tüketim miktarı malign bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksekken, rafine tahıllar ve ekmek, yumurta, şeker ve seker eklenmiş içecek tüketim miktarları düşüktür (p<0,05)
- Malign ve benign grupta yer alanların diyet toplam antioksidan kapasiteleri arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0,05).
- Bununla birlikte benign prostat grununda yüksek gen ekspresyon düzeyine sahip bireylerde DTAK değerleri düşük gen ekspresyon düzeylerine sahip olan bireylenden istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,05).
- Çalışmaya katılan benign prostat gruptaki bireylerin tam tahıllar ve ekmek, sert kabuklu meyveler ve sert kabuklu meyveler, yeşil yapraklı sebzeler ve meyve tüketim miktarı malign prostat grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksekken, rafine tahıllar ve ekmek, yumurta, şeker ve seker eklenmiş içecek tüketim miktarı ise düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,05)

  - Gruplar arasında besin tüketim sıklığı ile tespit edilen besin grupları tüketim miktarları açısından malign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, ekmek, sebze ve meyve, sert kabuklu meyveler , çay ve kahve, şekerli besinler, içecek ve meyve suyu ve çikolata tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmişken, benign prostat grubundaki bireylerin ise GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, ekmek, kurubaklagil, sebze, meyve, sert kabuklu meyveler, sos ve katı yağ,

çay ve kahve, şekerli besinler, içecek ve meyve suyu ve alkollü içecek tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$)

- Katılımcı bireylerin gen ekspresyon düzeyi ile antropometrik ölçümleri açısından sadece malign prostat grubu bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile BKİ ve yağsız vücut kütlesi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Bireylerin prostat tümör göstergelerinin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi yönünden malign prostat grubunda serbest PSA ile Bel/Kalça oranı ve benign prostat grubunda ise total PSA düzeyi ile vücut su miktarı ve yağsız vücut kütlesi negatif anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$).
- Çalışmamızda malign prostat grubun sirkadiyen ritim yaşam tarzı değişkeni ile PTEN gen ekspresyonu arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki gözlenmişken, benign prostat grubun stres düzeyi ve sirkadiyen ritim yaşam tarzı değişkeni ile NKX3.1 gen ekspresyonu arasında pozitif ve uyku kalitesi ile GSTP1 gen ekspresyonu arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
  - Malign prostat grubu bireylerin prostat tümör göstergeleri olan tümör risk ve garde grubu, gleason skoru, tümör doku oranı ve total ve serbest PSA düzeyleri ile yaşam tarzı değişkenleri arasındaki anlamlı ilişki bulunmuşken ($p<0,05$), benign prostat grubunda tümörlü doku olmadığından yalnızca total ve serbest PSA parametreleri değerlendirilmiş ve total ve serbest PSA parametreleri ile antropometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).
  - Katılımcı malign prostat gruptaki bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum sodyum düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmışken, OSİ değeri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Aynı gruptaki bireylerin PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum ürik asit düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine gruptaki bireylerin NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile OSİ değeri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Benign prostat grupta ise bireylerin GSTP1 gen ekspresyon düzeyi ile serum fosfor ve OSİ düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu grup Grupların PTEN gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür. Yine bu gruptaki Grupların NKX3.1 gen ekspresyon düzeyi ile serum hemoglobin değeri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0,05$).
- Çalışmamızda PTEN ve NKX3.1 prostat spesifik genler olup literatür çalışmamalarında ekspresyon düzeyi açısından anlamlı çıkmalarına rağmen çalışmamızda bu genlerin

ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Malign ve benign prostat grubu bireylerde ise PTEN gen ekspresyonu GSTP1 gen ekspresyonu ile pozitif yönde anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$).

- Bu çalışmada Grupların tümör parametreleri bazı prostat spesifik biyokimyasal değerler ile beklendik Şekilde anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Çalışmamıza spesifik değerlendirdiğimiz serum PTEN ve NKX3.1 ise Gleason garde grubu ile negatif yönde önemli ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
- Diyetin makro ve mikro besin ögeleri ile malign ve benign prostat grubundaki gönüllülerin GSTP1ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
- Çalışma sonuçları katılımcı bireylerin diyetle günlük enerji ve bazı besin ögesi alım miktarları ile tümör göstergeleri arasında önemli bir ilişki görülmüştür ($p<0,05$).
- Malign ve benign bireylerin yaşam tarzı değişkenleri ile diyetle günlük enerji ve bazı besin ögesi alım miktarları ile arasında önemli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Bireylerin GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyonları ile besin tüketim sıklığı ile tespit edilen et ve et grupları, ekmek, kurubaklagil, sebze ve meyve grubu, sert kabuklu meyveler tüketimleri arasında önemli ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda aşağıda belirtilen öneriler geliştirilmiştir.

Prostat neoplazmaların etiyolojisinde belirli faktörlerin önemi bilinmesine rağmen, prostat tümör oluşumunu etkileyen faktörlerin nedenleri günümüze kadar kadar netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda beslenme alışkanlıklarının prostat kanseri (PCa) gelişim riski üzerinde etkili olduğu ve bu etkiye yaşam tarzı değişikliklerinin eşlik ettiği görülmüştür. Bu durum, prostat kanseri veya PCa gelişim riski olan bireylerde bireye özgü yeterli ve dengeli diyet modifikasyonlarının hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli stratejilerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Bu amaçla sağlıklı beslenmede; besin çeşitliliği sağlanmalı, günde en az üç öğün beslenilmeli, ideal vücut ağırlığı ve kas gücü korunmalı, besinler doğru hazırlanmalı, pişirilmeli ve saklanmalı, antioksidan kapasitesi yüksek sebze ve meyveler bol ve çeşitli tüketilmeli, tam tahıllı ekmek ve diğer tahıllar yeterli miktarda tüketilmeli, doymuş yağ

tüketimi azaltılmalı, su ve diğer sıvılar yeterli miktarda tüketilmeli, posa tüketimi artırılmalı, tuz ve sodyum tüketimi ve şeker tüketimi azaltılmalı ve alkol içilmemeli ve sigara kullanılmamalıdır.

Prostat kanserli veya PCa riski taşıyan bireylerin beslenme alışkanlıklarının regülasyonunun yanında PCa oluşumuna etki ettiği çalışmamızda tespit edilen stres düzeyi, sirkadiyen ritim, uyku kalitesi, Akdeniz diyet uyumu, fiziksel aktivite düzeyi ve DMH'ın bireye özgü adaptasyonunun sağlanması ayrı bir önem arz ermektedir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız klinik PCa örneklerinde GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerini eş zamanlı değişiklikleri değerlendiren ilk çalışmadır. Prostat kanserinde azalan GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeylerine etki eden çok yönlü faktör bulunmaktadır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda çalışmamız klinik PCa örneklerinde GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri ile beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerini değerlendiren ilk çalışma olması ile gelecek çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

Protein, TDYA, ÇDYA, kolesterol, omega 3 ve 6, A vitamini, E vitamini, $B_1$ vitamini, $B_2$ vitamini, niasin, folik asit, potasyum, magnezyum, fosfor ve demir gibi besin ögelerinin diyetle günlük alım miktarları ve et ve et grupları, ekmek, kurubaklagil, sebze ve meyve grubu, sert kabuklu meyveler tüketimleri ile GSTP1, PTEN ve NKX3.1 gen ekspresyon düzeyleri arasında önemli ilişkilerin olduğu görülmüştür. Azalan gen ekspresyonlarının iyileştirilmesine yönelik uygun terapötik beslenme müdahaleleri ve yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması PCa önleme stratejilerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

<u>Bu çalışmanın sınırlılıkları</u>

Bu çalışma Türk bireyler üzerinde planlanıp yürütülmüştür. Çalışmanın tek bir ırk türü üzerinde yürütülmesi sonuçların genellenebilirliği açısından sınırlılığa sebep olmaktadır.

Bu çalışmada veriler Koronavirüs hastalığı (COVID-19) küresel salgını döneminde toplanmıştır. Bu dönemde bireyin geçirmiş olabileceği COVID-19 enfeksiyonunun biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği bilinmektedir. Ayrıca salgın döneminde uygulanan karantinalar bireylerin beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmiştir.

Bu çalışmanın güçlü yönleri

Çalışmamız Gruplarından alınan fresh prostat biyopsilerinden elde edilen dokular üzerinde tümör koruyucu GSTP1, PTEN ve NKX3.1 genlerin ekspresyonların analiz edilmesi ve beslenme ve yaşam tarzı ile ilişkilendirilmesini içermektedir

Çalışmamız beslenme ve yaşam biçimi değişikliği ile ilişkili epigenetik mekanizmaların GSTP1, NKX3.1 ve PTEN gen ekspresyon seviyelerine etkisinin değerlendirildiği ilk çalışma özelliğini taşımakta olup, bu özelliği ile literatüre katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda bireylerin DMH düzeyleri Cosmed-FitMate GS indirekt kalorimetre cihazı ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda GSTP1, PTEN ve NKX3.1 genlerin mRNA ekspresyonları serumda değil fresh prostat biyopsilerinden elde edilen dokular üzerinde yapılmış olup, GSTP1, PTEN ve NKX3.1'in kan serum düzeyleride paralel olarak çalışılmıştır.

Çalışmamızda tek gen değil birden fazla (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin mRNA ekspresyon düzeyleri çalışılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında PCa tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemlere ile kombine edilmiş bireye özgü yeteli ve dengeli beslenme müdahalesi ile birlikte sağlıklı yaşam biçimi protokolleri ortaya konması, gelecekte prostat kanserli bireylerin yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir.

# KAYNAKLAR


1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., and Jemal, A. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 71(3), 209-249.

2. Zaorsky, N., Churilla, T., Egleston, B., Fisher, S., Ridge, J., and Horwitz, E. (2016). Causes of death among cancer patients. *Annals of Oncology*, 28(2), 400-407.

3. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6), 394-424.

4. Aus, G., Abbou, C. C., Bolla, M., Heidenreich, A., van Poppel, H., Schmid, H. P.,and Zattoni, F. (2018). *Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Kılavuz*u.

5. Guo, C.C., and Czerniak, B. (2023). Updates of Prostate Cancer from the 2022 World Health Organization Classification of the Urinary and Male Genital Tumors. *Journal of Clinical and Translational Pathology*, (712), 13-22.

6. Sağlık Bakanlığı. (2018). *Türkiye'de ve Dünyada Kanser Epidemiyolojisi.* Akara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 442-453.

7. Zaorsky, N.G., Churilla, T., Egleston, B., Fisher, S., Ridge, J., and Horwitz, E. (2017). Causes of death among cancer patients. *Annals of oncology*, 28(2), 400-407.

8. Whittemore, A.S., Kolonel, L.N., Wu, A.H., John, E.M., Gallagher, R.P., and Howe, G.R. (1995). Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 87(9), 652-661.

9. Rawla, P., Sunkara, T., and Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World journal of oncology*, 10(1), 10.

10. Gonzalgo, M.L., and Isaacs, W.B. (2003). Molecular pathways to prostate cancer. *The Journal of urology*, 170(6), 2444-2452.

11. Nelson, W.G., DeMarzo, A.M., and Yegnasubramanian, S. (2014). The diet as a cause of human prostate cancer. *Advances in Nutrition and Cancer*, 51-68.

12. Nelson, W.G., De Marzo, A.M., and Isaacs, W.B. (2003). Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(4), 366-381.

13. Meiers, I., Shanks, J.H., and Bostwick, D.G. (2007). Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: Review 2007. *Pathology*, 39(3), 299-304.

14. Benesh, E.C., Humphrey, P.A., Wang, Q., and Moley, K.H. (2013). Maternal high-fat diet induces hyperproliferation and alters Pten/Akt signaling in prostates of offspring. *Scientific Reports*, 3(1), 1-8.

15. Zhang, H.N., Yu, C.X., Zhang, P.J., Chen, W.W., Jiang, A.L., and Kong, F. (2007). Curcumin downregulates homeobox gene NKX3. 1 in prostate cancer cell LNCaP. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(3), 423-430.

16. Shivappa, N., Bosetti, C., Zucchetto, A., Montella, M., Serraino, D., and La Vecchia, C. (2015). Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *British Journal of Nutrition*, 113(2), 278-283.

17. Kim, K.-c., Friso, S., and Choi, S.W. (2009). DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(12), 917-926.

18. Masko, E.M., Allott, E.H., and FreedLand, S.J. (2013). The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *European Urology*, 63(5), 810-820.

19. Kroke, A., Klipstein-Grobusch, K., Voss, S., Möseneder, J., Thielecke, F., and Noack, R. (1999). Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(4), 439-447.

20. Tate, P.L., Bibb, R., and Larcom, L.L. (2011). Milk stimulates growth of prostate cancer cells in culture. *Nutrition and Cancer*, 63(8), 1361-1366.

21. Narita, S., Nara, T., Sato, H., Koizumi, A., Huang, M., and Inoue, T. (2019). Research evidence on high-fat diet-induced prostate cancer development and progression. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 597.

22. Di Sebastiano, K.M., and Mourtzakis, M. (2014). The role of dietary fat throughout the prostate cancer trajectory. *Nutrients*, 6(12), 6095-6109.

23. Kontou, N., Psaltopoulou, T., Panagiotakos, D., Dimopoulos, M.A., and Linos, A. (2011). The mediterranean diet in cancer prevention: a review. *Journal of Medicinal Food*, 14(10), 1065-1078.

24. Verberne, L., Bach Faig, A., Buckland, G., and Serra Majem, L. (2010). Association between the Mediterranean diet and cancer risk: a review of observational studies. *Nutrition and Cancer*, 62(7), 860-870.

25. Schwingshackl, L., and Hoffmann, G. (2014). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*, 135(8), 1884-1897.

26. Capurso, C., and Vendemiale, G. (2017). The Mediterranean diet reduces the risk and mortality of the prostate cancer: A narrative review. *Frontiers in Nutrition*, 4, 38.

27. López-Guarnido, O., Álvarez-Cubero, M.J., Saiz, M., Lozano, D., Rodrigo, L., and Pascual, M. (2015). Mediterranean diet adherence and prostate cancer risk. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1012-1019.

28. Pacheco, S.O., Pacheco, F.J., Zapata, G.M., Garcia, J.M., Previale, C.A., and Cura, H.E. (2016). Food habits, lifestyle factors, and risk of prostate cancer in Central Argentina: a case control study involving self-motivated health behavior modifications after diagnosis. *Nutrients*, 8(7), 419.

29. Golemis, E.A., Scheet, P., Beck, T.N., Scolnick, E.M., Hunter, D.J., and Hawk, E. (2018). Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes & Development*, 32(13-14), 868-902.

30. Sprod, L.K., Palesh, O.G., Janelsins, M.C., Peppone, L.J., Heckler, C.E., and Adams, M.J. (2010). Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Community Oncology*, 7(10), 463.

31. Shimba, S., Ogawa, T., Hitosugi, S., Ichihashi, Y., Nakadaira, Y., and Kobayashi, M. (2011). Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PloS One*, 6(9), e25231.

32. Markt, S.C., Valdimarsdottir, U.A., Shui, I.M., Sigurdardottir, L.G., Rider, J.R., and Tamimi, R.M. (2015). Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer. *Cancer Causes & Control*, 26(1), 25-33.

33. Robaire, B., Pryor, J., and Trasler, J. (1995). Handbook of andrology. *American Society of Andrology, Lawrence*, 869-877.

34. Seisen, T., Rouprêt, M., Faix, A., and Droupy, S. (2012). The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, 22, 2-6.

35. Mitterberger, M., Horninger, W., Aigner, F., Pinggera, G.M., Steppan, I., and Rehder, P. (2010). Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging*, 10(1), 40.

36. Kumar, A., and Sharma, M. (2017). The prostate gland. In: *Basics of human andrology:* a textbook. New Delhi: Springer, 20.

37. Singh, O., and Bolla, S.R. (2020). *Anatomy, abdomen and pelvis, prostate*. StatPearls: StatPearls Publishing. 133-135.

38. Amin, M., Khalid, A., Tazeen, N., Yasoob, M. (2010). Zonal anatomy of prostate. *Annals of King Edward Medical University*, 16(3), 138-138.

39. Costello, L.C., and Franklin, R.B. (2016). A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 611, 100-112.

40. Cox, A., Jefferies, M., and Persad, R. (2019). Prostate Structure and Function. *Blandy's Urology*, 509-521.

41. Oelke, M. (2020). Physiology and Pharmacology of the Prostate. In: C. Chapple, W. Steers and C. Evans (eds) *Urologic Principles and Practice.* Springer Specialist Surgery Series. Switzerland: Springer Cham., 127-150.

42. Cunha, G.R., Vezina, C.M., Isaacson, D., Ricke, W.A., Timms, B.G., and Cao, M. (2018). Development of the human prostate. *Differentiation*, 103, 24-45.

43. Schalken, J.A., and van Leenders, G. (2003). Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology*, 62(5), 11-20.

44. Baydar, D.E. (2017). Prostat kanser patolojisi. *Türk Radyoloji Derneği*, 5, 370-382.

45. Phua, T.J. (2021). The etiology and pathophysiology genesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a new perspective. *Medicines*, 8(6), 30.

46. Guimaraes, C.T., Sauer, L.J., Romano, R.F., Pacheco, E.O., and Bittencourt, L.K. (2020). Prostate benign diseases. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 29(1), 1-16.

47. Kellerman, R.D., Rakel, D., and Association, K.W.M.P., (2021). *Conn's Current Therapy 2022*: London: Elsevier Health Sciences. 331-353.

48. Moon, T.D. (2004). α-Blockers in prostatitis. *Current Prostate Reports*, 2(3), 145-149.

49. Güven, M.D., Yıkılmaz, T.N., Erdem Öztürk, M., and Başar, H. (2018). Granulomatous Prostatitis: Case Report and Review of the Literature. *Bulletin of Urooncology*, 17, 117-119.

50. Davis, N.G., and Silberman, M. (2021). *Bacterial acute prostatitis.* StatPearls: StatPearls Publishing. 66-71.

51. Doiron, R.C., and Nickel, J.C. (2018). Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Canadian Urological Association Journal*, 12(3), 161.

52. Egan, K.J., and Krieger, J.L. (1997). Chronic abacterial prostatitis–a urological chronic pain syndrome? *Pain*, 69(3), 213-218.

53. Bertelli, E., Zantonelli, G., Cinelli, A., Pastacaldi, S., Agostini, S., and Neri, E. (2022). Granulomatous Prostatitis, the Great Mimicker of Prostate Cancer: Can Multiparametric MRI Features Help in This Challenging Differential Diagnosis? *Diagnostics*, 12(10), 2302.

54. Shukla, P., Gulwani, H.V., and Kaur, S. (2017). Granulomatous prostatitis: clinical and histomorphologic survey of the disease in a tertiary care hospital. *Prostate International*, 5(1), 29-34.

55. Yang, X.J., and Richie, J.P. (2017). Precancerous lesions of prostate: Pathology and clinical implications. *Uptodate Literture Review July*, 72-88.

56. Epstein, J.I. (2009). Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Archiv*, 454(1), 1-16.

57. de Godoy Fernandes, G., Pedrina, B., de Faria Lainetti, P., Kobayashi, P.E., Govoni, V.M., and Palmieri, C. (2021). Morphological and molecular characterization of proliferative inflammatory atrophy in canine prostatic samples. *Cancers*, 13(8), 1887.

58. Woenckhaus, J., and Fenic, I. (2008). Proliferative inflammatory atrophy: a background lesion of prostate cancer? *Andrologia*, 40(2), 134-137.

59. Nelson, W.G., DeMarzo, A.M., and Yegnasubramanian, S. (2014). The Diet as a Cause of Human Prostate Cancer. In: V. Zappia, S. Panico, G. Russo, A. Budillon and F. Della Ragione (eds) *Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research*, Berlin, Heidelberg: Springer, 51-68.

60. Feneley, M.R., and Busch, C. (1997). Precursor lesions for prostate cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(10), 533-539.

61. Zynger, D.L., and Yang, X. (2009). High-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the prostate: the precursor lesion of prostate cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2(4), 327.

62. Chrisofos, M., Papatsoris, A., Lazaris, A., and Deliveliotis, C. (2007). Precursor lesions of prostate cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 44(3), 243-270.

63. Aslan, G., Mammadov, E., Kizer, O., ve Yörükoğlu, K. (2010). Biyopside yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi veya malignite kuşkulu odak varlığında TUR-P sonuçları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 113-117.

64. Bostwick, D.G., Srigley, J., Grignon, D., Maksem, J., Humphrey, P., and van der Kwast, T.H. (1993). Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Human Pathology*, 24(8), 819-832.

65. Armah, H.B., and Parwani, A.V. (2008). Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology*, 3(1), 1-4.

66. De Marzo, A.M., Marchi, V.L., Epstein, J.I., and Nelson, W.G. (1999). Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*, 155(6), 1985-1992.

67. Billis, A. (2010). Prostatic atrophy: clinicopathological significance. *International Brazilian Journal of Urology*, 36, 401-409.

68. Kryvenko, O.N., Jankowski, M., Chitale, D.A., Tang, D., RundLe, A., and Trudeau, S. (2012). Inflammation and preneoplastic lesions in benign prostate as risk factors for prostate cancer. *Modern Pathology*, 25(7), 1023-1032.

69. Leone, A., Gershman, B., Rotker, K., Butler, C., Fantasia, J., and Miller, A. (2016). Atypical small acinar proliferation (ASAP): is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 19(1), 68-71.

70. Koca, O., Çalışkan, S., Öztürk, M.İ., Güneş, M., and Karaman, M.I. (2011). Significance of atypical small acinar proliferation and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostate biopsy. *Korean Journal of Urology*, 52(11), 736-740.

71. Tsampoukas, G., Manolas, V., Brown, D., Dellis, A., Deliveliotis, K., and Moussa, M. (2021). Atypical small acinar proliferation and its significance in pathological reports in modern urological times. *Asian Journal of Urology*, 9(1), 12-17.

72. Danacı, M. (2017). Benign prostat hiperplazisi. *Türk Radyoloji Derneği*, 5(3), 482-490.

73. Çetinkaya, M., ve Öztekin, Ç.V. (2011). Benign prostat hiperplazisi ve heredite. *Üroonkoloji Bülteni*, 4, 20-22.

74. Başok, E., ve Tokuç, R. (2009). Benign Prostat Hiperplazisi tedavisinde minimal invaziv yöntemler medikal tedavinin yerini alabilir mi. *Üroonkoloji Bülteni,* 38-43.

75. Langan, R.C. (2019). Benign prostatic hyperplasia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46(2), 223-232.

76. Chughtai, B., Forde, J.C., Thomas, D.D.M., Laor, L., Hossack, T., and Woo, H.H. (2016). Benign prostatic hyperplasia. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-15.

77. Lokeshwar, S.D., Harper, B.T., Webb, E., Jordan, A., Dykes, T.A., Neal Jr, D.E. (2019). Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Translational Andrology and Urology*, 8(5), 529.

78. Pisco, J.M., Bilhim, T., Costa, N.V., Torres, D., Pisco, J., and Pinheiro, L.C. (2020). Randomised clinical trial of prostatic artery embolisation versus a sham procedure for benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 77(3), 354-362.

79. Cooper, G.M., Hausman, R.E., and Hausman, R.E., (2007). *The cell: a molecular approach.* Washington, DC: ASM Press, 467-519.

80. Siddiqui, E., Mumtaz, F.H., and Gelister, J. (2004). Understanding prostate cancer. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 124(5), 219-221.

81. Matoso, A., and Epstein, J.I. (2019). Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology*, 74(1), 135-145.

82. Eidelman, E., Twum Ampofo, J., Ansari, J., and Siddiqui, M.M. (2017). The metabolic phenotype of prostate cancer. *Frontiers in Oncology*, 7, 131.

83. National Health Commission of the People's Republic of China. (2022). National guidelines for diagnosis and treatment of prostate cancer 2022 in China (English version). *Chinese Journal of Cancer Research*, 34(3), 270-288.

84. Ahmad, F., Cherukuri, M.K., and Choyke, P.L. (2021). Metabolic reprogramming in prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 125(9), 1185-1196.

85. Bader, D.A., Hartig, S.M., Putluri, V., Foley, C., Hamilton, M.P., and Smith, E.A. (2019). Mitochondrial pyruvate import is a metabolic vulnerability in androgen receptor-driven prostate cancer. *Nature Metabolism*, 1(1), 70-85.

86. Mah, C.Y., Nassar, Z.D., Swinnen, J.V., and Butler, L.M. (2020). Lipogenic effects of androgen signaling in normal and malignant prostate. *Asian Journal of Urology*, 7(3), 258-270.

87. Hara, N., and Nishiyama, T. (2014). Androgen metabolic pathway involved in current and emerging treatment for men with castration resistant prostate cancer: intraprostatic androgens as therapeutic targets and endocrinological biomarkers. *Current Drug Targets*, 15(13), 1215-1224.

88. Prescott, J.L., Blok, L., and Tindall, D.J. (1998). Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3. 1. *The Prostate*, 35(1), 71-80.

89. Costello, L.C., and Franklin, R.B. (2006). The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular Cancer*, 5(1), 1-13.

90. Zadra, G., Photopoulos, C., Tyekucheva, S., Heidari, P., Weng, Q.P., and Fedele, G. (2014). A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. *EMBO Molecular Medicine*, 6(4), 519-538.

91. Barfeld, S.J., Itkonen, H.M., Urbanucci, A., and Mills, I.G. (2014). Androgen-regulated metabolism and biosynthesis in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 21(4), 57-66.

92. Beier, A.-M.K., Puhr, M., Stope, M.B., Thomas, C., and Erb, H.H. (2022). Metabolic changes during prostate cancer development and progression. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1-12.

93. Ippolito, J.E., Brandenburg, M.W., Ge, X., Crowley, J.R., Kirmess, K.M., and Som, A. (2016). Extracellular pH modulates neuroendocrine prostate cancer cell metabolism and susceptibility to the mitochondrial inhibitor niclosamide. *PLoS One*, 11(7), e0159675.

94. Reina-Campos, M., Linares, J.F., Duran, A., Cordes, T., L'Hermitte, A., and Badur, M.G. (2019). Increased serine and one-carbon pathway metabolism by PKCλ/ι deficiency promotes neuroendocrine prostate cancer. *Cancer Cell*, 35(3), 385-400. e389.

95. Santoni, M., Aurilio, G., Maccioni, A., Nolè, F., and Battelli, N. (2019). Key players of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Annals of Translational Medicine*, 7(3), 112.

96. Wang, L., Lu, B., He, M., Wang, Y., Wang, Z., and Du, L. (2022). Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 10, 811044.

97. Koçak, T., ve Nilüfer, A. (2022). Prostat kanseri etiyoloji ve tedavisinde beslenmenin rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 1247-1256.

98. Yencilek, F., Koca, O., ve Kuru, M. (2018). Prostat kanserinde tanı. *Nuclear Medicine Seminars*, 4(3), 163-173.

99. Bakır, B., Tuğcu, V., Binbay, M., Özden, E., Erbin, A., Özgör, F., ve Türkay, R. (2018). *Prostat kanserinde multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ve hedefe yönelik biyopsi kılavuzu.* İstanbul: Türk Üroloji Derneği, 4-20.

100. Mottet, N., van den Bergh, R.C., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M.G., and De Santis, M. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European Urology*, 79(2), 243-262.

101. Steiger, P., and Thoeny, H.C. (2016). Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging*, 16(1), 1-9.

102. Tang, Y., Cui, Y., Zhang, S., and Zhang, L. (2019). The sensitivity and specificity of serum glycan-based biomarkers for cancer detection. *Progress in molecular biology and translational science*, 162, 121-140.

103. Akbayır, S., ve Muşlu, N. (2016). Prostat kanseri tanisinda prostat spesifik antijen ve türevleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 14(3), 189-204.

104. Kim, J.H., and Hong, S.K. (2021). Clinical utility of current biomarkers for prostate cancer detection. *Investigative and Clinical Urology*, 62(1), 1.

105. Sandhu, J.S., and Schlegel, P.N. (2004). Prostate Cancer. In: L. Martini (ed.) *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. New York: Elsevier, 125-130.

106. DeAntoni, E.P. (1997). Age-specific reference ranges for PSA in the detection of prostate cancer. *Oncology*, 11(4), 475-482, 485.

107. Song, Z.J., Qian, J.K., Yang, Y., Wu, H.X., Wang, M.Y., and Jiang, S.Y. (2021). PSA density in the diagnosis of prostate cancer in the Chinese population: results from the Chinese Prostate Cancer Consortium. *Asian Journal of Andrology*, 23(3), 300.

108. Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., and Kavanagh, O. (2018). Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of Family Medicine*, 16(2), 149-154.

109. Okotie, O.T., Roehl, K.A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S.N., and Catalona, W.J. (2007). Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 70(6), 1117-1120.

110. Philip, J., Dutta Roy, S., Ballal, M., Foster, C.S., and Javlé, P. (2005). Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU International*, 95(7), 969-971.

111. Boesen, L. (2017). Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Danish Medical Bulletin (online)*, 64(2).

112. Tezcan, Ş., Bekar, Ü., Gürbüz, M.O., and Ergin, G. (2022). The validity and agreement of PI-RADS v2 in the diagnosis of prostate cancer. *Anatolian Current Medical Journal*, 3(4), 303-309.

113. Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., and Villeirs, G. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*, 22(4), 746-757.

114. Liu, J., Zhao, J., Zhang, M., Chen, N., Sun, G., and Yang, Y. (2019). The validation of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for patients with high-risk prostate cancer: a single-center retrospective study. *Cancer Management and Research*, 11, 6521.

115. Park, B.K., and Park, S.Y. (2020). New biopsy techniques and imaging features of transrectal ultrasound for targeting PI-RADS 4 and 5 lesions. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 530.

116. Adhyam, M., and Gupta, A.K. (2012). A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 3(2), 120-129.

117. Suzuki, K., Kise, H., Nishioka, J., and Hayashi, T. (2007). The interaction among protein C inhibitor, prostate-specific antigen, and the semenogelin system. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46-52.

118. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., and Stamey, T.A. (1989). Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of Urology*, 142(1), 71-74.

119. Kneebone, A., Fraser-Browne, C., Duchesne, G.M., Fisher, R., Frydenberg, M., and Herschtal, A. (2020). Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 21(10), 1331-1340.

120. T.C. Sağlık Bakanlığı, (2017). *Prostat kanseri klinik protokolü.* Ankara: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 8.

121. Karaarslan, E. (2017). *Prostat kanseri evrelemesi.* Ankara: Avesta Yayınları, 451-459.

122. Mohler, J.L., Antonarakis, E.S., Armstrong, A.J., D'Amico, A.V., Davis, B.J., and Dorff, T. (2019). Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5), 479-505.

123. Tonry, C., Finn, S., Armstrong, J., and Pennington, S.R. (2020). Clinical proteomics for prostate cancer: Understanding prostate cancer pathology and protein biomarkers for improved disease management. *Clinical Proteomics*, 17(1), 1-31.

124. Abdollahi, A., Meysamie, A., Sheikhbahaei, S., Ahmadi, A., Moradi Tabriz, H., and Bakhshandeh, M. (2012). Inter/intra-observer reproducibility of Gleason scoring in prostate adenocarcinoma in Iranian pathologists. *Urology Journal*, 9(2), 486-490.

125. Robbins, S., and Cotran, R.S. (2005). Patologia bases patológicas das doenças. *Patologia Bases Patológicas das Doenças,* 1592-1592.

126 Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley, J.R., and Humphrey, P.A. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244-252.

127. Gann, P.H. (2002). Risk factors for prostate cancer. *Reviews in Urology*, 4(5), 3.

128. Karunasinghe, N., Lange, K., Yeo Han, D., Goudie, M., Zhu, S., and H Wang, A. (2013). Androgen pathway related gene variants and prostate cancer association in Auckland men. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Formerly Current Pharmacogenomics)*, 11(1), 22-30.

129. Leitzmann, M.F., and Rohrmann, S. (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*, 4(1), 1-11.

130. Rawla, P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63.

131. Sikora, E., Scapagnini, G., and Barbagallo, M. (2010). Curcumin, inflammation, ageing and age-related diseases. *Immunity and Ageing*, 7(1), 1-4.

132. Solana, R., Tarazona, R., Gayoso, I., Lesur, O., Dupuis, G., and Fulop, T. (2012). Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Seminars in Immunology*, 24(5), 331-341.

133. Currie, E., Schulze, A., Zechner, R., Walther, T.C., and Farese Jr, R.V. (2013). Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metabolism*, 18(2), 153-161.

134. Michaud, J.E., Billups, K.L., and Partin, A.W. (2015). Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Therapeutic Advances in Urology*, 7(6), 378-387.

135. Majumdar, S., Buckles, E., Estrada, J., and Koochekpour, S. (2011). Aberrant DNA methylation and prostate cancer. *Current Genomics*, 12(7), 486-505.

136. Taitt, H.E. (2018). Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *American Journal of Men's Health*, 12(6), 1807-1823.

137. Press, D.J., Shariff-Marco, S., Lichtensztajn, D.Y., Lauderdale, D., Murphy, A.B., and Inamdar, P.P. (2022). Contributions of social factors to disparities in prostate cancer risk profiles among black men and non-hispanic white men with prostate cancer in California Socioeconomic and Racial Disparities in Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 31(2), 404-412.

138. Rebbeck, T.R. (2017). Prostate cancer genetics: variation by race, ethnicity, and geography. *Seminars in Radiation Oncology*, 27(1), 3-10.

139. Maluf, F.C., Pereira, F.M.T., Serrano Uson Jr, P.L., Bastos, D.A., Rodrigues da Rosa, D.A., and Wiermann, E.G. (2021). Consensus for treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer: Report from the first global prostate cancer consensus conference for developing countries (PCCCDC). *JCO Global Oncology*, 7, 550-558.

140. Lillard Jr, J.W., Moses, K.A., Mahal, B.A., and George, D.J. (2022). Racial disparities in B lack men with prostate cancer: A literature review. *Cancer*, 128(21), 3787-3795.

141. Johnson, J.R., Woods-Burnham, L., Hooker Jr, S.E., Batai, K., and Kittles, R.A. (2021). Genetic contributions to prostate cancer disparities in men of West African descent. *Frontiers in Oncology*, 11, 770500.

142. Krstev, S., and Knutsson, A. (2019). Occupational risk factors for prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 24(2), 91.

143. Bijoux, W., Cordina-Duverger, E., Balbolia, S., Lamy, P.-J., Rebillard, X., and Tretarre, B. (2022). Occupation and prostate Cancer risk: results from the epidemiological study of prostate cancer (EPICAP). *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 17(1), 1-12.

144. Peng, R., Fang, F., Chen, Z., Yang, S., Dai, C., and Wang, C. (2019). Does exposure to asbestos cause prostate cancer? A systematic literature review and meta-analysis. *Medicine*, 98(3).

145. Dutheil, F., Zaragoza Civale, L., Pereira, B., Mermillod, M., Baker, J.S., and Schmidt, J. (2020). Prostate cancer and asbestos: a systematic review and meta-analysis. *The Permanente Journal*, 24.

146. Godono, A., Clari, M., Franco, N., Ciocan, C., Mansour, I., and Zunarelli, C. (2021). The association between occupational asbestos exposure with the risk of incidence and mortality from prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 1-11.

147. Barul, C., and Parent, M.E. (2021). Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of prostate cancer. *Environmental Health*, 20(1), 1-10.

148. Hinchliffe, A., Alguacil, J., Bijoux, W., Kogevinas, M., Menegaux, F., and Parent, M.E. (2023). Occupational heat exposure and prostate cancer risk: A pooled analysis of case-control studies. *Environmental Research*, 216, 114592.

149. Domínguez, J.M.R., Morano, A.E., Castaño Vinyals, G., Perez Gómez, B., Dierssen Sotos, T., and Peiró, R. (2016). P045 Occupational exposure and prostate cancer in the multicase-control study in spain (MCC-„spain). *Occupational and Environmental Medicine*, 73(1), A135.

150. Blanc Lapierre, A., Sauvé, J.F., and Parent, M.E. (2018). Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(8), 562-572.

151. Smith, C., Perfetti, T., Garg, R., and Hansch, C. (2003). IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food and Chemical Toxicology*, 41(6), 807-817.

152. Luo, K., Luo, X., Cao, W., Hochalter, J.B., Paiano, V., and Sipe, C.J. (2021). Cigarette smoking enhances the metabolic activation of the polycyclic aromatic hydrocarbon phenanthrene in humans. *Carcinogenesis*, 42(4), 570-577.

153. Huncharek, M., Haddock, K.S., Reid, R., and Kupelnick, B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health*, 100(4), 693-701.

154. Islami, F., Moreira, D.M., Boffetta, P., and FreedLand, S.J. (2014). A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European Urology*, 66(6), 1054-1064.

155. Kucera, R., Pecen, L., Topolcan, O., Dahal, A.R., Costigliola, V., and Giordano, F.A. (2020). Prostate cancer management: long-term beliefs, epidemic developments in the early twenty-first century and 3PM dimensional solutions. *EPMA Journal*, 11(3), 399-418.

156. Hiatt, R.A., Anne Armstrong, M., Klatsky, A.L., and Sidney, S. (1994). Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes and Control*, 5(1), 66-72.

157. Wyre, H., and Thrasher, J. B. (2016). Effects of Smoking, Alcohol, and Exercise on Prostate Cancer. In *Prostate Cancer* . Cambridge: Academic Press, 183-189

158. Macke, A.J., and Petrosyan, A. (2022). Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules*, 12(3), 375.

159. Sawada, N., Inoue, M., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Yamaji, T., and Shimazu, T. (2014). Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-based prospective study. *International Journal of Cancer*, 134(4), 971-978.

160. Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A., and Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta–analysis. *BMC Cancer*, 16(1), 1-13.

161. Lega, I.C., and Lipscombe, L.L. (2020). Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 41(1), 33-52.

162. Hsing, A.W., Chua Jr, S., Gao, Y.-T., Gentzschein, E., Chang, L., and Deng, J. (2001). Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(10), 783-789.

163. Wang, M., Yang, Y., and Liao, Z. (2020). Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World Journal of Diabetes*, 11(6), 227.

164. Rahman, I., Athar, M.T., and Islam, M. (2021). Type 2 diabetes, obesity, and cancer share some common and critical pathways. *Frontiers in Oncology*, 10, 600824.

165. Scully, T., Ettela, A., LeRoith, D., and Gallagher, E.J. (2021). Obesity, type 2 diabetes, and cancer risk. *Frontiers in Oncology*, 10, 615375.

166. Kelkar, S., Oyekunle, T., Eisenberg, A., Howard, L., Aronson, W.J., and Kane, C.J. (2021). Diabetes and prostate cancer outcomes in obese and nonobese men after radical prostatectomy. *JNCI Cancer Spectrum*, 5(3), 23.

167. Zhu, D., Toker, M., Shyr, W., Fram, E., Watts, K.L., and Agalliu, I. (2022). Association of obesity and diabetes with prostate cancer risk groups in a multiethnic population. *Clinical Genitourinary Cancer*, 20(3), 299-299.

168. He, C., Zhang, M., Li, J., Wang, Y., Chen, L., and Qi, B. (2022). Novel insights into the consequences of obesity: a phenotype-wide Mendelian randomization study. *European Journal of Human Genetics*, 30(5), 540-546.

169. Onitilo, A.A., Berg, R.L., Engel, J.M., Stankowski, R.V., Glurich, I., and Williams, G.M. (2013). Prostate cancer risk in pre-diabetic men: a matched cohort study. *Clinical Medicine and Research*, 11(4), 201-209.

170. Bansal, D., Bhansali, A., Kapil, G., Undela, K., and Tiwari, P. (2013). Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(2), 151-158.

171. Wang, Y., Liu, X., Yan, P., Tang, J., Chen, T., and Sun, Y. (2020). Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 29(1), 42-52.

172. Cicione, A., Brassetti, A., Lombardo, R., Franco, A., Turchi, B., D'Annunzio, S. (2022). Metabolic syndrome and physical inactivity may be shared etiological agents of prostate cancer and coronary heart diseases. *Cancers*, 14(4), 936.

173. Cunningham, C., O'Sullivan, R., Caserotti, P., Tully, M.A. (2020). Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 30(5), 816-827.

174. Cushen, S.J., Power, D.G., Murphy, K.P., McDermott, R., Griffin, B.T., Lim, M. (2016). Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Clinical nutrition ESPEN*, 13, e39-e45.

175. Kang, D.-W., Fairey, A.S., Boulé, N.G., Field, C.J., Wharton, S.A., Courneya, K.S. (2021). Effects of exercise on cardiorespiratory fitness and biochemical progression in men with localized prostate cancer under active surveillance: the erase randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 7(10), 1487-1495.

176. Tian, S., Ding, M., Sun, H. (2022). The effects of resistance exercise on body composition and physical function in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy: an update systematic review and meta-analysis. *The Aging Male*, 25(1), 281-292.

177. Harrison, S., Tilling, K., Turner, E.L., Martin, R.M., Lennon, R., Lane, J. (2020). Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes & Control*, 31(5), 431-449.

178. Coletta, A.M., Sayegh, N., and Agarwal, N. (2021). Body composition and metastatic prostate cancer survivorship. *Cancer Treatment and Research Communications*, 27, 100322.

179. Lin, Y.C., Shao, I., Juan, Y.H., Yeh, K.Y., Hou, C.P., and Chen, C.L. (2022). The Impact of Exercise on Improving Body Composition and PSA in High-Risk Prostate Cancer Patients on Androgen-Deprivation Therapy. *Nutrients*, 14(23), 5088.

180. Hayashi, T., Fujita, K., Matsushita, M., and Nonomura, N. (2019). Main inflammatory cells and potentials of anti-inflammatory agents in prostate cancer. *Cancers*, 11(8), 1153.

181. Cai, T., Mazzoli, S., Meacci, F., Boddi, V., Mondaini, N., and Malossini, G. (2011). Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *The Journal of Microbiology*, 49(3), 448-454.

182. Huang, L., LaBonte, M.J., Craig, S.G., Finn, S.P., and Allott, E.H. (2022). Inflammation and Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach to Identifying Opportunities for Treatment and Prevention. *Cancers*, 14(6), 1367.

183. Sfanos, K.S., and De Marzo, A.M. (2012). Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*, 60(1), 199-215.

184. Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., and Nonomura, N. (2019). Obesity, inflammation, and prostate cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 201.

185. Cai, T., Santi, R., Tamanini, I., Galli, I.C., Perletti, G., and Bjerklund Johansen, T.E. (2019). Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3833.

186. Karan, D., and Dubey, S. (2016). From inflammation to prostate cancer: the role of inflammasomes. *Advances in Urology*, 2-4.

187. Wagenlehner, F.M., Elkahwaji, J.E., Algaba, F., Bjerklund-Johansen, T., Naber, K.G., and Hartung, R. (2007). The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU International*, 100(4), 733-737.

188. Nelson, W.G., De Marzo, A.M., De Weese, T.L., and Isaacs, W.B. (2004). The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *The Journal of Urology*, 172(5), 6-12.

189. Konaç, E., ve Sözen, S. (2014). Prostat kanserinin tanı ve tedavisinde moleküler biyolojinin kullanım alanları. *Üroonkoloji Bülteni*, 13, 228-235.

190. Patel, A.R., and Klein, E.A. (2009). Risk factors for prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*, 6(2), 87-95.

191. Wallis, C.J., and Nam, R.K. (2015). Prostate cancer genetics: a review. *The Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 26(2), 79.

192. Wang, Y.A., Sfakianos, J., Tewari, A.K., Cordon-Cardo, C., and Kyprianou, N. (2020). Molecular tracing of prostate cancer lethality. *Oncogene*, 39(50), 7225-7238.

193. Macoska, J.A. (1996). *Tumor suppressor genes and oncogenes in human prostate cancer. Hormones and Cancer*. Heidelberg: Springer, 395-414.

194. Abeshouse, A., Ahn, J., Akbani, R., Ally, A., Amin, S., and Andry, C.D. (2015). The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*, 163(4), 1011-1025.

195. Atwell, L.L., Beaver, L.M., Shannon, J., Williams, D.E., Dashwood, R.H., and Ho, E. (2015). Epigenetic regulation by sulforaphane: opportunities for breast and prostate cancer chemoprevention. *Current Pharmacology Reports*, 1(2), 102-111.

196. Şahin, Ö., Ayaz, U., ve Özdemir, S.M. (2019). Epigenetik ve kanser. *Madde, Diyalektik ve Toplum*, 2(1), 94-103.

197. Tahiliani, M., Koh, K.P., Shen, Y., Pastor, W.A., Bandukwala, H., and Brudno, Y. (2009). Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 324(5929), 930-935.

198. Ehrlich, M. (2019). DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*, 14(12), 1141-1163.

199. Kosova, B., Özel, T.B.R., ve Aktan, T.B.Ç. (2011). Prostat kanseri tanısında DNA metilasyonunun yeri var mı? *Üroonkoloji Bülteni*, 2, 33-40.

200. İzmirli, M. (2013). Epigenetik mekanizmalar ve kanser tedavisinde epigenetik yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*, 20(1), 48-51.

201. Yeğin, Z., Filiz, Ö., Haydar, K., Yıldırım, A., ve Büyükalpelli, R. (2020). Mesane tümörlü hastaların kanlarında epigenetik biyobelirteçler olarak protokaderin gen ailesi üyeleri Pcdh8, Pcdh10 ve Pcdh17'nin araştırılması. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(2), 163-171.

202. Graça, I., Pereira-Silva, E., Henrique, R., Packham, G., Crabb, S.J., and Jerónimo, C. (2016). Epigenetic modulators as therapeutic targets in prostate cancer. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 1-24.

203. Goering, W., Kloth, M., and Schulz, W.A. (2012). DNA methylation changes in prostate cancer. *Cancer Epigenetics*, 47-66.

204. Gürel, Ç., Nursal, A., ve Yiğit, S. (2016). Epigenetik ve kanser. *Turkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*, 2(1), 45-51.

205. Çınar, İ., Çetinkaya, S., ve Dursun, H. G. (2016). Kanserde miRNA'ların epigenetik değişiklikleri ve terapötik uygulamaları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (1), 72-78.

206. Hon, G.C., Hawkins, R.D., and Ren, B. (2009). Predictive chromatin signatures in the mammalian genome. *Human Molecular Genetics*, 18(R2), R195-R201.

207. Pellakuru, L.G., Iwata, T., Gurel, B., Schultz, D., Hicks, J., and Bethel, C. (2012). Global levels of H3K27me3 track with differentiation in vivo and are deregulated by MYC in prostate cancer. *The American Journal of Pathology*, 181(2), 560-569.

208. Yegnasubramanian, S., De Marzo, A.M., and Nelson, W.G. (2019). Prostate cancer epigenetics: from basic mechanisms to clinical implications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4), a030445.

209. Purcell, S.A., Elliott, S.A., Baracos, V.E., Chu, Q.S., Sawyer, M.B., and Mourtzakis, M. (2019). Accuracy of resting energy expenditure predictive equations in patients with cancer. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(6), 922-934.

210. Guide, G.S. (2010). *Introduction to gene expression.* Californiya: Life Technologies Corporation, 5-31.

211. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2002). *Studying gene expression and function. Molecular Biology of the Cell.* 4th edition. New York: Garland Science, 401.

212. Kosova, B., Özel, R., ve Aktan, Ç. (2011). Prostat kanseri tanısında DNA metilasyonunun yeri var mı? *Üroonkoloji Bülteni*, 2, 33-40.

213. Baylin, S.B., and Jones, P.A. (2016). Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), a019505.

214. Pastinen, T., Ge, B., and Hudson, T.J. (2006). Influence of human genome polymorphism on gene expression. *Human Molecular Genetics*, 15(1), 9-16.

215. Altintas, D.M., Allioli, N., Decaussin, M., de Bernard, S., Ruffion, A., and Samarut, J. (2013). Differentially expressed androgen-regulated genes in androgen-sensitive tissues reveal potential biomarkers of early prostate cancer. *PloS One*, 8(6), e66278.

216. Glinsky, G.V., Glinskii, A.B., Stephenson, A.J., Hoffman, R.M., and Gerald, W.L. (2004). Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(6), 913-923.

217. Bratt, O. (2002). Hereditary Prostate Cancer: Clinical Aspects. *The Journal of Urology*, 168(3), 906-913.

218. Verhage, B.A., and Kiemeney, L.A. (2003). Inherited predisposition to prostate cancer. *European Journal of Epidemiology*, 18(11), 1027-1036.

219. Kafka, M., Surcel, C., and Heidegger, I. (2021). Recent insights on genetic testing in primary prostate cancer. *Molecular Diagnosis* and *Therapy*, 25(4), 425-438.

220. Kiciński, M., Vangronsveld, J., and Nawrot, T.S. (2011). An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PloS One*, 6(10), e27130.

221. Cerhan, J.R., Parker, A.S., Putnam, S.D., Chiu, B.C., Lynch, C.F., and Cohen, M.B. (1999). Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 8(1), 53-60.

222. Foulkes, W. D., Gudmundsson, J., Stefánsson, K., Cybulski, C., Lubiński, J., Foulkes, W. D., and Powell, I. J. (2010). Prostate cancer in special populations. *Male Reproductive Cancers: Epidemiology, Pathology and Genetics*, 249-288.

223. Mazaris, E., and Tsiotras, A. (2013). Molecular pathways in prostate cancer. *Nephro-Urology Monthly*, *5*(3), 792-800.

224. Wang, G., Zhao, D., Spring, D.J., and DePinho, R.A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes and Development*, 32(17-18), 1105-1140.

225. Gad, S.C. (2014). Glutathione. P. Wexler (ed.). *Encyclopedia of toxicology.* Third Edition. Oxford: Academic Press, 751.

226. Vaish, S., Gupta, D., Mehrotra, R., Mehrotra, S., and Basantani, M.K. (2020). Glutathione S-transferase: A versatile protein family. *3 Biotech*, 10(7), 1-19.

227. Atkinson, H.J., and Babbitt, P.C. (2009). Glutathione transferases are structural and functional outliers in the thioredoxin fold. *Biochemistry*, 48(46), 11108-11116.

228. Singh, R.R., and ReindL, K.M. (2021). Glutathione S-transferases in cancer. *Antioxidants*, 10(5), 701.

229. Henrique, R., and Jerónimo, C. (2004). Molecular detection of prostate cancer: a role for GSTP1 hypermethylation. *European Urology*, 46(5), 660-669.

230. Schnekenburger, M., Karius, T., and Diederich, M. (2014). Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 170.

231. Singal, R., Van Wert, J., and Bashambu, M. (2001). Cytosine methylation represses glutathione S-transferase P1 (GSTP1) gene expression in human prostate cancer cells. *Cancer Research*, 61(12), 4820-4826.

232. Kinzler, K.W., and Vogelstein, B. (1997). Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386(6627), 761-763.

233. Cui, J., Li, G., Yin, J., Li, L., Tan, Y., and Wei, H. (2020). GSTP1 and cancer: expression, methylation, polymorphisms and signaling. *International Journal of Oncology*, 56(4), 867-878.

234. Re, A., Aiello, A., Nanni, S., Grasselli, A., Benvenuti, V., and Pantisano, V. (2011). Silencing of GSTP1, a prostate cancer prognostic gene, by the estrogen receptor-β and endothelial nitric oxide synthase complex. *Molecular Endocrinology*, 25(12), 2003-2016.

235. Vidal, I., Zheng, Q., Hicks, J.L., Chen, J., Platz, E.A., and Trock, B.J. (2021). GSTP1 positive prostatic adenocarcinomas are more common in Black than White men in the United States. *Plos One*, 16(6), e0241934.

236. Stiles, B.L. (2009). Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10: extending its PTENtacles. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(4), 757-761.

237. Bermúdez Brito, M., Goulielmaki, E., and Papakonstanti, E.A. (2015). Focus on PTEN regulation. *Frontiers in Oncology*, 5, 166.

238. da Silva, H.B., Amaral, E.P., Nolasco, E.L., de Victo, N.C., Atique, R., and Jank, C.C. (2013). Dissecting major signaling pathways throughout the development of prostate cancer. *Prostate Cancer*, 2-15.

239. Poluri, R.T.K., and Audet Walsh, É. (2018). Genomic deletion at 10q23 in prostate cancer: more than PTEN loss? *Frontiers in Oncology*, 8, 246.

240. Wang, L., Xiong, H., Wu, F., Zhang, Y., Wang, J., and Zhao, L. (2014). Hexokinase 2-mediated Warburg effect is required for PTEN-and p53-deficiency-driven prostate cancer growth. *Cell Reports*, 8(5), 1461-1474.

241. Ittmann, M.M. (1998). Chromosome 10 alterations in prostate adenocarcinoma. *Oncology Reports*, 5(6), 1329-1364.

242. Turnham, D.J., Bullock, N., Dass, M.S., Staffurth, J.N., and Pearson, H.B. (2020). The PTEN conundrum: how to target PTEN-deficient prostate cancer. *Cells*, 9(11), 2342.

243. Kim, R.H., Peters, M., Jang, Y., Shi, W., Pintilie, M., and Fletcher, G.C. (2005). DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN. *Cancer Cell*, 7(3), 263-273.

244. Li, W., Zhang, T., Guo, L., and Huang, L. (2018). Regulation of PTEN expression by noncoding RNAs. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 37(1), 1-12.

245. Jiang, B.H., and Liu, L.Z. (2009). PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in Cancer Research*, 102, 19-65.

246. Rebello, R.J., Pearson, R.B., Hannan, R.D., and Furic, L. (2017). Therapeutic approaches targeting MYC-driven prostate cancer. *Genes*, 8(2), 71.

247. Zhou, X., Yang, X., Sun, X., Xu, X., Li, X.a., and Guo, Y. (2019). Effect of PTEN loss on metabolic reprogramming in prostate cancer cells. *Oncology Letters*, 17(3), 2856-2866.

248. Lotan, T.L., Carvalho, F.L., Peskoe, S.B., Hicks, J.L., Good, J., and Fedor, H.L. (2015). PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Modern Pathology*, 28(1), 128-137.

249. Zu, K., Martin, N.E., Fiorentino, M., Flavin, R., Lis, R.T., and Sinnott, J.A. (2013). Protein expression of PTEN, insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR), and lethal prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 22(11), 1984-1993.

250. Jamaspishvili, T., Berman, D.M., Ross, A.E., Scher, H.I., De Marzo, A.M., and Squire, J.A. (2018). Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 15(4), 222-234.

251. Griffin, J., Chen, Y., Catto, J.W., and El Khamisy, S. (2022). Gene of the month: NKX3. 1. *Journal of Clinical Pathology*, 75(6), 361-364.

252. Abate-Shen, C., Shen, M.M., Gelmann, E. (2008). Integrating differentiation and cancer: the Nkx3. 1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation*, 76(6), 717-727.

253. Gurel, B., Ali, T.Z., Montgomery, E.A., Begum, S., Hicks, J., and Goggins, M. (2010). NKX3. 1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(8), 1097.

254. Wang, S., Clarke, P.A., Davis, R., Mumuni, S., and Kwabi Addo, B. (2016). Sex steroid-induced DNA methylation changes and inflammation response in prostate cancer. *Cytokine*, 86, 110-118.

255. Asatiani, E., Huang, W.-X., Wang, A., Rodriguez Ortner, E., Cavalli, L.R., and Haddad, B.R. (2005). Deletion, methylation, and expression of the NKX3. 1 suppressor gene in primary human prostate cancer. *Cancer Research*, 65(4), 1164-1173.

256. Papachristodoulou, A., Rodriguez-Calero, A., Panja, S., Margolskee, E., Virk, R.K., and Milner, T.A. (2021). NKX3. 1 localization to mitochondria suppresses prostate cancer initiation. *Cancer Discovery*, 11(9), 2316-2333.

257. Supic, G., Jagodic, M., and Magic, Z. (2013). Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. *Nutrition and Cancer*, 65(6), 781-792.

258. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., and Arcoraci, V. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.

259. Souza, K.M., De Vivo, I., Chen, C.Y., Nogueira, F.R., Aun, A.G., and Arruda, N.M. (2021). Oxidative stress, DNA damage, inflammation and gene expression in occupationally exposed university hospital anesthesia providers. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 62(2), 155-164.

260. He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., and Ma, X. (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532-553.

261. Ahmad, M., Suhail, N., Mansoor, T., Banu, N., and Ahmad, S. (2012). Evaluation of oxidative stress and DNA damage in benign prostatic hyperplasia patients and comparison with controls. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 27(4), 385-388.

262. Shukla, S., Srivastava, J.K., Shankar, E., Kanwal, R., Nawab, A., and Sharma, H. (2020). Oxidative stress and antioxidant status in high-risk prostate cancer subjects. *Diagnostics*, 10(3), 126.

263. Pardo, J.C., Ruiz de Porras, V., Gil, J., Font, A., Puig-Domingo, M., and Jordà, M. (2022). Lipid Metabolism and Epigenetics Crosstalk in Prostate Cancer. *Nutrients*, 14(4), 851.

264. Colli, J.L., and Colli, A. (2005). Comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices in the United States. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 23(6), 390-398.

265. Gunnell, D., Oliver, S., Peters, T., Donovan, J., Persad, R., and Maynard, M. (2003). Are diet–prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-1 and IGFBP-3 in healthy middLe-aged men. *British Journal of Cancer*, 88(11), 1682.

266. Kaklamani, V.G., Linos, A., Kaklamani, E., Markaki, I., Koumantaki, Y., and Mantzoros, C.S. (1999). Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor–binding protein 3 concentrations in healthy adults. *Journal of Clinical Oncology*, 17(10), 3291-3298.

267. Jeong, S.-H., Kang, D., Lim, M.-W., Kang, C.S., and Sung, H.J. (2010). Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat. *Toxicological Research*, 26(4), 301.

268. Peisch, S.F., Van Blarigan, E.L., Chan, J.M., Stampfer, M.J., and Kenfield, S.A. (2017). Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World Journal of Urology*, 35(6), 867-874.

269. Oczkowski, M., Dziendzikowska, K., Pasternak-Winiarska, A., Włodarek, D., and Gromadzka Ostrowska, J. (2021). Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients*, 13(2), 496.

270. Allis, C.D., and Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics*, 17(8), 487-500.

271. Kadayifci, F.Z., Zheng, S., and Pan, Y.X. (2018). Molecular mechanisms underlying the link between diet and DNA methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 4055.

272. Shabbeer, S., Williams, S.A., Simons, B.W., Herman, J.G., and Carducci, M.A. (2012). Progression of Prostate Carcinogenesis and Dietary Methyl Donors: Temporal DependenceProstate Carcinogenesis and Dietary Methyl Donors. *Cancer Prevention Research*, 5(2), 229-239.

273. Pudenz, M., Roth, K., and Gerhauser, C. (2014). Impact of soy isoflavones on the epigenome in cancer prevention. *Nutrients*, 6(10), 4218-4272.

274. Lundstrom, K. (2019). Epigenetics, nutrition, disease and drug development. *Current Drug Discovery Technologies*, 16(4), 386-391.

275. Hao, Q., Wu, Y., Vadgama, J.V., and Wang, P. (2022). Phytochemicals in Inhibition of Prostate Cancer: Evidence from Molecular Mechanisms Studies. *Biomolecules*, 12(9), 1306.

276. Lin, P.H., Aronson, W., and FreedLand, S.J. (2015). Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Medicine*, 13(1), 1-15.

277. Rolls, B.J. (2009). The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology and Behavior*, 97(5), 609-615.

278. Yıldırım, M.P., ve Özcan, B.A. (2021). Diyet enerji yoğunluğunun diyet kalitesi ve antropometrik ölçümler ile ilişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(2), 38-46.

279. Wang, J., Zhang, W., Sun, L., Yu, H., Ni, Q.X., and Risch, H.A. (2013). Dietary energy density is positively associated with risk of pancreatic cancer in urban Shanghai Chinese. *The Journal of Nutrition*, 143(10), 1626-1629.

280. Jalilpiran, Y., Mehranfar, S., Jafari, A., Mohajeri, S.A.R., and Faghih, S. (2021). Dietary energy density and risk of prostate cancer:(A case–control study). *Clinical Nutrition ESPEN*, 43, 342-347.

281. Marshall, C.H., and Joshu, C.E. (2020). Mounting weight of evidence on the importance of body weight for men with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(18), 2007.

282. Wilson, R.L., Newton, R.U., Taaffe, D.R., Hart, N.H., Lyons Wall, P., and Galvão, D.A. (2021). Weight loss for obese prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(3), 470.

283. Drake, I., Sonestedt, E., Gullberg, B., Ahlgren, G., Bjartell, A., and Wallström, P. (2012). Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(6), 1409-1418.

284. Lai Fan, L., Xia Su, H., Jie Gu, X., He Chen, Y., and Jin Nan, C. (2018). Carbohydrate intake and the risk of prostate cancer. *Clinica Chimica Acta*, 484, 60-71.

285. LaPelusa, A., and Kaushik, R. (2021). *Physiology, proteins.* StatPearls: StatPearls Publishing.

286. Gathirua-Mwangi, W.G., and Zhang, J. (2014). Dietary factors and risk of advanced prostate cancer. *European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 23(2), 96.

287. Al-Zahrani, M.A., Ahmad, M., Alkhamees, M., Aljuhayman, A., Binsaleh, S., and Almannie, R. (2022). Dietary protein intake and prostate cancer risk in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Complementary Therapies in Medicine*, 102851.

288. Shin, J., Millstine, D., Ruddy, B., Wallace, M., and Fields, H. (2019). Effect of plant- and animal-based foods on prostate cancer risk. *Journal of Osteopathic Medicine*, 119(11), 736-746.

289. Scaglia, N., Frontini-López, Y.R., and Zadra, G. (2021). Prostate cancer progression: As a matter of fats. *Frontiers in Oncology*, 2951.

290. Richman, E.L., Kenfield, S.A., Chavarro, J.E., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., and Willett, W.C. (2013). Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. *The Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 173(14), 1318-1326.

291. Labbé, D.P., Zadra, G., Yang, M., Reyes, J.M., Lin, C.Y., and Cacciatore, S. (2019). High-fat diet fuels prostate cancer progression by rewiring the metabolome and amplifying the MYC program. *Nature Communications*, 10(1), 1-14.

292. Roumeguère, T., Sfeir, J., El Rassy, E., Albisinni, S., Van Antwerpen, P., and Zouaoui Boudjeltia, K. (2017). Oxidative stress and prostatic diseases. *Molecular and Clinical Oncology*, 7(5), 723-728.

293. Spencer, L., Mann, C., Metcalfe, M., Webb, M.B., Pollard, C., and Spencer, D. (2009). The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *European Journal of Cancer*, 45(12), 2077-2086.

294. Norrish, A.E., Skeaff, C.M., Arribas, G.L., Sharpe, S.J., and Jackson, R.T. (1999). Dec. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *British Journal of Cancer*, 81(7), 1238-1242.

295. Doldo, E., Costanza, G., Agostinelli, S., Tarquini, C., Ferlosio, A., and Arcuri, G. (2015). Vitamin A, cancer treatment and prevention: the new role of cellular retinol binding proteins. *BioMed Research International*, 2-9.

296. Mondul, A.M., Watters, J.L., Männistö, S., Weinstein, S.J., Snyder, K., and Virtamo, J. (2011). Serum retinol and risk of prostate cancer. *American Journal of Epidemiology*, 173(7), 813-821.

297. Figueiredo, J.C., Grau, M.V., Haile, R.W., SandLer, R.S., Summers, R.W., and Bresalier, R.S. (2009). Mar 18. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 432-435.

298. Tio, M., Andrici, J., Cox, M., and Eslick, G. (2014). Folate intake and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 17(3), 213-219.

299. De Vogel, S., Meyer, K., Fredriksen, Å., Ulvik, A., Ueland, P.M., and Nygård, O. (2013). Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk-a Norwegian population-based nested case–control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 201-210.

300. Tisman, G., and Garcia, A. (2011). Control of prostate cancer associated with withdrawal of a supplement containing folic acid, L-methyltetrahydrofolate and vitamin B12: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 5(1), 1-7.

301. Parent, M.E., Richard, H., Rousseau, M.C., and Trudeau, K. (2018). Vitamin C intake and risk of prostate cancer: The Montreal PROtEuS Study. *Frontiers in Physiology*, 9, 1218.

302. Mangır, N., and MacNeil, S. (2020). Effect of high-dose ascorbic acid on prostate cancer cells and angiogenesis. *Bulletin of Urooncology*, 19(3), 107.

303. Chen, T.C., and Holick, M.F. (2003). Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14(9), 423-430.

304. Trump, D.L., and Aragon Ching, J.B. (2018). Vitamin D in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 20(3), 244.

305. Nair-Shalliker, V., Smith, D.P., Gebski, V., Patel, M.I., Frydenberg, M., and Yaxley, J.W. (2021). High-dose vitamin D supplementation to prevent prostate cancer progression in localised cases with low-to-intermediate risk of progression on active surveillance (ProsD): protocol of a phase II randomised controlled trial. *BMJ Open*, 11(3), e044055.

306. Song, Z.-y., Yao, Q., Zhuo, Z., Ma, Z., and Chen, G. (2018). Circulating vitamin d level and mortality in prostate cancer patients: A dose–response meta-analysis. *Endocrine Connections*, 7(12), 294-303.

307. Fleshner, N.E. (2002). Vitamin E and prostate cancer. *Urologic Clinics*, 29(1), 107-113.

308. Gaziano, J.M., Glynn, R.J., Christen, W.G., Kurth, T., Belanger, C., and MacFadyen, J. (2009). Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 301(1), 52-62.

309. Ledesma, M.C., Jung-Hynes, B., Schmit, T.L., Kumar, R., Mukhtar, H., and Ahmad, N. (2011). Selenium and vitamin E for prostate cancer: post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status. *Molecular Medicine*, 17(1), 134-143.

310. Vivarelli, F., Canistro, D., Cirillo, S., Papi, A., Spisni, E., and Vornoli, A. (2019). Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Scientific Reports*, 9(1), 1-10.

311. Wilson, K.M., Shui, I.M., Mucci, L.A., and Giovannucci, E. (2015). Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(1), 173-183.

312. Rodriguez, C., McCullough, M.L., Mondul, A.M., Jacobs, E.J., Fakhrabadi Shokoohi, D., and Giovannucci, E.L. (2003). Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 12(7), 597-603.

313. Zhang, Y., Song, M., Mucci, L.A., and Giovannucci, E.L. (2022). Zinc supplement use and risk of aggressive prostate cancer: a 30-year follow-up study. *European Journal of Epidemiology*, 37(12), 1251-1260.

314. Epstein, M.M., Kasperzyk, J.L., Andren, O., Giovannucci, E.L., Wolk, A., and Håkansson, N. (2011). Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(3), 586-593.

315. Kristal, A.R., Stanford, J.L., Cohen, J.H., Wicklund, K., and Patterson, R.E. (1999). Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 8(10), 887-892.

316. Combs, G. (2004). Status of selenium in prostate cancer prevention. *British Journal of Cancer*, 91(2), 195-199.

317. Hurst, R., Hooper, L., Norat, T., Lau, R., Aune, D., and Greenwood, D.C. (2012). Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 111-122.

318. Kenfield, S.A., Van Blarigan, E.L., DuPre, N., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., and Chan, J.M. (2015). Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1).

319. Cohen, J.H., Kristal, A.R., and Stanford, J.L. (2000). Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(1), 61-68.

320. Takachi, R., Inoue, M., Sawada, N., Iwasaki, M., Sasazuki, S., and Ishihara, J. (2009). Fruits and vegetables in relation to prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Nutrition and Cancer*, 62(1), 30-39.

321. Tabung, F., Steck, S.E., Su, L.J., Mohler, J.L., Fontham, E.T., and Bensen, J.T. (2012). Intake of grains and dietary fiber and prostate cancer aggressiveness by race. *Prostate Cancer*, 2-8.

322. Sheng, T., Shen, R.L., Shao, H., and Ma, T.H. (2015). No association between fiber intake and prostate cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1), 264.

323. Kadkhoda, G., Zarkesh, M., Saidpour, A., Oghaz, M.H., Hedayati, M., and Khalaj, A. (2020). Association of dietary intake of fruit and green vegetables with PTEN and P53 mRNA gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissues of obese and non-obese adults. *Gene*, 733, 144353.

324. Wheeler, K.M., and Liss, M.A. (2019). The microbiome and prostate cancer risk. *Current Urology Reports*, 20(10), 1-9.

325. Ranjan, A., Ramachandran, S., Gupta, N., Kaushik, I., Wright, S., and Srivastava, S. (2019). Role of phytochemicals in cancer prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 4981.

326. Salehi, B., Fokou, P.V.T., Yamthe, L.R.T., Tali, B.T., Adetunji, C.O., and Rahavian, A. (2019). Phytochemicals in prostate cancer: from bioactive molecules to upcoming therapeutic agents. *Nutrients*, 11(7), 1483.

327. Kim, J.H., Gupta, S.C., Park, B., Yadav, V.R., and Aggarwal, B.B. (2012). Turmeric (Curcuma longa) inhibits inflammatory nuclear factor (NF)-κB and NF-κB-regulated gene products and induces death receptors leading to suppressed proliferation, induced chemosensitization, and suppressed osteoclastogenesis. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(3), 454-465.

328. Pitchakarn, P., Chewonarin, T., Ogawa, K., Suzuki, S., Asamoto, M., and Takahashi, S. (2013). Ellagic acid inhibits migration and invasion by prostate cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(5), 2859-2863.

329. Mahmoud, A.M., Yang, W., and Bosland, M.C. (2014). Soy isoflavones and prostate cancer: a review of molecular mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 140, 116-132.

330. Eom, D.W., Lee, J.H., Kim, Y.J., Hwang, G.S., Kim, S.N., and Kwak, J.H. (2015). Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells. *BMB Reports*, 48(8), 461.

331. Kurahashi, N., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Inoue, M., and Group, S.T.F.T.J.S. (2008). Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *American Journal of Epidemiology*, 167(1), 71-77.

332. Paur, I., Lilleby, W., Bøhn, S.K., Hulander, E., Klein, W., and Vlatkovic, L. (2017). Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clinical Nutrition*, 36(3), 672-679.

333. Grainger, E.M., HadLey, C.W., Moran, N.E., RiedL, K.M., Gong, M.C., and Pohar, K. (2015). A comparison of plasma and prostate lycopene in response to typical servings of tomato soup, sauce or juice in men before prostatectomy. *British Journal of Nutrition*, 114(4), 596-607.

334. Zaffaroni, N., and Beretta, G.L. (2021). Resveratrol and prostate cancer: The power of phytochemicals. *Current Medicinal Chemistry*, 28(24), 4845-4862.

335. Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., Slowing, K.V., Thomas, C.F., and Beecher, C.W. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.

336. Yang, F., Song, L., Wang, H., Wang, J., Xu, Z., and Xing, N. (2015). Quercetin in prostate cancer: Chemotherapeutic and chemopreventive effects, mechanisms and clinical application potential. *Oncology Reports*, 33(6), 2659-2668.

337. Robbins, R., Hanna, R., Ejikeme, C., Orstad, S.L., Porten, S., and Salter, C.A. (2022). Systematic review of sleep and sleep disorders among prostate cancer patients and caregivers: A call to action for using validated sleep assessments during prostate cancer care. *Sleep Medicine*, 94, 38-53.

338. Cordina Duverger, E., Cénée, S., Trétarre, B., Rebillard, X., Lamy, P.J., and Wendeu Foyet, G. (2022). Sleep patterns and risk of prostate cancer: A population-based case control study in France (EPICAP). *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 31(11), 2070-2078.

339. Capece, M., Creta, M., Calogero, A., La Rocca, R., Napolitano, L., and Barone, B. (2020). Does physical activity regulate prostate carcinogenesis and prostate cancer outcomes? A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1441.

340. Deb, A., Okechukwu, C., Emara, S., and Sami, A. (2019). Physical activity and prostate cancer: A systematic review. *Urology and Nephrology Open Access Journal*, 7(5), 117-129.

341. Kang, D.-W., Fairey, A.S., Boulé, N.G., Field, C.J., Wharton, S.A., and Courneya, K.S. (2022). A randomized trial of the effects of exercise on anxiety, fear of cancer progression and quality of life in prostate cancer patients on active surveillance. *The Journal of Urology*, 207(4), 814-822.

342. Walsh, E.A., Antoni, M.H., Popok, P.J., Moreno, P.I., and Penedo, F.J. (2022). Effects of a randomized-controlled trial of cognitive behavioral stress management: Psychosocial adaptation and immune status in men with early-stage prostate cancer. *General Hospital Psychiatry*, 79, 128-134.

343. Penedo, F.J., Fox, R.S., Walsh, E.A., Yanez, B., Miller, G.E., and Oswald, L.B. (2021). Effects of web-based cognitive behavioral stress management and health promotion interventions on neuroendocrine and inflammatory markers in men with advanced prostate cancer: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 95, 168-177.

344. Fu, L., and Lee, C.C. (2003). The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 350.

345. Chu, L.W., Till, C., Yang, B., Tangen, C.M., Goodman, P.J., and Yu, K. (2018). Circadian genes and risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *Molecular Carcinogenesis*, 57(3), 462-466.

346. Lozano Lorca, M., Olmedo Requena, R., Vega Galindo, M.V., Vázquez Alonso, F., Jiménez Pacheco, A., and Salcedo Bellido, I. (2020). Night shift work, chronotype, sleep duration, and prostate cancer risk: CAPLIFE study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6300.

347. Steck, S.E., and Murphy, E.A. (2020). Dietary patterns and cancer risk. *Nature Reviews Cancer*, 20(2), 125-138.

348. Chan, J.M., Gann, P.H., and Giovannucci, E.L. (2005). Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology*, 23(32), 8152-8160.

349. Ma, R.L., and Chapman, K. (2009). A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(3), 187-199.

350. Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., and Ray, S. (2017). Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition Reviews*, 75(6), 405-419.

351. Gacche, R.N. (2021). *Dietary research and cancer.* Singapore: Springer, 121-130.

352. Pekcan, A.G. (2019). Sürdürülebilir beslenme ve beslenme örüntüsü: bitkisel kaynaklı beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 1-10.

353. Steenson, S., and Buttriss, J. (2020). The challenges of defining a healthy and 'sustainable'diet. *Nutrition Bulletin*, 45(2), 206-222.

354. Itsiopoulos, C., Hodge, A., and Kaimakamis, M. (2009). Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(2), 227-239.

355. Divella, R., Daniele, A., Savino, E., and Paradiso, A. (2020). Anticancer effects of nutraceuticals in the Mediterranean diet: An epigenetic diet model. *Cancer Genomics and Proteomics*, 17(4), 335-350.

356. Kenfield, S.A., DuPre, N., Richman, E.L., Stampfer, M.J., Chan, J.M., and Giovannucci, E.L. (2014). Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *European Urology*, 65(5), 887-894.

357. Trichopoulou, A., Lagiou, P., Kuper, H., and Trichopoulos, D. (2000). Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 9(9), 869-873.

358. Erdrich, S., Bishop, K.S., Karunasinghe, N., Han, D.Y., and Ferguson, L.R. (2015). A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from a Mediterranean-style diet. *PeerJ Publishing*, 3, e1080.

359. Möller, E., Galeone, C., Andersson, T.M.L., Bellocco, R., Adami, H.O., Andrén, O. (2013). Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish population-based case–control study. *Journal of Nutritional Science*, 2.

360. Traka, M.H., Spinks, C.A., Doleman, J.F., Melchini, A., Ball, R.Y., and Mills, R.D. (2010). The dietary isothiocyanate sulforaphane modulates gene expression and alternative gene splicing in a PTEN null preclinical murine model of prostate cancer. *Molecular Cancer*, 9(1), 1-23.

361. Appendino, G., and Bardelli, A. (2010). Broccoli, PTEN deletion and prostate cancer: where is the link? *Molecular Cancer*, 9(1), 1-3.

362. Diet, P.B. (2009). *Your health matters*. San Francisco: Nutrition and Prostate Cancer.

363. Russnes, K.M., Möller, E., Wilson, K.M., Carlsen, M., Blomhoff, R., and Smeland, S. (2016). Total antioxidant intake and prostate cancer in the Cancer of the Prostate in Sweden (CAPS) study. A case control study. *BMC Cancer*, 16(1), 438.

364. Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., and Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 9(10), 1063.

365. Mousa, H.A.L. (2016). Health effects of alkaline diet and water, reduction of digestive-tract bacterial load, and earthing. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 22.

366. Bush, L., and Lane, K. (2018). Restricted diets-are they nutritionally adequate? *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 226.

367. Frączek, B., Pięta, A., Burda, A., Mazur Kurach, P., and Tyrała, F. (2021). Paleolithic diet-effect on the health status and performance of athletes? *Nutrients*, 13(3), 1019.

368. Titcomb, T.J., Bisht, B., Moore, D.D., Chhonker, Y.S., Murry, D.J., and Snetselaar, L.G. (2020). Eating pattern and nutritional risks among people with multiple sclerosis following a modified paleolithic diet. *Nutrients*, 12(6), 1844.

369. Eaton, S.B., and Konner, M. (1997). Review paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51(4), 207-216.

370. Cordain, L. (2002). The nutritional characteristics of a contemporary diet based upon Paleolithic food groups. *Journal of the American Nutraceutical Association*, 5(3), 15-24.

371. Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., and Neola, M. (2021). Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Frontiers in Nutrition*, 403.

372. Muscogiuri, G., Barrea, L., Laudisio, D., Pugliese, G., Salzano, C., and Savastano, S. (2019). The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 1-9.

373. Volek, J.S., Phinney, S.D., Krauss, R.M., Johnson, R.J., Saslow, L.R., and Gower, B. (2021). Alternative dietary patterns for Americans: Low-carbohydrate diets. *Nutrients*, 13(10), 3299.

374. Menal Puey, S., Del Ruste, M.M., and Marques Lopes, I. (2016). Nutritional composition of common vegetarian food portions. *Nutrición Hospitalaria*, 33(2), 386-394.

375. Clarys, P., Deliens, T., Huybrechts, I., Deriemaeker, P., Vanaelst, B., and De Keyzer, W. (2014). Comparison of nutritional quality of the vegan, vegetarian, semi-vegetarian, pesco-vegetarian and omnivorous diet. *Nutrients*, 6(3), 1318-1332.

376. Leitzmann, C. (2014). Vegetarian nutrition: past, present, future. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 496-502.

377. Kwan, H.Y., Chao, X., Su, T., Fu, X., Tse, A.K.W., and Fong, W.F. (2017). The anticancer and antiobesity effects of Mediterranean diet. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(1), 82-94.

378. Dernini, S., Berry, E.M., Serra-Majem, L., La Vecchia, C., Capone, R., and Medina, F. (2017). Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutrition*, 20(7), 1322-1330.

379. İnternet: MedLine Plus. (2021) *Mediterranean diet*. Web: https://medLineplus.gov/ency/patientinstructions/000110.htm adresinden 19 Şubat 2023'de alınmıştır.

380. Sun, Y., Li, Z., Li, J., Li, Z., Han, J. (2016). A healthy dietary pattern reduces lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 8(3), 134.

381. Zulyniak, M.A., de Souza, R.J., Mente, A., Kandasamy, S., Nundy, M., and Desai, D. (2016). A randomized controlled trial of the effects of a prudent diet on cardiovascular risk factors, gene expression, and DNA methylation-the Diet and Genetic Intervention (DIGEST) Pilot study. *BMC Nutrition*, 2(1), 1-11.

382. World Health Organization. (2019). *Healthy diet.* WHO. Regional Office for the Eastern Mediterranean.

383. Aslam, M., and Varani, J. (2016). The western-style diet, calcium deficiency and chronic disease. *Journal of Nutrition and Food Sciences*, 6(3), 496.

384. Myles, I.A. (2014). Fast food fever: reviewing the impacts of the western diet on immunity. *Nutrition Journal*, 13(1), 1-17.

385. Laing, B.B., Lim, A.G., and Ferguson, L.R. (2019). A personalised dietary approach-a way forward to manage nutrient deficiency, effects of the Western diet, and food intolerances in inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 11(7), 1532.

386. García Montero, C., Fraile Martínez, O., Gómez Lahoz, A.M., Pekarek, L., Castellanos, A.J., and Noguerales Fraguas, F. (2021). Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota–immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients*, 13(2), 699.

387. Ornish, D., Magbanua, M.J.M., Weidner, G., Weinberg, V., Kemp, C., and Green, C. (2008). Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(24), 8369-8374.

388. Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A., and Pekcan, G., (2012). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu* (1. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 445-450.

389. Merdol, T.K. (2014). *Standart yemek tarifeleri* (5. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 161-170.

390. Gezmen Karadağ, M., Çelebi, F., Ertaş, Y., ve Şanlıer, N. (2014). *Geleneksel Türk mutfağından seçmeler: Besin ögeleri açısından değerlendirilmesi* (1. Baskı). Ankara: Detay Yayıncılık, 1-183.

391. Baysal, A., Merdol Kutluay, T., Çiğerim, N., Sacır, H.F., ve Başoğlu, S. (2000). *Türk mutfağından örnekler.* Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 221-240.

392. Bebis (Beslenme Bilgi Sistemleri). (2004). *Nutrition Data Base Software The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources.* Istanbul.

393. Purcell, S.A., Elliott, S.A., Ryan, A.M., Sawyer, M.B., and Prado, C.M. (2019). Accuracy of a portable indirect calorimeter for measuring resting energy expenditure in individuals with cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(1), 145-151.

394. Purcell, S.A., Johnson-Stoklossa, C., Tibaes, J.R.B., Frankish, A., Elliott, S.A., and Padwal, R. (2020). Accuracy and reliability of a portable indirect calorimeter compared to whole-body indirect calorimetry for measuring resting energy expenditure. *Clinical Nutrition ESPEN*, 39, 67-73.

395. Yeung, S.S., Trappenburg, M.C., Meskers, C.G., Maier, A.B., and Reijnierse, E.M. (2020). Inadequate energy and protein intake in geriatric outpatients with mobility problems. *Nutrition Research*, 84, 33-41.

396. Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., ve Merdol, T. (2011). *Diyet el kitabı* (6. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 67-296.

397. Martínez González, M.Á., Corella, D., Salas Salvadó, J., Ros, E., Covas, M.I., and Fiol, M. (2012). Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *International Journal of Epidemiology*, 41(2), 377-385.

398. Pehlivanoğlu, E.F.Ö., Balcioğlu, H., ve Ünlüoğlu, İ. (2020). Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği'nin türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(2), 160-164.

399. León-Muñoz, L.M., Guallar-Castillón, P., Graciani, A., López-García, E., Mesas, A.E., and Aguilera, M.T. (2012). Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *The Journal of Nutrition*, 142(10), 1843-1850.

400. Lovibond, S., and Lovibond, P. (1995). Manual for the depression anxiety stress scales (2nd ed.). Sydney: Psychology Foundation of Australia, 116-141.

401. Akin, A., and Çetin, B. (2007). The depression anxiety and stress scale (DASS): The study of validity and reliability. *Educational Sciences: Theory & Practice*, 7(1), 260.

402. Punduk, Z., Gur, H., and Ercan, I. (2005). A reliability study of the Turkish version of the morningness-eveningness questionnaire. *Turkish Journal of Psychiatry*, 16(1), 1-6.

403. Buysse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.

404. Ağargün, M., Kara, H., ve Anlar, O. (1996). Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 107-115.

405. Lohman, T., Wang, Z., Going, S.B., (2005). Human body composition. *Human Kinetics.* (Vol. 918).

406. World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, 8-11 December 2008. Geneva.

407. Ashwell, M., and Hsieh, S.D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(5), 303-307.

408. World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO. Geneva, 894.

409. Pekcan, G. (2014). Hastalıklarda beslenme tedavisi kitabı. İçinde: *Beslenme durumunun belirlenmesi.* Ankara: Hatiboğlu, 450-502.

410. Yumru, M., Savas, H.A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H., and Erel, O. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1070-1074.

411. Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.

412. Livak, K.J., and Schmittgen, T.D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2− ΔΔCT method. *Methods*, 25(4), 402-408.

413. Simoes, G.F., Sakuramoto, P., dos Santos, C.B., Furlan, N.K.C., and Augusto, T.M. (2018). An overview on prostate pathophysiology: new insights into prostate cancer clinical diagnosis. *Pathophysiology-Altered Physiological States Brazil: IntechOpen*, 183-202.

414. Abate-Shen, C., and Shen, M.M. (2000). Molecular genetics of prostate cancer. *Genes and Development*, 14(19), 2410-2434.

415. Isariyawongse, B.K., Sun, L., Bañez, L.L., Robertson, C., Polascik, T.J., and Maloney, K. (2008). Significant discrepancies between diagnostic and pathologic Gleason sums in prostate cancer: the predictive role of age and prostate-specific antigen. *Urology*, 72(4), 882-886.

416. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021). *Türkiye kanser istatistikleri.* Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 30-33.

417. Khan, S., Nepple, K.G., Kibel, A.S., Sandhu, G., Kallogjeri, D., and Strope, S. (2019). The association of marital status and mortality among men with early-stage prostate cancer treated with radical prostatectomy: insight into post-prostatectomy survival strategies. *Cancer Causes and Control*, 30(8), 871-876.

418. Pudrovska, T., Anishkin, A. (2015). Apr. Clarifying the positive association between education and prostate cancer: a Monte Carlo simulation approach. *J Appl Gerontol*, 34(3), 293-316.

419. İnternet: Türkiye İstatistik Kurumu. (2021). *Nüfus ve Konut Sayımı, 2021*. Web: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Nufus-ve-Konut-Sayimi-2021-45866, Son Erişim Tarihi: 17 Mart 2023.

420. Tagai, E.K., Miller, S.M., Kutikov, A., Diefenbach, M.A., Gor, R.A., and Al Saleem, T. (2019). Prostate cancer patients' understanding of the Gleason scoring system: implications for shared decision-making. *Journal of Cancer Education*, 34(3), 441-445.

421. Valdez Vargas, A.D., Sánchez López, H.M., Badillo Santoyo, M.A., Maldonado-Valadez, R.E., Manzo Pérez, B.O., and Pérez Abarca, V.M. (2021). Recurrence rate of localized prostate cancer after radical prostatectomy according to D'amico risk classification in a tertiary referral hospital: association study. *Cirugía y Cirujanos*, 89(4), 520-527.

422. World Health Organization. (2019). *Global status report on alcohol and health 2018*: WHO. Geneva.

423. Macke, A. J., and Petrosyan, A. (2022). Alcohol and prostate cancer: Time to draw conclusions. *Biomolecules*, *12*(3), 375.

424. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2013). *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması.* Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 23-287.

425. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). *Türkiye beslenme ve sağlık araştırması (TBSA-2019).* Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1-439.

426. Mitsui, Y., Chang, I., Kato, T., Hashimoto, Y., Yamamura, S., and Fukuhara, S. (2016). Functional role and tobacco smoking effects on methylation of CYP1A1 gene in prostate cancer. *Oncotarget*, 7(31), 49107.

427. Oike, H., Oishi, K., and Kobori, M. (2014). Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current Nutrition Reports*, 3(3), 204-212.

428. Carlson, O., Martin, B., Stote, K.S., Golden, E., Maudsley, S., and Najjar, S.S. (2007). Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middLe-aged men and women. *Metabolism*, 56(12), 1729-1734.

429. Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., and Moro, T. (2019). The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting. *Nutrients*, 11(4), 719.

430. Kogevinas, M., Espinosa, A., Castelló, A., Gómez-Acebo, I., Guevara, M., and Martin, V. (2018). Effect of mistimed eating patterns on breast and prostate cancer risk (MCC-Spain Study). *International journal of cancer*, 143(10), 2380-2389.

431. Titan, S.M., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., Oakes, S., Day, N. (2001). Frequency of eating and concentrations of serum cholesterol in the Norfolk population of the European prospective investigation into cancer (EPIC-Norfolk): cross sectional study. *British Medical Journal*, 323(7324), 1286.

432. World Health Organization. (2017). *Obesity and overweight.* WHO. Geneva.

433. Baker, A. M., Smith, K. C., Coa, K. I., Helzlsouer, K. J., Caulfield, L. E., Peairs, K. S., and Klassen, A. C. (2015). Clinical care providers' perspectives on body size and weight management among long-term cancer survivors. *Integrative Cancer Therapies*, 14(3), 240-248.

434. Choi, J.B., Myong, J.P., Lee, Y., Kim, I., Kim, J.H., and Hong, S.H. (2020). Does increased body mass index lead to elevated prostate cancer risk? It depends on waist circumference. *BMC Cancer*, 20(1), 1-8.

435. Perez Cornago, A., Dunneram, Y., Watts, E.L., Key, T.J., and Travis, R.C. (2022). Adiposity and risk of prostate cancer death: a prospective analysis in UK Biobank and meta-analysis of published studies. *BMC Medicine*, 20(1), 143.

436. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği. (2011). *TURDEP-II sonuçları.* Ankara: 1-22.

437. de Bono, J.S., Guo, C., Gurel, B., De Marzo, A.M., Sfanos, K.S., and Mani, R.S. (2020). Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 455-469.

438. De Nunzio, C., Brassetti, A., Cancrini, F., Prata, F., Cindolo, L., and Sountoulides, P. (2023). Physical Inactivity, Metabolic Syndrome and Prostate Cancer Diagnosis: Development of a Predicting Nomogram. *Metabolites*, 13(1), 111.

439. Young McCaughan, S. (2012). Potential for prostate cancer prevention through physical activity. *World Journal of Urology*, 30(2), 167-179.

440. Shephard, R.J. (2017). Physical activity and prostate cancer: an updated review. *Sports Medicine*, 47(6), 1055-1073.

441. Culos-Reed, S.N., Robinson, J.L., Lau, H., O'Connor, K., and and Keats, M.R. (2007). Benefits of a physical activity intervention for men with prostate cancer. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 29(1), 118-127.

442. Liu, S., Lee, I.M., Linson, P., Ajani, U., Buring, J.E., and Hennekens, C.H. (2000). A prospective study of physical activity and risk of prostate cancer in US physicians. *International Journal of Epidemiology*, 29(1), 29-35.

443. Craike, M. J., Gaskin, C. J., Mohebbi, M., Courneya, K. S., and Livingston, P. M. (2018). Mechanisms of physical activity behavior change for prostate cancer survivors: a cluster randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, *52*(9), 798-808.

444. Papadopoulos, E., Leach, H.J., Tomlinson, G., Durbano, S., Danyluk, J.M., and vSabiston, C.M. (2022). Factors predicting gains in moderate-to-vigorous physical activity in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy. *Support Care Cancer*, 30(11), 9011-9018.

445. Lee, B.J., Park, Y.H., Lee, J.Y., Kim, S.J., Jang, Y., and Lee, J.I. (2019). Smartphone application versus pedometer to promote physical activity in prostate cancer patients. *Telemedicine and e-Health*, 25(12), 1231-1236.

446. Wall, B.A., GalvãO, D.A., Fatehee, N., Taaffe, D.R., Spry, N., and Joseph, D. (2017). Exercise Improves V˙O2max and Body Composition in Androgen Deprivation Therapy-treated Prostate Cancer Patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(8), 1503-1510.

447. American Heart Association. (2021). *Whats the link between physical activity and health.*

448. Wiskin, A., Davies, J., Wootton, S., and Beattie, R. (2011). Energy expenditure, nutrition and growth. *Archives of Disease in Childhood*, 96(6), 567-572.

449. Purcell, S., Elliott, S., Baracos, V., Chu, Q., and Prado, C. (2016). Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(11), 1230-1238.

450. Platz, E.A. (2002). Energy imbalance and prostate cancer. *The Journal of Nutrition*, 132(11), 3471-3481.

451. Reis, C., Liberman, S., Pompeo, A.C., Srougi, M., Halpern, A., and Jacob Filho, W. (2009). Body composition alterarions, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre and post orchiectomy. *Clinics (Sao Paulo)*, 64(8), 781-784.

452. Constantin, T., Savu, D.A., Bucur, Ș., Predoiu, G., Constantin, M.M., and Jinga, V. (2021). The Role and Significance of Bioumoral Markers in Prostate Cancer. *Cancers*, 13(23), 5932.

453. Stoykova, G.E., and Schlaepfer, I.R. (2019). Lipid metabolism and endocrine resistance in prostate cancer, and new opportunities for therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2626.

454. Constantin, T., Savu, D.A., Bucur, Ș., Predoiu, G., Constantin, M.M., and Jinga, V. (2021). The Role and Significance of Bioumoral Markers in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*, 13(23).

455. Denham, J.W., Lamb, D.S., Joseph, D., Matthews, J., Atkinson, C., and Spry, N.A. (2009). PSA response signatures - a powerful new prognostic indicator after radiation for prostate cancer? *Radiother Oncol*, 90(3), 382-388.

456. Catalona, W.J., Beiser, J.A., and Smith, D.S. (1997). Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *The Journal of Urology*,158(6), 2162-2167.

457. Nakajima, K., Heilbrun, L.K., Smith, D., Hogan, V., Raz, A., and Heath, E. (2017). The influence of PSA autoantibodies in prostate cancer patients: a prospective clinical study-II. *Oncotarget*, 8(11), 17643-17650.

458. Roy, S., Grimes, S., Eapen, L., Spratt, D. E., Malone, J., Craig, J., .and Malone, S. (2020). Impact of sequencing of androgen suppression and radiation therapy on testosterone recovery in localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 108(5), 1179-1188.

459. Tremblay, S., Summers-Trasiewicz, L., Pouliot, F., Crook, J. M., Ding, K., Klotz, L., and Toren, P. (2021). Interpreting testosterone and concomitant prostate specific antigen values during androgen deprivation therapy for recurrent prostate cancer. *The Journal of Urology*, 206(5), 1166-1176.

460. Jamnagerwalla, J., Howard, L. E., Allott, E. H., Vidal, A. C., Moreira, D. M., Castro-Santamaria, R., and FreedLand, S. J. (2018). Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(2), 252-259.

461. Pan, J., Wang, J., Wei, Y., Zhang, T., Zhang, S., and Ye, D. (2021). Combination of body mass index and albumin predicts the survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone: A post hoc analysis of two randomized trials. *Cancer Medicine*, 10(19), 6697-6704.

462. Stark, J. R., Li, H., Kraft, P., Kurth, T., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., and Mucci, L. A. (2009). Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality. *International Journal of Cancer*, 124(11), 2683-2689.

463. Beer, T.M., Lalani, A.S., Lee, S., Mori, M., Eilers, K.M., and Curd, J.G. (2008). C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer: results from the ASCENT trial. *Cancer*, 112(11), 2377-2383.

464. Bozkurt, A., Gürsul, C., Aydin, M., Sayar, İ., Karabakan, M., and Çikman, A. (2019). The evaluation of oxidative stress parameters in the benign prostatic hyperplasia, prostatitis and prostate cancer. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(3), 315-321.

465. Pizent, A., Anđelković, M., Tariba Lovaković, B., Živković Semren, T., Buha Djordjevic, A., Gamulin, M., and Bulat, Z. (2022). Environmental exposure to metals, parameters of oxidative stress in blood and prostate cancer: Results from two cohorts. *Antioxidants*, 11(10), 2044.

466. Sekhoacha, M., Riet, K., Motloung, P., Gumenku, L., Adegoke, A., and Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*, 27(17), 5730.

467. Wu, T., Giovannucci, E., Welge, J., Mallick, P., Tang, W. Y., and Ho, S. M. (2011). Measurement of GSTP1 promoter methylation in body fluids may complement PSA screening: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 105(1), 65-73.

468. Kristiansen, I., Stephan, C., Jung, K., Dietel, M., Rieger, A., and Tolkach, Y. (2017). Sensitivity of HOXB13 as a diagnostic immunohistochemical marker of prostatic origin in prostate cancer metastases: comparison to PSA, prostein, androgen receptor, ERG, NKX3. 1, PSAP, and PSMA. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1151.

469. Fang, Y., Qiu, J., Jiang, Z.B., Xu, S.R., Zhou, Z.H., and He, R.L. (2019). Increased serum levels of miR-214 in patients with PCa with bone metastasis may serve as a potential biomarker by targeting PTEN. *Oncology Letters*, 17(1), 398-405.

470. Ghanavati, M., Clark, C. C., Bahrami, A., Teymoori, F., Movahed, M., Sohrab, G., and Hejazi, E. (2021). Dietary intake of polyphenols and total antioxidant capacity and risk of prostate cancer: A case–control study in Iranian men. *European Journal of Cancer Care*, 30(2), e13364.

471. van Breemen, R. B., Sharifi, R., Viana, M., Pajkovic, N., Zhu, D., Yuan, L., and Stacewicz-Sapuntzakis, M. (2011). Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized, controlled trial. *Cancer Prevention Research*, 4(5), 711-718.

472. Mahon, K. L., Qu, W., Lin, H. M., Spielman, C., Cain, D., Jacobs, C., and Horvath, L. G. (2019). Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: post hoc analyses of data from a phase 3 trial. *European Urology*, 76(3), 306-312.

473. Žuntar, I., Petlevski, R., Dodig, S., and Popović-Grle, S. (2014). GSTP1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and total serum GST concentration in stable male COPD. *Acta Pharmaceutica*, 64(1), 117-129.

474. Schagdarsurengin, U., Lammert, A., Schunk, N., Sheridan, D., Gattenloehner, S., and Steger, K. (2017). Impairment of IGF2 gene expression in prostate cancer is triggered by epigenetic dysregulation of IGF2-DMR0 and its interaction with KLF4. *Cell Communication and Signaling*, 15(1), 1-14.

475. Martignano, F., Gurioli, G., Salvi, S., Calistri, D., Costantini, M., and Gunelli, R. (2016). GSTP1 methylation and protein expression in prostate cancer: diagnostic implications. *Disease Markers*, 2016.

476. Kumar, S., Swamy, S.N., Premalatha, C., Pallavi, V., and Gawari, R. (2020). Down Regulation of RASSF1a, APC and GSTP1 is Associated with Epithelial Ovarian Carcinoma Tumorigenesis. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 4(4), 349-360.

477. Okino, S.T., Pookot, D., Majid, S., Zhao, H., Li, L.C., and Place, R.F. (2007). Chromatin changes on the GSTP1 promoter associated with its inactivation in prostate cancer. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, 46(10), 839-846.

478. Martignano, F., Gurioli, G., Salvi, S., Calistri, D., Costantini, M., Gunelli, R., and Casadio, V. (2016). GSTP1 methylation and protein expression in prostate cancer: Diagnostic implications. *Disease Markers*, 4358292.

479. Sánchez, B. E., Aguayo, A., Martínez, B., Rodríguez, F., Marmolejo, M., Svyryd, Y., and Mutchinick, O. M. (2018). Using genetic and epigenetic markers to improve differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by noninvasive methods in Mexican patients. *Clinical Genitourinary Cancer*, *16*(4), e867-e877.

480. Abud, A.I.S. (2021). *Prostat kanserinde tedavinin farklı yolak genlerinin ekspresyonu üzerindeki etkisi*. Doktora Tezi, Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu, 8-98.

481. Koksal, I.T., Dirice, E., Yasar, D., Sanlioglu, A.D., Ciftcioglu, A., and Gulkesen, K.H. (2004). The assessment of PTEN tumor suppressor gene in combination with Gleason scoring and serum PSA to evaluate progression of prostate carcinoma. *Urologic Oncology*, 22(4), 307-312.

482. Jayaram, A., Wingate, A., Wetterskog, D., Wheeler, G., Sternberg, C. N., Jones, R., and Attard, G. (2021). Plasma tumor gene conversions after one cycle abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer: a biomarker analysis of a multicenter international trial. *Annals of Oncology*, *32*(6), 726-735.

483. Aslan, G., Irer, B., Tuna, B., Yorukoglu, K., Saatcioglu, F., and Celebi, I. (2006). Analysis of NKX3.1 expression in prostate cancer tissues and correlation with clinicopathologic features. *Pathology - Research and Practice*, 202(2), 93-98.

484. Lei, Q., Jiao, J., Xin, L., Chang, C. J., Wang, S., Gao, J., and Wu, H. (2006). NKX3. 1 stabilizes p53, inhibits AKT activation, and blocks prostate cancer initiation caused by PTEN loss. *Cancer cell*, *9*(5), 367-378.

485. Khalili, M., Mutton, L.N., Gurel, B., Hicks, J.L., De Marzo, A.M., and Bieberich, C.J. (2010). Loss of Nkx3.1 Expression in Bacterial Prostatitis: A Potential Link Between Inflammation and Neoplasia. *The American Journal of Pathology*, 176(5), 2259-2268.

486. Victorson, D., Morgan, T., Kutikov, A., Novakovic, K., Kundu, S., and Horowitz, B. (2023). Mindfulness-based stress reduction for men on active surveillance for prostate cancer and their spouses: Design and methodology of a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, 125, 107059.

487. Blumenstein, K.G., Brose, A., Kemp, C., Meister, D., Walling, E., and DuVall, A.S. (2022). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in improving functional health in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 175, 103709.

488. Wu, L.M., Tanenbaum, M.L., Dijkers, M.P.J.M., Amidi, A., Hall, S.J., and Penedo, F.J. (2016). Cognitive and neurobehavioral symptoms in patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy or observation: A mixed methods study. *Social Science & Medicine*, 156, 80-89.

489. Su, K., Din, Z.U., Cui, B., Peng, F., Zhou, Y., and Wang, C. (2022). A broken circadian clock: The emerging neuro-immune link connecting depression to cancer. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*, 26, 100533.

490. Gapstur, S. M., Diver, W. R., Stevens, V. L., Carter, B. D., Teras, L. R., and Jacobs, E. J. (2014). Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *American Journal of Preventive Medicine*, *46*(3), 26-33.

491. Lamphar, H., Kocifaj, M., Limón Romero, J., Paredes Tavares, J., Chakameh, S.D., and Mego, M. (2022). Light pollution as a factor in breast and prostate cancer. *Science of The Total Environment*, 806, 150918.

492. Akimoto, S., Masai, M., and Shimazaki, J. (1994). Relationship between diurnal rhythm of serum testosterone and two prostatic markers (PSA and PAP) in untreated prostate cancer. *Urology*, 43(3), 337-341.

493. Chattu, V.K., Manzar, M.D., Kumary, S., Burman, D., Spence, D.W., Pandi-Perumal, S.R. (2018). The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare (Basel)*, 7(1) , 876-891.

495. Fortner, B.V., Stepanski, E.J., Wang, S.C., Kasprowicz, S., and Durrence, H.H. (2002). Sleep and quality of life in breast cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(5), 471-480.

496. Dosani, M., Morris, W., Tyldesley, S., and Pickles, T. (2017). The relationship between hot flashes and testosterone recovery after 12 months of androgen suppression for men with localised prostate cancer in the ASCENDE-RT trial. *Clinical Oncology*, 29(10), 696-701.

497. Barsasella, D., Syed Abdul, S., Malwade, S., Kuo, T.B., Chien, M.J., and Núñez Benjumea, F.J. (2021). Sleep quality among breast and prostate cancer patients: a Comparison between subjective and objective measurements. *Healthcare*, 9(7), 785.

498. Sparasci, D., Napoli, I., Rossi, L., Pereira-Mestre, R., Manconi, M., and Treglia, G. (2022). Prostate cancer and sleep disorders: A systematic review**.** *Cancers*, 14(7), 1784.

499. Gregg, J.R., Zhang, X., Chapin, B.F., Ward, J.F., Kim, J., and Davis, J.W. (2021). Adherence to the mediterranean diet and grade group progression in localized prostate cancer: an active surveillance cohort. *Cancer*, 127(5), 720-728.

500. Urquiza-Salvat, N., Pascual-Geler, M., Lopez-Guarnido, O., Rodrigo, L., Martinez-Burgos, A., and Cozar, J.M. (2019). Adherence to Mediterranean diet and risk of prostate cancer. *Aging Male*, 22(2), 102-108.

501. Matsushita, M., Fujita, K., and Nonomura, N. (2020). Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1447.

502. İnternet: Bakanlığı, T.C.S. (2019). *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER).* Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Turkiye_Beslenme_Rehberi_TUBER_18_04_2019.pdf, Son Erişim Tarihi: 26 Ocak 2023.

503. Waddell, I.S., and Orfila, C. (2022). Dietary fiber in the prevention of obesity and obesity-related chronic diseases: From epidemiological evidence to potential molecular mechanisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-16.

504. Fu, B. C., Tabung, F. K., Pernar, C. H., Wang, W., Gonzalez Feliciano, A. G., Chowdhury Paulino, I. M., and Mucci, L. A. (2021). Insulinemic and inflammatory dietary patterns and risk of prostate cancer. *European Urology*, 79(3), 405-412.

505. İnternet: National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. (2023). *Nutrient Recommendations and Databases.* Web: https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx, Son Erişim Tarihi: 25 Ocak 2023.

506. Nishida, C., Uauy, R., Kumanyika, S., and Shetty, P. (2004). The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutrition*, 7(1), 245-250.

507. Authority, E.F.S. (2010). Outcome of the public consultation on the draft opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition, and allergies (NDA) on establishing food-based dietary guidelines. *EFSA Journal*, 8(3), 1506.

508. İnternet: Association, T.A.H. (2023). *Protein and Heart Health.* Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/protein-and-heart-health, Son Erişim Tarihi: 25 Şubat 2023.

509. Liu, S., van der Schouw, Y.T., Soedamah Muthu, S.S., Spijkerman, A.M., and Sluijs, I. (2019). Intake of dietary saturated fatty acids and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort: associations by types, sources of fatty acids and substitution by macronutrients. *European Journal of Nutrition*, 58(3), 1125-1136.

510. Bojková, B., Winklewski, P.J., and Wszedybyl Winklewska, M. (2020). Dietary fat and cancer-which is good, which is bad, and the body of evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4114.

511. Chavarro, J. E., Stampfer, M. J., Campos, H., Kurth, T., Willett, W. C., and Ma, J. (2008). A prospective study of trans-fatty acid levels in blood and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(1), 95-101.

512. Apte, S.A., Cavazos, D.A., Whelan, K.A., and Degraffenried, L.A. (2013). A low dietary ratio of Omega-6 to Omega-3 Fatty acids may delay progression of prostate cancer. *Nutrition and Cancer*, 65(4), 556-562.

513. Hanson, S., Thorpe, G., Winstanley, L., Abdelhamid, A.S., and Hooper, L. (2020). Omega-3, Omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British Journal of Cancer*, 122(8), 1260-1270.

514. Huerta Yepez, S., Tirado- Rodriguez, A., Montecillo Aguado, M.R., Yang, J., Hammock, B.D., and Hankinson, O. (2020). Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent inductions of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid metabolism act inversely on tumor progression. *Scientific Reports*, 10(1), 1-17.

515. Simopoulos, A.P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.

516. Chua, M.E., Sio, M.C.D., Sorongon, M.C., and Dy, J.S. (2012). Relationship of dietary intake of Omega-3 and Omega-6 fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer*, 2012, 826254.

517. Hultdin, J., Van Guelpen, B., Bergh, A., Hallmans, G., and Stattin, P. (2005). Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study. *International Journal of Cancer*, 113(5), 819-824.

518. Zastre, J.A., Sweet, R.L., Hanberry, B.S., and Ye, S. (2013). Linking vitamin B1 with cancer cell metabolism. *Cancer and Metabolism*, 1(1), 1-14.

519. Du, S., Shi, L., Zhang, H., and He, S. (1997). Relationship between dietary nutrients intakes and human prostate cancer. *Wei Sheng Yan Jiu= Journal of Hygiene Research*, 26(2), 122-125.

520. Peterson, C.T., Rodionov, D.A., Osterman, A.L., and Peterson, S.N. (2020). B vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients*, 12(11), 3380.

521. Collin, S.M., Metcalfe, C., Refsum, H., Lewis, S.J., Zuccolo, L., and Smith, G.D. (2010). Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysisFolate, B12, and prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 19(6), 1632-1642.

522. Vidal, A.C., Grant, D.J., Williams, C.D., Masko, E., Allott, E.H., and Shuler, K. (2012). Associations between intake of folate, methionine, and vitamins B-12, B-6 and prostate cancer risk in American veterans. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2012, 957467.

523. Price, A. J., Travis, R. C., Appleby, P. N., Albanes, D., Gurrea, A. B., Bjørge, T., and Allen, N. E. (2016). Circulating folate and vitamin B12 and risk of prostate cancer: a collaborative analysis of individual participant data from six cohorts including 6875 cases and 8104 controls. *European Urology*, 70(6), 941-951.

524. Essén, A., Santaolalla, A., Garmo, H., Hammar, N., Walldius, G., and Jungner, I. (2019). Baseline serum folate, vitamin B12 and the risk of prostate and breast cancer using data from the Swedish AMORIS cohort. *Cancer Causes Control*, 30(6), 603-615.

525. Xu, X., Wei, W., Xu, J., Huang, J., Li, L., and Han, T. (2021). The association of minerals intake in three meals with cancer and all-cause mortality: the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2014. *BMC Cancer*, 21(1), 1-14.

526. Ghoshal, A., Garmo, H., Hammar, N., Jungner, I., Malmström, H., and Walldius, G. (2018). Can pre-diagnostic serum levels of sodium and potassium predict prostate cancer survival? *BMC Cancer*, 18(1), 1-6.

527. Rico, S., Forman, M., Etzel, C., Strom, S. S., and Hoque, A. (2011). Abstract A114: Dietary magnesium and calcium intake and risk of prostate cancer in Caucasian and African American men. *Cancer Prevention Research*, 4(10), A114-A114.

528. Fowke, J.H., Koyama, T., Dai, Q., Zheng, S.L., Xu, J., and Howard, L.E. (2019). Blood and dietary magnesium levels are not linked with lower prostate cancer risk in black or white men. *Cancer Lett*, 449, 99-105.

529. Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M., and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.

530. Choi, J.Y., Neuhouser, M.L., Barnett, M.J., Hong, C.C., Kristal, A.R., and Thornquist, M.D. (2008). Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis*, 29(5), 964-970.

531. Nimptsch, K. (2014). Chapter 9 - whole grain and dietary fiber intake and risk of prostate cancer. R.R. Watson, V.R. Preedy and S. Zibadi (eds.). *Wheat and rice in disease prevention and health*. San Diego: Academic Press, 113-120.

532. Tsubaki, J., Hwa, V., Twigg, S.M., and Rosenfeld, R.G. (2002). Differential activation of the IGF binding protein-3 promoter by butyrate in prostate cancer cells. *Endocrinology*, 143(5), 1778-1788.

533. Landberg, R., Andersson, S.O., Zhang, J.X., Johansson, J.E., Stenman, U.H., and AdLercreutz, H. (2010). Rye whole grain and bran intake compared with refined wheat decreases urinary c-peptide, plasma insulin, and prostate specific antigen in men with prostate cancer. *The Journal of Nutrition*, 140(12), 2180-2186.

534. Gaesser, G.A. (2020). Whole grains, refined grains, and cancer risk: A systematic review of meta-analyses of observational studies. *Nutrients*, 12(12), 3756.

535. Egeberg, R., Olsen, A., Christensen, J., Johnsen, N.F., Loft, S., and Overvad, K. (2011). Aug. Intake of whole-grain products and risk of prostate cancer among men in the Danish Diet, Cancer and Health cohort study. *Cancer Causes Control*, 22(8), 1133-1139.

536. Richman, E.L., Kenfield, S.A., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., and Chan, J.M. (2011). Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survivaleggs, meat, poultry, and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Prevention Research*, 4(12), 2110-2121.

537. Richman, E.L., Stampfer, M.J., Paciorek, A., Broering, J.M., Carroll, P.R., and Chan, J.M. (2010). Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(3), 712-721.

538. Peisch, S. F., Van Blarigan, E. L., Chan, J. M., Stampfer, M. J., and Kenfield, S. A. (2017). Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World Journal of Urology*, 35(6), 867-874.

539. Johansson, M., Van Guelpen, B., Vollset, S.E., Hultdin, J., Bergh, A., and Key, T. (2009). One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(5), 1538-1543.

540. Fogelholm, M., Kanerva, N., and Männistö, S. (2015). Association between red and processed meat consumption and chronic diseases: the confounding role of other dietary factors. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(9), 1060-1065.

541. Jagdale, Y.D., Mahale, S.V., Zohra, B., Nayik, G.A., Dar, A.H., and Khan, K.A. (2021). Nutritional profile and potential health benefits of super foods: a review. *Sustainability*, 13(16), 9240.

542. Hebert, J.R., Hurley, T.G., Olendzki, B.C., Teas, J., Ma, Y., and Hampl, J.S. (1998). Nutritional and Socioeconomic Factors in Relation to Prostate Cancer Mortality: a Cross-National Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(21), 1637-1647.

543. Colli, J.L., and Colli, A. (2006). International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 24(3), 184-194.

544. Perez-Cornago, A., Travis, R.C., Appleby, P.N., Tsilidis, K.K., Tjønneland, A., and Olsen, A. (2017). Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 141(2), 287-297.

545. Yan, H., Cui, X., Zhang, P., and Li, R. (2022). Fruit and vegetable consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 74(4), 1235-1242.

546. Askari, F., Parizi, M.K., Jessri, M., and Rashidkhani, B. (2014). Fruit and vegetable intake in relation to prostate cancer in Iranian men: a case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(13), 5223-5227.

547. Miles, F.L., Neuhouser, M.L., and Zhang, Z.F. (2018). Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. *British Journal of Nutrition*, 120(6), 703-710.

548. Makarem, N., Bandera, E.V., Lin, Y., Jacques, P.F., Hayes, R.B., and Parekh, N. (2018). Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to adiposity-related cancer risk in the framingham offspring cohort (1991-2013). *Cancer Prevention Research*, 11(6), 347-358.

549. Puchau, B., Zulet, M.A., de Echávarri, A.G., Hermsdorff, H.H.M., and Martínez, J.A. (2010). Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition*, 26(5), 534-541.

550. Wang, Y., Yang, M., Lee, S.-G., Davis, C.G., Koo, S.I., and Chun, O.K. (2012). Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(10), 1626-1635.

551. Hermsdorff, H.H.M., Puchau, B., Volp, A.C.P., Barbosa, K.B., Bressan, J., and Zulet, M.Á. (2011). Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutrition and Metabolism*, 8, 1-8.

552. Vance, T. M., Wang, Y., Su, L. J., Fontham, E. T., Steck, S. E., Arab, L., and Chun, O. K. (2016). Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with prostate cancer aggressiveness in a population-based study. *Nutrition and Cancer*, 68(2), 214-224.

553. Parohan, M., Sadeghi, A., Khatibi, S.R., Nasiri, M., Milajerdi, A., and Khodadost, M. (2019). Dietary total antioxidant capacity and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis on observational studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138, 70-86.

554. Farhangi, M. A. (2020). Dietary total antioxidant capacity significantly interacts with 6-P21 rs2010963 gene polymorphisms in terms of cardio-metabolic risk factors in patients with metabolic syndrome. *BMC Research Notes*, 13(1), 145.

555. Teimouri, M., Yeganeh, S., Mianji, G.R., Najafi, M., and Mahjoub, S. (2019). The effect of Spirulina platensis meal on antioxidant gene expression, total antioxidant capacity, and lipid peroxidation of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). *Fish Physiol Biochem*, 45(3), 977-986.

556. Gualtieri, P., Marchetti, M., Frank, G., Smeriglio, A., Trombetta, D., Colica, C., and Di Renzo, L. (2023). Antioxidant-enriched diet on oxidative stress and inflammation gene expression: a randomized controlled trial. *Genes*, *14*(1), 206.

557. Fang, T., Wu, X., Cao, W., Jia, G., Zhao, H., and Chen, X. (2017). Effects of dietary fiber on the antioxidant capacity, immune status, and antioxidant-relative signaling molecular gene expression in rat organs. *RSC Advances*, 7(32), 19611-19620.

558. Huber, W.W., Teitel, C.H., Coles, B.F., King, R.S., Wiese, F.W., and Kaderlik, K.R. (2004). Potential chemoprotective effects of the coffee components kahweol and cafestol palmitates via modification of hepatic N-acetyltransferase and glutathione S-transferase activities. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 44(4), 265-276.

559. Lin, Y. W., Hu, Z.H., Wang, X., Mao, Q.Q., Qin, J., and Zheng, X.Y. (2014). Tea consumption and prostate cancer: an updated meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 12(1), 1-7.

560. Liu, H., Hu, G.H., Wang, X.C., Huang, T.B., Xu, L., and Lai, P. (2015). Coffee consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition and Cancer*, 67(3), 392-400.

561. Sen, A., Papadimitriou, N., Lagiou, P., Perez-Cornago, A., Travis, R. C., Key, T. J., and Tsilidis, K. K. (2019). Coffee and tea consumption and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, *144*(2), 240-250.

562. Chen, X., Zhao, Y., Tao, Z., and Wang, K. (2021). Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 11(2), e038902.

563. Langlais, C.S., Chan, J.M., Kenfield, S.A., Cowan, J.E., Graff, R.E., and Broering, J.M. (2021). Post-diagnostic coffee and tea consumption and risk of prostate cancer progression by smoking history. *Cancer Causes and Control*, 32, 635-644.

564. Kocaadam, B., and Şanlier, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2889-2895.

565. Kurien, B.T., and Scofield, R.H. (2009). Curry spice curcumin and prostate cancer. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(7), 939.

566. Zheng, J., Zhou, Y., Li, Y., Xu, D.P., Li, S., and Li, H.B. (2016). Spices for prevention and treatment of cancers. *Nutrients*, 8(8), 495.

567. Karna, P., Chagani, S., Gundala, S.R., Rida, P.C.G., Asif, G., and Sharma, V. (2012). Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *British Journal of Nutrition*, 107(4), 473-484.

568. Ouyang, D.Y., Zeng, L.H., Pan, H., Xu, L.H., Wang, Y., and Liu, K.P. (2013). Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 424-430.

569. Venier, N.A., Colquhoun, A.J., Sasaki, H., Kiss, A., Sugar, L., and Adomat, H. (2015). Capsaicin: a novel radio-sensitizing agent for prostate cancer. *The Prostate*, 75(2), 113-125.

570. García-Jiménez, C., Gutiérrez-Salmerón, M., Chocarro-Calvo, A., García-Martinez, J.M., Castaño, A., De la Vieja, A. (2016). From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *British journal of cancer*, 114(7), 716-722.

571. Chielle, E.O., Fortuna, P.C., and Maziero, J.S. (2016). Association between the glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Ile105Val gene polymorphism in obese and overweight patients over 60 years. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 52, 211-216.

572. Patel, H. P., Al-Shanti, N., Davies, L. C., Barton, S. J., Grounds, M. D., Tellam, R. L., and Sayer, A. A. (2014). Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcified Tissue International*, 95(4), 308-316.

573. Samaan, M. C., Anand, S. S., Sharma, A. M., Samjoo, I. A., and Tarnopolsky, M. A. (2015). Sex differences in skeletal muscle phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) levels: A cross-sectional study. *Scientific Reports*, 5(1), 1-7.

574. Izquierdo, A.G., Carreira, M.C., Rodriguez Carnero, G., Perez Lois, R., Seoane, L.M., and Casanueva, F.F. (2022). Gender Dimorphism in hepatic carcinogenesis-related gene expression associated with obesity as a low-grade chronic inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15002.

575. Bonn, S.E., Sjölander, A., Tillander, A., Wiklund, F., Grönberg, H., and Bälter, K. (2016). Body mass index in relation to serum prostate-specific antigen levels and prostate cancer risk. *International Journal of Cancer*, 139(1), 50-57.

576. Aref, A.T., Vincent, A.D., O'Callaghan, M.E., Martin, S.A., Sutherland, P.D., and Hoy, A.J. (2018). The inverse relationship between prostate specific antigen (PSA) and obesity. *Endocrine-Related Cancer*, 25(11), 933-941.

577. Zhang, J., Ma, M., Nan, X., and Sheng, B. (2016). Obesity inversely correlates with prostate-specific antigen levels in a population with normal screening results of prostate cancer in northwestern China. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(8), e5272.

578. Lin, D., Liu, T., Chen, L., and Chen, Z. (2021). Body mass index in relation to prostate-specific antigen-related parameters. *BMC Urology*, 21(1), 1-5.

579. Fowke, J.H., Signorello, L.B., Chang, S.S., Matthews, C.E., Buchowski, M.S., and Cookson, M.S. (2006). Effects of obesity and height on prostate-specific antigen (PSA) and percentage of free PSA levels among African-American and Caucasian men. *Cancer*, 107(10), 2361-2367.

580. Flati, T., Gioiosa, S., Chillemi, G., Mele, A., Oliverio, A., Mannironi, C., and Castrignanò, T. (2020). A gene expression atlas for different kinds of stress in the mouse brain. *Scientific Data*, 7(1), 437.

581. Dong, J.T. (2006). Prevalent mutations in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(3), 433-447.

582. Antoni, M.H., Lutgendorf, S.K., Blomberg, B., Carver, C.S., Lechner, S., and Diaz, A. (2012). Cognitive-behavioral stress management reverses anxiety-related leukocyte transcriptional dynamics. *Biological Psychiatry*, 71(4), 366-372.

583. Konoshenko, M.Y., Bryzgunova, O.E., and Laktionov, P.P. (2021). miRNAs and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1876(2), 188625.

584. Lou, X., Wang, H., Tu, Y., Tan, W., Jiang, C., and Sun, J. (2021). Alterations of sleep quality and circadian rhythm genes expression in elderly thyroid nodule patients and risks associated with thyroid malignancy. *Scientific Reports*, 11(1), 1-12.

585. Carroll, J.E., Rentscher, K.E., Cole, S.W., Luo, J.J., Ramilo, O., and Webber, S. (2020). Sleep disturbances and inflammatory gene expression among pregnant women: Differential responses by race. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 654-660.

586. Yu, C.C., Chen, L.C., Chiou, C.Y., Chang, Y.J., Lin, V.C., and Huang, C.Y. (2019). Genetic variants in the circadian rhythm pathway as indicators of prostate cancer progression. *Cancer Cell International*, 19, 87.

587. Bayramoğlu, Z., ve Betül, Ü. (2020). Molecular pathways of prostate carcinoma. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 11(41), 118-123.

588. Bethel, C.R., Faith, D., Li, X., Guan, B., Hicks, J.L., and Lan, F. (2006). Decreased NKX3. 1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: association with gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Research*, 66(22), 10683-10690.

589. Netto, G.J. (2013). Clinical applications of recent molecular advances in urologic malignancies: No longer chasing a "mirage"? *Advances in Anatomic Pathology*, 20(3), 175-203.

590. Sirintrapun, S.J., and Parwani, A.V. (2008). Molecular pathology of the genitourinary tract: Prostate and bladder. *Surgical Pathology Clinics*, 1(1), 211-236.

591. Sánchez Rodríguez, M. A., and Mendoza Núñez, V. M. (2019). Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 4128152.

592. Bowen, C., Ostrowski, M.C., Leone, G., Gelmann, E.P. (2019). Loss of PTEN accelerates NKX3. 1 degradation to promote prostate cancer progression. *Cancer research*, 79(16), 4124-4134.

593. Sooreshjani, M.A., Nikhil, K., Kamra, M., Nguyen, D.N., Kumar, D., Shah, K. (2021). LIMK2-NKX3. 1 engagement promotes castration-resistant prostate cancer. *Cancers*, 13(10), 2324.

594. Singh, S., Shukla, G. C., and Gupta, S. (2015). MicroRNA regulating glutathione S-transferase P1 in prostate cancer. *Current Pharmacology Reports*, 1(2), 79-88.

595. Lai, Y., Wu, B., Chen, L., and Zhao, H. (2004). A statistical method for identifying differential gene–gene co-expression patterns. *Bioinformatics*, 20(17), 3146-3155.

596. Ceylan, C., Gazel, E., Keleş, İ., Doluoğlu, Ö., and Yığman, M. (2015). Can the free/total PSA ratio predict the Gleason score before prostate biopsy? *Current Urology*, 9(1), 24-27.

597. Altuntuzcu, Ş., Taşdemir, B., Kaplan, İ., Ali, U., Güzel, F., and Güzel, Y. (2021). The relationship between 68Ga-PSMA uptake and gleason score and PSA levels in patients with prostate cancer. *Anatolian Current Medical Journal*, 3(4), 327-332.

598. Rastinehad, A. R., Baccala, A. A., Chung, P. H., Proano, J. M., Kruecker, J., Xu, S., and Pinto, P. A. (2011). D'Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *The Journal of Urology*, 185(3), 815-820.

599. Boorjian, S.A., Karnes, R.J., Rangel, L.J., Bergstralh, E.J., and Blute, M.L. (2008). Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *The Journal of Urology*, 179(4), 1354-1361.

600. Kunutsor, S.K., and Laukkanen, J.A. (2017). Gamma-glutamyltransferase and risk of prostate cancer: findings from the KIHD prospective cohort study. *International Journal of Cancer*, 140(4), 818-824.

601. Fentiman, I.S. (2012). Gamma-glutamyl transferase: risk and prognosis of cancer. *British Journal of Cancer*, 106(9), 1467-1468.

602. Duru, R., Njoku, O., and Maduka, I. (2014). Oxidative stress indicators in patients with prostate disorders in Enugu, South-East Nigeria. *BioMed Research International*, 313015.

603. Lotan, T. L., Carvalho, F. L., Peskoe, S. B., Hicks, J. L., Good, J., Fedor, H. L., and Berman, D. M. (2015). PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Modern Pathology*, 28(1), 128-137.

604. Martinez, E.E., Darke, A.K., Tangen, C.M., Goodman, P.J., Fowke, J.H., and Klein, E.A. (2014). A functional variant in NKX3.1 associated with prostate cancer risk in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Cancer Prevention Research (Phila)*, 7(9), 950-957.

605. Wernke, M., and Wexler, P. (2014). *Encyclopedia of toxicology.* Cambridge, MA: Academic Press, 441-461.

606. Keller, H.R., Dreyer, C., Medin, J., Mahfoudi, A., Ozato, K., and Wahli, W. (1993). Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(6), 2160-2164.

607. Bouwens, M., Van De Rest, O., Dellschaft, N., Bromhaar, M.G., De Groot, L.C., and Geleijnse, J.M. (2009). Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(2), 415-424.

608. McGrane, M.M. (2007). Vitamin A regulation of gene expression: molecular mechanism of a prototype gene. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(8), 497-508.

609. Citelli, M., Bittencourt, L.L., Da Silva, S.V., Pierucci, A.P.T., and Pedrosa, C. (2012). Vitamin A modulates the expression of genes involved in iron bioavailability. *Biological Trace Element Research*, 149, 64-70.

610. Meléndez, R. R. (2002). Importance of water-soluble vitamins as regulatory factors of genetic expression. *Revista de Investigacion Clinica; Organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 54(1), 77-83.

611. Horska, A., Mislanova, C., Bonassi, S., Ceppi, M., Volkovova, K., and Dusinska, M. (2011). Vitamin C levels in blood are influenced by polymorphisms in glutathione S-transferases. *European Journal of Nutrition*, 50, 437-446.

612. Kok, D.E., Dhonukshe-Rutten, R.A., Lute, C., Heil, S.G., Uitterlinden, A.G., and van der Velde, N. (2015). The effects of long-term daily folic acid and vitamin B 12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clinical Epigenetics*, 7, 1-14.

613. Wei, S.P., Jiang, W.D., Wu, P., Liu, Y., Zeng, Y.Y., and Jiang, J. (2018). Dietary magnesium deficiency impaired intestinal structural integrity in grass carp (Ctenopharyngodon idella). *Scientific Reports*, 8(1), 12705.

614. Prasad, A.S., and Bao, B. (2019). Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants (Basel)*, 8(6), 164.

615. Teegarden, S.L., and Bale, T.L. (2008). Effects of stress on dietary preference and intake are dependent on access and stress sensitivity. *Physiology and Behavior*, 93(4-5), 713-723.

616. Tan, B. L., Norhaizan, M. E., and Liew, W. P. P. (2018). Nutrients and oxidative stress: friend or foe?. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9719584.

617. Wilson, K., St-Onge, M.-P., and Tasali, E. (2022). Diet composition and objectively assessed sleep quality: a narrative review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*.

618. Wiggins, E.K., Oyekunle, T., Howard, L.E., Markt, S.C., Mucci, L.A., and Bliwise, D.L. (2020). Sleep quality and prostate cancer aggressiveness: Results from the REDUCE trial. *Prostate*, 80(15), 1304-1313.

619. Szentirmai, É., and Kapás, L. (2019). Nicotinic acid promotes sleep through prostaglandin synthesis in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 17084.

620. Trexler, E.T., Smith-Ryan, A.E., Wingfield, H.L., Melvin, M.N., Roelofs, E.J. (2014). Effects of dietary macronutrient distribution on resting and post-exercise metabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11(1), 1-2.

621. Mielgo-Ayuso, J., Aparicio-Ugarriza, R., Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., Gil, Á., Ortega, R. M., and González Gross, M. (2018). Dietary intake and food sources of niacin, riboflavin, thiamin and vitamin B6 in a representative sample of the Spanish population. The ANIBES study. *Nutrients*, 10(7), 846.

622. Oosterman, J. E., Kalsbeek, A., la Fleur, S. E., and Belsham, D. D. (2015). Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 308(5), R337-R350.

623. Wolf, G. (2002). Three vitamins are involved in regulation of the circadian rhythm. *Nutrition Reviews*, 60(8), 257.

# EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay İzni

Sayı 20 Tarih: 18.11.2021

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Nilüfer Acar Tek

Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.11.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

**Prof. Dr. Ebru ARHAN**
**GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
**Başkanı**

EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

| | | |
|---|---|---|
| **ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ** | **ETİK KURULUNUN ADI** | **Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu** |
| | **AÇIK ADRES** | **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara** |
| | **TELEFON** | **0312 202 69 58** |
| | **FAKS** | **0312 202 46 73** |
| | **E-POSTA** | tipetikkurul@gazi.edu.tr |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | **Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1,PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI | **Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ | Beslenme ve Diyetetik Bölümü Toplum Beslenmesi Anabilim Dalı / Sağlık Bilimleri | | | |
| | YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR | Doç. Dr. Süleyman Yeşil,Prof. Dr. Mehmet Ali Ergun,Arş. Gör. Dr. Tevfik Koçak | | | |
| | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Anket Çalışması - Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar – Tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar (Gözlemsel İlaç çalışması veya ilaç dışı klinik araştırmalar kapsamına girmeyen)-Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar - Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları - Doktora tezi | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☒ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☒ | ULUSLARARASI ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Ver.No | Dili |
|---|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN BELGELER** | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 01.11.2021 | 2 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU | 01.11.2021 | 2 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER** | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☒ | |
| | BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | DİĞER | ☐ | |

**KARAR BİLGİLERİ**

**Karar No:** 103 **Toplantı tarihi: 15.11.2021**

**Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1,PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi** başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

| | |
|---|---|
| **ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI** | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI** | **Prof. Dr Ebru ARHAN** |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırmayla ilişkisi | | Katılım | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN | Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ |
| Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD. | Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ |

EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL<br>BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE | Tıbbi Biyokimya AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN<br>ÜYE | Tıbbi Genetik Anabilim Dalı | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU<br>ÜYE | Genel Cerrahi Anabilim Dalı | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Çiğdem ÖZER<br>ÜYE | Fizyoloji AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU<br>ÜYE | Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD. | Sağ.Bil.Üniv Ankara Eğt Araştırma Hastanesi | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK<br>ÜYE | İç Hastalıkları AD Romatoloji BD | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Dr. Öğr. Üyesi Halit Nahit ŞENDUR<br>ÜYE | Radyoloji AD. | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK<br>ÜYE | Psikiyatri AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ<br>ÜYE | Halk Sağlığı | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| İpek GÜVENÇ<br>ÜYE | Hukukçu | Ankara Barosu | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Nejla CAN GÜLER<br>ÜYE | Sivil Temsilci | Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md. | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |

EK-2. Gönüllü Onam Formu

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR"**
**İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Prostat Kanserli Bireylerde Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı
(GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin
İlişkisinin Değerlendirilmesi

SorumLu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. Mehmet Ali ERGUN Prof. Dr. İpek IŞIK GÖNÜL, Doç. Dr. Süleyman YEŞİL, Arş. Gör. Tevfik KOÇAK

Destekleyici (varsa):

"Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Patoloji sonucuna göre sizde prostat kanseri (malign prostat dokusu) dokusunun görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'in sorumluluğu altındadır. Onam formu sizlere Araştırmacı Tevfik KOÇAK tarafından imzalatılacaktır.

**Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Prostat kanserli bireylerde tümör baskılayıcı gen (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) ekspresyonlarının varlığı ile beslenme durumu (Akdeniz diyet uyumu) ve yaşam biçimi (sirkadiyen ritim değişiklikleri, stres ve fiziksel aktivite) belirleyicilerinin ilişkisini incelemektir. Bu kapsamda çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine başvuran 40 yaş üzeri, bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Patoloji sonucuna göre prostat kanserli (malign prostat dokusu) olan 40 birey ve prostat kanserli olmayan benign (atrofi, akut-kronik inflamasyon, bazal hücre hiperplazisi, nodüler hiperplazi, benign prostat dokusu) 40 birey olmak üzere toplam 80 birey dahil edilecektir.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

**Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı Şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

**Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Anket formunun uygulanması 15 dakika sürecektir. Araştırmacı tarafından sizden alınan bilgilerle anket formu doldurulacak, antropometrik ölçümleriniz ve fiziksel aktivite kaydınız alınacak, bazı biyokimyasal parametreleriniz kaydedilecek ve 3 günlük (2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu) besin tüketim kaydınız ve 210 besin çeşidinin son 6 aylık tüketimini sorgulayan besin tüketim sıklığınız alınacaktır. Dinlenme metabolizma hızınız Cosmed Fitmate PRO indirekt kalorimetre ile 15dk gaz ölçümü yapılarak yöntemine uygun olarak ölçülecektir. Vücut ağırlığı ve bileşiminizin belirlenmesi için Tanita BC 601 vücut analiz cihazı, boy uzunluğunuzun belirlenmesi için Leicester marka stadiometreye (boy ölçer), çevre ölçümlerinizin belirlenmesi için (boyun, bel ve kalça çevresi) esnemeyen plastik mezür kullanılacaktır.

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında uzman ürolog tarafından biyopsi yöntemi sizden alınan ve daha sonra sorumLu araştırmacı tarafından uygun metodoloji ile saklanmış maling ve benign tümörlü prostat dokusu örneğinde tümör baskılayıcı genler (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) gen ekspresyonunun analizi Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında analiz edilecektir.

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sizden alınan kan örneğinde (10 mL, 4 tüp) Serum açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Ürik asit, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Gama glutamiltransferaz (GGT), Albümin, Total protein, Toplam billurinin, Direkt-indirekt billurinin, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, ve D Vitamini, GSTP1 gen ekspresyonu, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite, IL-6, IL-17, IL-23, IL-27 malondialdehit (MDA) bakılacaktır. Prostat kanserli bireylerin son 3 aya ait biyokimyasal bulguları PSA, Serbest PSA, Total Testosteron, Kan üre nitrojen (BUN) ve Kreatinin değerleri hasta dosyasından alınacaktır. **Hasta takibi yapılmayacaktır.** Araştırmanın süresi 1 yıldır.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca diğer araştırmacılarla paylaşılacak, sizin adınız ve tahlil sonuçlarınız kimseye açıklanmayacaktır

**Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

Çalışmanın herhangi bir riski yoktur. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

**Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Ülkemizde ve dünyada beslenme ve yaşam tarzı belirleyicileri tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda beslenme örüntüsü ve diyet kalitesi tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek tedavi etkinliği arttırmakta ve bireyin optimumum yaşam kalitesi iyileştirmektedir. Prostat kanseri tedavisi gören hastalarda Akdeniz diyetine uyumun tedavi sürecini olumlu etkilediği bildirilmiştir. Prostat kanserli bireylerde tümör baskılayıcı gen ekspresyonu düzeylerinin Akdeniz diyeti uyumu ile ilişkisi olduğuna dair az sayıda da olsa çalışmalar bulunmaktadır. Prostat kanserli hastalarda Akdeniz diyet uyumuna sahip bireylerde farklı beslenme örüntüsü kullanan bireylere göre tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada prostat kanseri tedavisinde tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonları ve diyet örüntüsünün ilişkisinin belirlenmesi tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Bu çalışma verileri doğrultusunda PCa tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemlere ile kombine edilmiş tıbbi beslenme tedavisi protokollerinin oluşturulması amaçlanmaktadır

**Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

**Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Tevfik KOÇAK

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi

TELEFON

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Görevlisi Tevfik KOÇAK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacı*ları *zor durumda bırakmamak için araştırmadan çeki*leceğimi *önceden bi*ldirmemim *uygun o*lacağının *bi*lincindeyim*).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'i, G.Ü Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalı 05x xxxxxxx' dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.***

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR"**
**İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

SorumLu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. Mehmet Ali ERGUN Doç. Dr. Süleyman YEŞİL, Arş. Gör. Tevfik KOÇAK

Destekleyici (varsa):

"Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Patoloji sonucuna göre sizde prostat kanserli olmayan benign (atrofi, akut-kronik inflamasyon, bazal hücre hiperplazisi, nodüler hiperplazi, benign prostat dokusu) prostat dokusunun görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'in sorumluluğu altındadır. Onam formu sizlere Araştırmacı Tevfik KOÇAK tarafından imzalatılacaktır.

**Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Prostat kanserli bireylerde tümör baskılayıcı gen (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) ekspresyonlarının varlığı ile beslenme durumu (Akdeniz diyet uyumu) ve yaşam biçimi (sirkadiyen ritim değişiklikleri, stres ve fiziksel aktivite) belirleyicilerinin ilişkisini incelemektir. Bu kapsamda çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine başvuran 40 yaş üzeri, bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Patoloji sonucuna göre prostat kanserli (malign prostat dokusu) olan 40 birey ve prostat kanserli olmayan benign (atrofi, akut-kronik inflamasyon, bazal hücre hiperplazisi, nodüler hiperplazi, benign prostat dokusu) 40 birey olmak üzere toplam 80 birey dahil edilecektir.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

**Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı Şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

**Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Anket formunun uygulanması 15 dakika sürecektir. Araştırmacı tarafından sizden alınan bilgilerle anket formu doldurulacak, antropometrik ölçümleriniz ve fiziksel aktivite kaydınız alınacak, bazı biyokimyasal parametreleriniz kaydedilecek ve 3 günlük (2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu) besin tüketim kaydınız ve 210 besin çeşidinin son 6 aylık tüketimini sorgulayan besin tüketim sıklığınız alınacaktır. Dinlenme metabolizma hızınız Cosmed Fitmate PRO indirekt kalorimetre ile 15dk gaz ölçümü yapılarak yöntemine uygun olarak ölçülecektir. Vücut ağırlığı ve bileşiminizin belirlenmesi için Tanita BC 601 vücut analiz cihazı, boy uzunluğunuzun belirlenmesi için Leicester marka stadiometreye (boy ölçer), çevre ölçümlerinizin belirlenmesi için (boyun, bel ve kalça çevresi) esnemeyen plastik mezür kullanılacaktır.

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında uzman ürolog tarafından biyopsi yöntemi sizden alınan ve daha sonra sorumLu araştırmacı tarafından uygun metodoloji ile saklanmış maling ve benign tümörlü prostat dokusu örneğinde tümör baskılayıcı genler (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) gen ekspresyonunun analizi Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında analiz edilecektir.

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemLeriniz sizden alınan kan örneğinde (10 mL, 4 tüp) Serum açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Ürik asit, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Gama glutamiltransferaz (GGT), Albümin, Total protein, Toplam billurinin, Direkt-indirekt billurinin, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, ve D Vitamini, GSTP1 gen ekspresyonu, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite, IL-6, IL-17, IL-23, IL-27 malondialdehit (MDA) bakılacaktır. Prostat kanserli bireylerin son 3 aya ait biyokimyasal bulguları PSA, Serbest PSA, Total Testosteron, Kan üre nitrojen (BUN) ve Kreatinin değerleri hasta dosyasından alınacaktır. **Hasta takibi yapılmayacaktır.** Araştırmanın süresi 1 yıldır.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca diğer araştırmacılarla paylaşılacak, sizin adınız ve tahlil sonuçlarınız kimseye açıklanmayacaktır

**Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

Çalışmanın herhangi bir riski yoktur. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

**Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Ülkemizde ve dünyada beslenme ve yaşam tarzı belirleyicileri tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Prostat kanseri tanısı almamış benign (atrofi, akut-kronik inflamasyon, bazal hücre hiperplazisi, nodüler hiperplazi, benign prostat dokusu) prostat dokusunda ve PCa ilgili biyokimyasal göstergelerinde (PSA ve serbest PSA) normal bireylere göre bozulmalar bulunmaktadır. Bu hastalarda beslenme örüntüsü ve diyet kalitesi tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonu üzerine etki ederek benign prostat dokusu tedavi etkinliği arttırmakta ve bireyin optimumum yaşam kalitesi iyileştirmektedir. Bu çalışmada benign prostat dokusu tedavisinde tümör baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) genlerin ekspresyonları ve diyet örüntüsünün ilişkisinin belirlenmesi tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Bu çalışma verileri doğrultusunda benign prostat dokusu tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemlere ile kombine edilmiş tıbbi beslenme tedavisi protokollerinin oluşturulması amaçlanmaktadır

**Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

**Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Tevfik KOÇAK

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi

TELEFON

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Görevlisi Tevfik KOÇAK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacı*ları *zor durumda bırakmamak için araştırmadan çeki*leceğimi *önceden bi*ldirmemim *uygun o*lacağının *bi*lincindeyim*).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'i, G.Ü Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalı 05x xxxxxxx' dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

EK-2. (devam) Gönüllü Onam Formu

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.***

EK-3. Anket Formu

**Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi**

**Hasta Adı – Soyadı:** **Tarih:**
**Telefon Numarası:** **Anket No:**

**A. GENEL BİLGİLER**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1. Doğum tarihi:** | ...../...../..... **veya** .....**yıl** | | | |
| **2. Eğitim düzeyi:** | **1.** Okuryazar değil | **2.** Okuryazar | **3.** İlkokul | |
| | **4.** Ortaokul | **5.** Lise | **6.** Üniversite | |
| **3. Medeni Durumu:** | **1.** Bekar | **2.** Evli | **3.** Boşanmış | **4.** Dul |
| **4. Çalışma durumu:** | **1.** Çalışıyor | **2.** Çalışmıyor | | |
| **5. Mesleği:** | ..... | | | |

**B. SAĞLIK BİLGİLERİ ve BESLENME ALIŞKANLIKLARI**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **1. Kanser türü:** Prostat | **2. Kanser evresi:** | | **3. Kanser tanı süresi:** ..... **yıl** |
| **4. Ailenizde kanser tanısı almış başka birisi/birileri var mı? Varsa tanısı ve yakınlığı nedir?** | 1.Evet<br>Yakınlığı: .....<br>Tanısı: ..... | 2.Hayır | 3. Bilmiyorum |
| **5. Şu anda yapılan tedavi** | 1. Kemoterapi<br>2. Radyoterapi<br>3. Cerrahi<br>4. Diğer | | |
| **6. Doktor tarafından tanısı konmuş kronik başka bir hastalığınız /hastalıklarınız var mı?** | | **1.** Evet | **2.** Hayır |
| **7. Cevabınız "evet" ise hastalık/hastalıklarınızı belirtiniz.** | 1. Obezite<br>2. Kalp-damar hast.<br>3. Kemik-eklem hast.<br>4. Hipertansiyon | 5. Diyabet<br>6. Ülser-gastrit<br>7. Karaciğer, safra kesesi hast.<br>8. Anemi | 9. Böbrek hast.<br>10. Diğer ..... |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **10. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?** | | 1. Evet | 2. Hayır |
| **11. (cevap evet ise) ilaç adları:** | 1. | 2. | 3. |
| 4. | 5. | 6. | 7. |

**12. Evde Besin Alışverişini Kim Yapar?** _____

**13. Diyet Ürünü Kullanıyor Musunuz?**
**A) Evet (Türü:** _____**)**
**B) Hayır**

**14. Tatlandırıcı Kullanmıyor Musunuz?**
**A) Evet (**_____**adet/gün)**
**B) Hayır**

| | | |
|---|---|---|
| **14. Yemeklerinizi önceden planlar mısınız?** | **1.** Evet | **2.** Hayır |
| **16. Porsiyon boyutunuz nedir?** | | |
| 1. Küçük..... | 2. Orta..... | 3. Büyük ..... |

**17 Genellikle günde kaç öğün yemek yersiniz?** .....ana öğün .....ara öğün

| | **SABAH** | **ÖĞLE** | **AKŞAM** |
|---|---|---|---|
| **YER** | | | |
| **SAAT** | | | |
| **NE TÜKETİRSİNİZ** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **18. Hiç yemek yemediğiniz uzun süreler oluyor mu?** | **1.** Evet | **2.** Hayır | |
| **19. Genellikle ana öğün atlar mısınız?** | 1. Evet | 2. Hayır | 3. Bazen |
| **20. Cevabınız "evet" ise genelde hangi ana öğünü atlarsınız?** | 1. Sabah | 2. Öğle | 3. Akşam |
| **21. Hiç ara öğün atlar mısınız?** | **1.** Evet | **2.** Hayır | **3.** Bazen |
| **22. Cevabınız "evet" ise (Hangi ara öğünler)belirtiniz** | 1. Kuşluk | 2. İkindi | **3.** Gece |
| **23. Ara öğünlerde atıştırma alışkanlığı?** | **1.** Evet | **2.** Hayır | **3.** Bazen |

**24. (evet/bazen ise) seçilen besin türleri;**

**1. sandviç, tost, börek** **2. simit, bisküvi, kurabiye** **3. meyve, meyve suları**

EK-3. (devam) Anket Formu

| | | | |
|---|---|---|---|
| **4. süt, yoğurt, ayran, peynir** **5. kolalı içecekler** **6. şeker, çikolata, gofret, vb** **7. çay, kahve 8. diğer (.....)** | | | |
| **25. Öğün atlama nedeniniz nedir? (En fazla 3 seçenek işaretleyiniz.)** | | | |
| a. Zaman yetersizliği<br>b. Canım istemiyor, iştahım yok<br>c. Diyet yapıyorum<br>d. Unuttuğum için | | e. Hazırlanmadığı için<br>f. Alışkanlığım yok<br>g. Diğer (belirtiniz)..... | |
| **26. Özel bir diyet uyguluyor musunuz?** | | **1. Evet** | **2. Hayır** |
| **27. (cevap evet ise) Diyetin adı:**..... | | | |
| **28. Düzenli olarak kullandığınız supleman var mı??** | | **1. Evet** | **2. Hayır** |
| **29. (cevap evet ise): 1.Multivitamin** **2. Balık yağı** **3. Probiyotik** **4. Demir** **5. D Vitamini** **6. Diğer.....** | | | |
| Kullanma nedeni ..... | Kullanma süresi ..... | | Kullanma sıklığı .....adet/gün/hafta/ay |
| **30. Sigara içiyor musunuz?** | | **1. Evet** | **2. Hayır** |
| **31. Cevabınız evet ise kaç yıldır sigara içiyorsunuz?** | | | ..... yıl |
| **32. Sigara içiyorsanız ne sıklıkta ve ortalama kaç adet sigara içiyorsunuz?** | | | Günde.....adet//Haftada .....adet |
| **33. Alkol tüketiyor musunuz?** | | **1. Evet** | **2. Hayır** |
| **34. Cevabınız evet ise** | | | |
| **Alkol türü** | **Miktar (ml)** | | **Sıklık (gün/hafta/ay)** |
| **Bira** | | | |
| **Şarap** | | | |
| **Rakı** | | | |
| **Diğer** | | | |

**C. BİREYE AİT ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ**

| **Antropometrik Ölçümler** | |
|---|---|
| Vücut ağırlığı (kg): | |
| Boy uzunluğu (cm): | |
| BKİ (kg/m²): | |
| Üst orta kol çevresi (cm): | |
| Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm): | |
| Bel çevresi (cm): | |
| Kalça çevresi (cm): | |
| **Biyoelektrik İmpedans Analizi** | |
| Yağsız vücut kütlesi (kg): | |
| Vücut su miktarı (kg): | |
| Vücut yağ oranı (%): | |
| DMH: | |

**D. BİREYE AİT BİYOKİMYASAL BULGULAR**

| | |
|---|---|
| **PSA*** | **Toplam biluribin *** |
| **Serbest PSA*** | **Direkt-indirekt biluribin*** |
| **Total testesteron*** | **Kreatinin*** |
| **Serum açlık kan glukozu*** | **Sodyum*** |
| **Kolestrol*** | **Potasyum*** |
| **Trigliserit*** | **Klor*** |
| **Hemogram *** | **Kalsiyum*** |
| **Kan üre nitrojen (BUN) * Krearin** | **Fosfor*** |
| **Alanin aminotransferaz (ALT) *** | **Ürik asit*** |
| **Aspartat aminotransferaz (AST), *** | **Total Antioksidan Seviye (TAS)** |
| **Gama glutamiltransferaz (GGT), *** | **Total Oksidan Seviye (TOS)** |
| **Albümin*** | **MDA** |
| **Toplam protein*** | |

***Rutin Kontrolde istenmeyen parametreler değerlendirilmeyecektir**

EK-3. (devam) Anket formu

**E. FİZİKSEL AKTİVİTE KAYDI**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **21. Haftada kaç defa 20 dakika boyunca koşu, ağır kaldırma, aerobik veya hızlı bisiklet sürme gibi fiziksel aktiviteyi arttıran ve terlemenizi sağlayan sporları yapıyorsunuz?** | **1.** > Haftada 3 kez (4)puan | **2.** Haftada 1-2 kez (2)puan | **3.** Hiç (0) puan | |
| **22. Haftada kaç defa, kalp atış hızınızı arttıran ve sizi normalden hızlı nefes aldıran genellikle çimler biçmek, hafif yükler taşımak, bisiklet sürmek veya çift set tenis oynamak gibi orta derecede fiziksel aktivite veya yürüme yapıyorsunuz ?** | **1.** > Haftada 5 kez (4)puan | **2.** Haftada 3-4 kez (2)puan | **3.** Haftada 1-2 kez (1)puan | **4.** Hiç (0) puan |
| **48+ 49 soru toplam skoru : > 4 = " Yeterli derecede aktif ", 0-3 puan " İnaktif "** | | | | |

| **Aktive Türü** | **Süre(Dakika/Gün)** |
|---|---|
| **Uyku** | |
| **Uzanip Dinlenme** | |
| **Oturma** | |
| **Otururak Yapilan İşler** | |
| **Ayakta Yapilan İşler** | |
| **Yürüyüş** | |
| **SPOR (Tür…….Sıklık……)** | |
| **Toplam** | **1440** |

**STRES ÖLÇEĞİ**

| NO | SON 1 HAFTADAKİ DURUMUNUZ | HİÇİR ZAMAN | BAZEN VE ARASIRA | OLDUKÇA SIK | HER ZAMAN |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 S | OLDUKÇA ÖNEMSİZ ŞEYLER İÇİN ÜZÜLDÜĞÜMÜ FARKETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2 S | OLAYLARA AŞIRI TEPKİ VERMEYE MEYİLLİYİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3 S | KENDİMİ GEVŞETİP SALIVERMEK ZOR GELDİ | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4 S | KEYFİMİN PEK KOLAY KAÇIRILABİLDİĞİ HİSSİNE KAPILDIM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5 S | SİNİRSEL ENERJİMİ ÇOK FAZLA KULLANDIĞIMI HİSSETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6 S | HERHANGİ BİR ŞEKİLDE *GECİKTİRİLDİĞİMDE ( ASANSÖRDE, TRAFİK IŞIKLARINDA, BEKLETİLDİĞİMDE)* SABIRSIZLANDIĞIMI HİSSETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7 S | ALINGAN OLDUĞUMU HİSSETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8 S | GEVŞEYİP RAHATLAMAKTA ZORLUK ÇEKTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9 S | KOLAY SİNİRLENDİRİLEBİLDİĞİMİ FARKETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10 S | BİR ŞEY CANIMI SIKTIĞINDA KOLAY SAKİNLEŞEMEDİĞİMİ FARKETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11 S | BİRŞEY YAPARKEN İKİDE BİR RAHATSIZ EDİLMEYİ HOŞ GÖREMEDİĞİMİ FARKETTİM. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12 S | SİNİRLERİMİN GERGİN OLDUĞUNU HİSSETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13 S | BENİ YAPTIĞIM İŞTEN ALIKOYAN ŞEYLERE DAYANAMIYORDUM | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14 S | KIŞKIRTILMAKTA OLDUĞUMU HİSSETTİM | 0 | 1 | 2 | 3 |

EK-3. (devam) Anket formu

**Turkish version of the morningness-eveningness questionnaire**

**MEQ**

**AÇIKLAMALAR**

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyunuz. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçenekleri cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyiniz.

**SORULAR**

**1. Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?**

05:00- 06:30 06:30-07:45 07:45-09:45 09:45-11:00 11:00-12:00

<---5---> <---4---> <-------3-------> <---2---> <---1--->

**2. Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?**

20:00 21:00 22:15 00:30 01:45 03:00

<---5---> <----4----> <--------3--------> <---2---> <----1---->

**3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?**

Hiç bağımlı hissetmem ( )-> 4
Çok az bağımlı hissederim ( )-> 3
Oldukça bağımlı hissederim ( )-> 2
Çok bağımlı hissederim ( )-> 1

**4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?**

Asla kolay gelmez ( )-> 1
Çok kolay gelmez ( )-> 2
Oldukça kolay gelir ( )-> 3
Çok kolay gelir ( )-> 4

**5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?**

Asla canlı hissetmem ( )-> 1
Hafif canlı hissederim ( )-> 2
Oldukça canlı hissederim ( )-> 3
Çok canlı hissederim ( )-> 4

**6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?**

Çok kötü ( )-> 1
Oldukça kötü ( )-> 2
Oldukça iyi ( )-> 3
Çok iyi ( )-> 4

**7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?**

Çok yorgun ( )-> 1
Oldukça yorgun ( )-> 2
Oldukça dinlenmiş ( )-> 3
Çok dinlenmiş ( )-> 4

**8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?**

Asla geç yatmam ( )-> 4
1 saatten daha az geç yatarım ( )-> 3
1-2 saat daha geç yatarım ( )-> 2
2 saatten daha fazla gecikirim ( )-> 1

**9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?**

İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( )-> 4
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 3
Güç olacaktır ( )-> 2
Çok güç olacaktır ( )-> 1

**10. Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?**

08:00 09:00 10:15 12:45 14:00 15:00

<---5---> <----4----> <---------3---------> <---2---> <---1--->

**11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığınızı düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?**

Sabah 08:00-10:00 ( )-> 4
Sabah 11:00-13:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 15:00-17:00 ( )-> 2
Akşam 19:00-21:00 ( )-> 1

**12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?**

Hiç yorgun hissetmem ( )-> 0
Çok az yorgun hissederim ( )-> 2

EK-3. (devam) Anket Formu

Oldukça yorgun hissederim ( )-> 3
Çok fazla yorgun hissederim ( )-> 5

**13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmediğini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?**

Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ( )-> 4
Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ( )-> 3
Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ( )-> 2
Her zamankinden geç uyanırım ( )-> 1

**14. Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?**

Nöbet bitene kadar yatmam ( )-> 1
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ( )-> 2
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm ( )-> 3
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( )-> 4

**15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çabalmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışılma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?**

Sabah 08:00-10:00 ( )-> 4
Sabah 11:00-öğleden sonra 13:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 15:00-17:00 ( )-> 2
Akşam 19:00-21:00 ( )-> 1

**16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşlarınız da bunu haftada iki kez vebirer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00-23:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?**

İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( )-> 1
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 2
Güç olacaktır ( )-> 3
Çok güç olacaktır ( )-> 4

**17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 çalışma saati olarak hangi saatleri seçerdiniz?**

| 05:00-08:00 | 08:00-09:00 | 09:00-14:00 | 14:00-17:00 | 17:00-04:00 |
|---|---|---|---|---|
| <----5----> | <----4----> | <----3----> | <----2----> | <----1----> |

**18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?**

| 05:00-08:00 | 08:00-10:00 | 10:00-17:00 | 17:00-22:00 | 22:00-05:00 |
|---|---|---|---|---|
| <----5----> | <----4----> | <----3----> | <----2----> | <----1----> |

**19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?**

Kesinlikle sabah tipi ( )-> 6
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ( )-> 4
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ( )-> 2
Kesinlikle akşam tipi ( )-> 0
Toplam Skor: _____

| Definite evening | Moderate evening | İntermediate | Moderate morning | Definite morning |
|---|---|---|---|---|
| 16-30 | 31-41 | 42-58 | 59-69 | 70-86 |

## A. PITTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

*Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad (alışılagelen) uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.*

| | |
|---|---|
| **1) Geçen ay geceleri genellikle ne zaman (saat kaçta) yattınız?** | **( : )** |
| **2) Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?** | *< 15 dak: 0 Puan / 16-30 dak:1 Puan / 31-60 dak: 2 Puan / > 60 dak: 3 Puan* |
| **3) Geçen ay sabahları genellikle ne zaman (saat kaçta) kalktınız?** | **( : ) BİLEŞEN 4 Bölme kısmı: Soru 3 – Soru 1 :** |
| **4) Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)** | |
| **5) Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?** | |
| **a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.** | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| **b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.** | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| **c) Banyo yapmak üzere erken kalkmak zorunda kaldınız.** | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan |

EK-3. (devam) Anket Formu

| | |
|---|---|
| | 3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| f) Aşırı derecede üşüdünüz. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| h) Kötü rüyalar gördünüz. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| i) Ağrı duydunuz. | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| j) Diğer neden(ler). _____.<br>Geçen ay diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız? | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| 6) Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz? | 1.Çok iyi 0 puan<br>2. Oldukça iyi 1 Puan<br>3. Oldukça kötü 2 Puan<br>4. Çok kötü fazla 3 Puan |
| 7) Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız? | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| 8) Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız? | 1. Geçen ay boyunca hiç 0 puan<br>2. Haftada birden az 1 Puan<br>3. Haftada bir veya iki kez 2 Puan<br>4. Haftada üç veya daha fazla 3 Puan |
| 9) Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu? | 1.Hiç problem oluşturmadı. 0 puan<br>2. Yalnızca çok az problem oluşturdu. 1 Puan<br>3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu. 2 Puan<br>4. Çok büyük problem oluşturdu. 3 Puan |

| | |
|---|---|
| *> 5* | *KÖTÜ UYKU KALİTESİ* |
| *< 5* | *İYİ UYKU KALİTESİ* |

**Bireylerin Akdeniz diyetine uyumunu saptayan 14 maddelik Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeğinin 2 tanesi besin tüketim alışkanlıkları ve 12 tanesi besin tüketim sıklığı ile ilgili olmak üzere toplam 14 tane soru bulunmaktadır. Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği skorlama aralığı 0-14 puan olarak belirlenmiştir.**

| AKDENİZ DİYET UYUMU ANKETİ | Puan (1) | Puan (0) |
|---|---|---|
| 1. Ana yemeklerde yağ olarak zeytinyağı kullanıyorsunuz? | Evet | Hayır |
| 2. Bir gün içinde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (kızartma için kullanılan yağ, salatalar, ev yemekleri dışındaki yemekler vb. de dahil olmak üzere ) | ≥ 4 yemek kaşığı (YK) ve daha fazla | 4 yemek kaşığından daha az |
| 3. Bir günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz?<br>1 porsiyon:200 gram, [garnitür, meze gibi yarım porsiyon yemekleri de dikkate alın] | ≥ 2 porsiyon | 2 porsiyondan az |
| 4. Bir günde Taze sıkılmış meyve suları da dahil olmak üzere ne kadar meyve tüketiyorsunuz? | ≥ 3 porsiyon | 3 porsiyondan az |
| 5. Bir günde kaç porsiyon kırmızı et, hamburger ya da et ürünleri ( jambon, sosis vb.) tüketiyorsunuz? ( 1 porsiyon: 100-150 gram ) | <1 porsiyon | 2 ve daha fazla porsiyon |
| 6. Günde kaç porsiyon tereyağı, margarin ya da krema/kaymak tüketiyorsunuz? ( 1 porsiyon:12 gram ) | <1 porsiyon | 2 ve daha fazla porsiyon |
| 7. Günde kaç kez tatlı veya gazlı içecekler içiyorsunuz? | <1 porsiyon | 2 veya daha fazla porsiyon |
| 8. Haftada ne kadar şarap içiyorsunuz? (kadeh) | ≥7 kadeh | 7 kadehten az |
| 9. Haftada kaç porsiyon kurubaklagil tüketiyorsunuz? (1 porsiyon 150 g) | ≥3 porsiyon | 2 veya daha az porsiyon |
| 10. Haftada kaç porsiyon balık veya deniz ürünleri tüketiyorsunuz?<br>(1 porsiyon balık 100-150 g veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz hayvanı) | ≥3 porsiyon | 2 veya daha az porsiyon |
| 11. Haftada kaç kere kek, kurabiye, bisküvi veya muhallebi gibi ticari tatlılar veya hamur işleri (ev yapımı değil), tüketiyorsunuz? | <3 defa | 3 veya daha fazla kez |
| 12. Haftada kaç porsiyon (fıstık da dahil) fındık tüketiyorsunuz? (1 porsiyon =30 g) | ≥3 porsiyon | 2 veya daha az porsiyon |
| 13. Tercihen dana eti, domuz eti, hamburger, sosis yerine tavuk, hindi ya da tavşan eti tüketiyor musunuz? | Evet | Hayır |
| 14. Haftada kaç kere, sebze, makarna, pirinç ya da soslarla terbiyelenmiş (domates, soğan, sarımsak ve zeytinyağıyla yapılmış sos) yemekler tüketiyorsunuz? | ≥2 porsiyon | 1 veya daha az porsiyon |

| Akdeniz Diyeti Uyum Düzeyi | Akdeniz Diyeti Yeterlilik Skoru |
|---|---|
| Akdeniz Diyetine Yetersiz Uyum | < 7 Puan |
| Akdeniz Diyetine Kabul Edilebilir Derece Uyum | 7-9 Puan |
| Akdeniz Diyetine Sıkı Uyum | > 9 Puan |

EK-3. (devam) Anket Formu

## BESİN TÜKETİM SIKLIĞI FORMU

| BESİN | Tüketim? | | Her Öğün | Her Gün | | Haftada 3-4 | Haftada 1-2 | Ayda 1 | Hiç Yemem | Miktar | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Evet | Hayır | | | | | | | | Ölçü | Ağılık/ Hacim | 1 Günlük Ortalama Miktar |
| **Süt Grubu** | | | | | | | | | | | | |
| Süt Tam Yağlı | | | | | | | | | | | | |
| Süt Yarım yağlı (%2 yağlı) | | | | | | | | | | | | |
| Süt Yağsız süt (light-%1 yağlı) | | | | | | | | | | | | |
| Ayran | | | | | | | | | | | | |
| Yoğurt Tam yağlı | | | | | | | | | | | | |
| Yoğurt Yarım yağlı | | | | | | | | | | | | |
| Yoğurt Yağsız (light) | | | | | | | | | | | | |
| Meyveli Yoğurt | | | | | | | | | | | | |
| Peynir Tam yağlı | | | | | | | | | | | | |
| Peynir Yarım yağlı | | | | | | | | | | | | |
| Peynir Yağsız (light) | | | | | | | | | | | | |
| Kaşar peyniri | | | | | | | | | | | | |
| Parmesan peyniri | | | | | | | | | | | | |
| Tulum Peyniri/ Ezine | | | | | | | | | | | | |
| Lor/Çökelek/ Yağsız Peynir | | | | | | | | | | | | |
| Kefir | | | | | | | | | | | | |
| **Et Grubu** | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağlı) Çiğ | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağlı) Kavrulmuş | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağlı) Izgara | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağlı) Haşlama | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağsız) Çiğ | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağsız) Kavrulmuş | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağsız) Izgara | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı et (Sığır) (Yağsız) Haşlama | | | | | | | | | | | | |
| Koyun Eti Izgara | | | | | | | | | | | | |
| Koyun Eti Haşlama | | | | | | | | | | | | |
| Tavuk derili Izgara | | | | | | | | | | | | |
| Tavuk derili Haşlama | | | | | | | | | | | | |
| Tavuk derisiz Izgara | | | | | | | | | | | | |
| Tavuk derisiz Haşlama | | | | | | | | | | | | |
| Hindi | | | | | | | | | | | | |
| Balık Fırında | | | | | | | | | | | | |
| Balık Buğlama | | | | | | | | | | | | |
| Balık Yağda kızartma | | | | | | | | | | | | |
| Balık Tütsülenmiş | | | | | | | | | | | | |
| Deniz Mahsüllleri | | | | | | | | | | | | |
| Sucuk | | | | | | | | | | | | |
| Salam/ Sosis | | | | | | | | | | | | |
| Karaciğer | | | | | | | | | | | | |
| Sakatatlar | | | | | | | | | | | | |
| Yumurta (Yağda Pişmiş) | | | | | | | | | | | | |
| Yumurta (Suda Pişmiş) | | | | | | | | | | | | |
| **Ekmek Grubu** | | | | | | | | | | | | |
| Beyaz Ekmek | | | | | | | | | | | | |
| Kepekli Ekmek | | | | | | | | | | | | |
| Tam Tahıl Ekmek | | | | | | | | | | | | |
| Tost ekmeği | | | | | | | | | | | | |
| Yulaf | | | | | | | | | | | | |
| Bazlama/Yufka/Katmer | | | | | | | | | | | | |

EK-3. (devam) Anket Formu

| BESİN | Tüketim? | | Her Öğün | Her Gün | | Haftada 3-4 | Haftada 1-2 | Ayda 1 | Hiç Yemem | Miktar | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Evet | Hayır | | | | | | | | Ölçü | Ağırlık/ Hacim | 1 günlük ortalama miktar |
| Hamur İşi | | | | | | | | | | | | |
| Kruvasan | | | | | | | | | | | | |
| Makarna/Erişte/Noodle/Lazanya | | | | | | | | | | | | |
| Makarna, erişte vb... | | | | | | | | | | | | |
| Bulgur | | | | | | | | | | | | |
| Pirinç | | | | | | | | | | | | |
| Mantı | | | | | | | | | | | | |
| Bisküvi | | | | | | | | | | | | |
| Pasta | | | | | | | | | | | | |
| Kek | | | | | | | | | | | | |
| Kahvaltılık Gevrek | | | | | | | | | | | | |
| Yulaf Ezmesi | | | | | | | | | | | | |
| Patates (Fırında/Haşlama) | | | | | | | | | | | | |
| Patates (Kızartma) | | | | | | | | | | | | |
| Mısır (Haşlama/Izgara) | | | | | | | | | | | | |
| Popcorn | | | | | | | | | | | | |
| Keestane | | | | | | | | | | | | |
| **Kurubaklagiller** | | | | | | | | | | | | |
| Kuru fasulye | | | | | | | | | | | | |
| Nohut | | | | | | | | | | | | |
| Mercimek | | | | | | | | | | | | |
| Barbunya | | | | | | | | | | | | |
| Bakla | | | | | | | | | | | | |
| Börülce | | | | | | | | | | | | |
| **Sebze Grubu** | | | | | | | | | | | | |
| Asma Yaprağı | | | | | | | | | | | | |
| Pırasa | | | | | | | | | | | | |
| Yeşil soğan | | | | | | | | | | | | |
| Kabak | | | | | | | | | | | | |
| Yeşillik (Tere,Roka, Maydanoz) | | | | | | | | | | | | |
| Dere Otu | | | | | | | | | | | | |
| Ebegümeci | | | | | | | | | | | | |
| Isırgan/ Hindibağ | | | | | | | | | | | | |
| Semiz Otu | | | | | | | | | | | | |
| Marul/ Aysberg | | | | | | | | | | | | |
| Turp | | | | | | | | | | | | |
| Brokoli | | | | | | | | | | | | |
| Brüksel lahanası | | | | | | | | | | | | |
| Lahana | | | | | | | | | | | | |
| Karnabahar | | | | | | | | | | | | |
| Karalahana | | | | | | | | | | | | |
| Şalgam ve yeşillikleri | | | | | | | | | | | | |
| Havuç | | | | | | | | | | | | |
| Ispanak/Pazı | | | | | | | | | | | | |
| Taze Fasulye | | | | | | | | | | | | |
| Soğan | | | | | | | | | | | | |
| Sarımsak | | | | | | | | | | | | |
| Mantar (Pişmiş) | | | | | | | | | | | | |
| Tatlı Biber | | | | | | | | | | | | |
| Domates | | | | | | | | | | | | |
| Salatalık | | | | | | | | | | | | |
| Yeşil Biber | | | | | | | | | | | | |
| Bezelye | | | | | | | | | | | | |
| Bamya | | | | | | | | | | | | |
| Bakla | | | | | | | | | | | | |

EK-3. (devam) Anket Formu

| BESİN | Tüketim? | | Her Öğün | Her Gün | | Haftada 3-4 | Haftada 1-2 | Ayda 1 | Hiç Yemem | Miktar | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Evet | Hayır | | | | | | | | Ölçü | Ağırlık/ Hacim | 1 günlük ortalama miktar |
| Kereviz | | | | | | | | | | | | |
| Enginar | | | | | | | | | | | | |
| Bamya | | | | | | | | | | | | |
| Patlıcan | | | | | | | | | | | | |
| Yer Elması | | | | | | | | | | | | |
| Avakado | | | | | | | | | | | | |
| Zencefil | | | | | | | | | | | | |
| Zerdeçal(Toz) | | | | | | | | | | | | |
| Soya | | | | | | | | | | | | |
| Sebze Turşuları | | | | | | | | | | | | |
| Diğer Sebzeler..... | | | | | | | | | | | | |
| Kurutulmuş Sebzeler | | | | | | | | | | | | |
| Konserve Sebzeler | | | | | | | | | | | | |
| **Meyve Grubu** | | | | | | | | | | | | |
| Elma | | | | | | | | | | | | |
| Armut | | | | | | | | | | | | |
| Portakal | | | | | | | | | | | | |
| Mandalina | | | | | | | | | | | | |
| Greyfurt | | | | | | | | | | | | |
| Muz | | | | | | | | | | | | |
| Üzüm | | | | | | | | | | | | |
| Kavun | | | | | | | | | | | | |
| Karpuz | | | | | | | | | | | | |
| Nar | | | | | | | | | | | | |
| Nektarin | | | | | | | | | | | | |
| Papaya | | | | | | | | | | | | |
| Şeftali | | | | | | | | | | | | |
| Kayısı | | | | | | | | | | | | |
| Böğürtlen/Yaban Mersini | | | | | | | | | | | | |
| İncir | | | | | | | | | | | | |
| Çilek | | | | | | | | | | | | |
| Malta Eriği | | | | | | | | | | | | |
| Yeşil Erik | | | | | | | | | | | | |
| Vişne | | | | | | | | | | | | |
| Kiraz | | | | | | | | | | | | |
| Limon | | | | | | | | | | | | |
| Dut | | | | | | | | | | | | |
| Ananas | | | | | | | | | | | | |
| Tunus Hurması | | | | | | | | | | | | |
| Trabzon Hurması | | | | | | | | | | | | |
| Ahududu | | | | | | | | | | | | |
| Kuru Kayısı | | | | | | | | | | | | |
| Kuru Üzüm | | | | | | | | | | | | |
| Kuru Erik | | | | | | | | | | | | |
| Kuru İncir | | | | | | | | | | | | |
| Kuru Dut | | | | | | | | | | | | |
| Diğer Kuru Meyveler..... | | | | | | | | | | | | |
| Kurutulmuş Meyveler | | | | | | | | | | | | |
| **Yağlı tohumlar** | | | | | | | | | | | | |
| Badem | | | | | | | | | | | | |
| Fındık | | | | | | | | | | | | |
| Kaju | | | | | | | | | | | | |
| Ceviz | | | | | | | | | | | | |
| Fıstık Tuzlu | | | | | | | | | | | | |
| Fıstık Kabuklu | | | | | | | | | | | | |

EK-3. (devam) Anket Formu

| BESİN | Tüketim? | | Her Öğün | Her Gün | | Haftada 3-4 | Haftada 1-2 | Ayda 1 | Hiç Yemem | Miktar | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Evet | Hayır | | | | | | | | Ölçü | Ağırlık/ Hacim | 1 günlük ortalama miktar |
| Çekirdek | | | | | | | | | | | | |
| Kabak Çekirdeği | | | | | | | | | | | | |
| Kestane | | | | | | | | | | | | |
| Ayçekirdeği | | | | | | | | | | | | |
| **Sos ve Katı Yağlar** | | | | | | | | | | | | |
| Tereyağı | | | | | | | | | | | | |
| Margarin (yumuşak) | | | | | | | | | | | | |
| Margarin (sert) | | | | | | | | | | | | |
| Krema | | | | | | | | | | | | |
| Mayonez | | | | | | | | | | | | |
| Ketçap | | | | | | | | | | | | |
| Domates Salçası | | | | | | | | | | | | |
| Salata sosu | | | | | | | | | | | | |
| Soya Sosu | | | | | | | | | | | | |
| Sirke(.....) | | | | | | | | | | | | |
| Kuyruk yağı | | | | | | | | | | | | |
| **Sıvı Yağlar** | | | | | | | | | | | | |
| Ayçiçeği | | | | | | | | | | | | |
| Zeytinyağı | | | | | | | | | | | | |
| Fındık yağı | | | | | | | | | | | | |
| Mısırözü, soya | | | | | | | | | | | | |
| Kanola yağı | | | | | | | | | | | | |
| **Çay-Kahve** | | | | | | | | | | | | |
| Çay | | | | | | | | | | | | |
| Yeşil Çay | | | | | | | | | | | | |
| Bitki Çayı | | | | | | | | | | | | |
| Meyve Çayı | | | | | | | | | | | | |
| Türk Kahvesi | | | | | | | | | | | | |
| Neskafe/Sütlü Kahve | | | | | | | | | | | | |
| **Şekerli Besinler** | | | | | | | | | | | | |
| Şeker | | | | | | | | | | | | |
| Şekerlemeler | | | | | | | | | | | | |
| Bal | | | | | | | | | | | | |
| Reçel | | | | | | | | | | | | |
| Şerbetli Hamur tatlıları | | | | | | | | | | | | |
| Sütlü tatlılar | | | | | | | | | | | | |
| Meyve Tatlıları | | | | | | | | | | | | |
| Pankek | | | | | | | | | | | | |
| Waffle | | | | | | | | | | | | |
| **İçecekler ve Meyve Suyu** | | | | | | | | | | | | |
| Kola/Gazoz | | | | | | | | | | | | |
| Maden Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Hazır Meyve Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Hazır Sebze Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Taze Sebze Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Domates Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Ananas Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Elma Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Havuç Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Kahve(.....) | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı Şarap | | | | | | | | | | | | |
| Kızılcık Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Limonata | | | | | | | | | | | | |
| Portakal Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Şalgam | | | | | | | | | | | | |

EK-3. (devam) Anket Formu

| BESİN | Tüketim? | | Her Öğün | Her Gün | | Haftada 3-4 | Haftada 1-2 | Ayda 1 | Hiç Yemem | Miktar | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Evet | Hayır | | | | | | | | Ölçü | Ağırlık/ Hacim | 1 günlük ortalama miktar |
| Üzüm Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Vişne Suyu | | | | | | | | | | | | |
| Diğer(…… ) | | | | | | | | | | | | |
| **Alkol** | | | | | | | | | | | | |
| Bira | | | | | | | | | | | | |
| Şarap | | | | | | | | | | | | |
| Rakı | | | | | | | | | | | | |
| Whisky | | | | | | | | | | | | |
| Diğer Alkollü İçecekler…… | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| **Atıştırmalıkları** | | | | | | | | | | | | |
| Çikolata (Beyaz/Normal) | | | | | | | | | | | | |
| Biter Çikolata | | | | | | | | | | | | |
| Cips | | | | | | | | | | | | |
| Dondurma | | | | | | | | | | | | |
| Kahvaltılık Tahıllar | | | | | | | | | | | | |
| Pirinç Patlağı | | | | | | | | | | | | |
| Noddle (makarna) | | | | | | | | | | | | |
| Cips patates | | | | | | | | | | | | |
| Cips Doritos | | | | | | | | | | | | |
| Kraker tuzlu | | | | | | | | | | | | |
| Kraker Peynirli | | | | | | | | | | | | |
| Donut | | | | | | | | | | | | |
| **Fast-Food** | | | | | | | | | | | | |
| Hamburger | | | | | | | | | | | | |
| Lahmacun/Pide | | | | | | | | | | | | |
| Kebaplar/Tavuklu Yemekler | | | | | | | | | | | | |
| **Baharatlar** | | | | | | | | | | | | |
| Kekik | | | | | | | | | | | | |
| Safran | | | | | | | | | | | | |
| Zencefil (Toz) | | | | | | | | | | | | |
| Zerdeçal (Toz) | | | | | | | | | | | | |
| Tarçın (Toz) | | | | | | | | | | | | |
| Sumak | | | | | | | | | | | | |
| Çörek Otu | | | | | | | | | | | | |
| Safran | | | | | | | | | | | | |
| Kimyon | | | | | | | | | | | | |
| Karabiber | | | | | | | | | | | | |
| Kırmızı Toz/pul Biber | | | | | | | | | | | | |

EK-3. (devam) Anket Formu

Adı: Soyadı:

**BESİN TÜKETİM KAYDI (1.GÜN) TARİH: ……/……../2022**

| ÖĞÜNLER | HANGİ BESİNLERİ/ YEMEKLERİ YEDİNİZ? | HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMLER VE YAĞ ÇEŞİDİ NEDİR ? | Miktarı | HANGİ İÇECEKLERİ İÇTİNİZ ? | Miktarı |
|---|---|---|---|---|---|
| **SABAH** Kahvaltısını **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |
| Sabah ve öğle yemeği arasını **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |
| **ÖĞLE** yemeğini **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |
| Öğle ve akşam yemeği arasını **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |
| **AKŞAM** yemeğini **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |
| Akşam yemeğinden sonar ve /veya gece yemeğini **Saat kaçta yediniz ?** …… | | | | | |

EK-4. Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri

| **Biyokimyasal Bulgular** | **Referans Aralık** | **Biyokimyasal Bulgular** | **Referans Aralık** |
|---|---|---|---|
| Total PSA (ng/mL) | <4 | Toplam billirubin (mg/dL) | 0,3 – 1,2 |
| Serbest PSA (ng/mL) | 0.0- 4.5 | Direkt billirubin (mg/dL) | 0,0 – 0,2 |
| Total testosteron (ng/dL) | 300 -1000 | Kreatinin (mg/dL) | 0,66 – 1,09 |
| APG (mg/dL) | 74-106 | Sodyum (mg/dL) | 136 – 146 |
| Total kolesterol (mg/dL) | <200 | Potasyum (mg/dL) | 3,5 – 5,1 |
| HDL-K (mg/dL) | 40-60 | Klor (mg/dL) | 98 –106 |
| LDL-K (mg/dL) | <130 | Kalsiyum (mg/dL) | 8,8 – 10,6 |
| Trigliserit (mg/dL) | <150 | Fosfor (mg/dL) | 2,5 – 4,5 |
| Hemoglobin (mcg /mL) | 13, 5–17, 5 | Ürik asit (mg/dL) | 3,5 – 7,2 |
| BUN (mg/dL) | 10-20 | TAS (mmol troloxEqv/L) | 1,2-1,5 |
| ALT (IU/L) | 10-40 | TOS (μmol $H_2O_2$ Eq/L) | 4-6 |
| AST (IU/L) | <41 | OSİ | >0 |
| GGT (U/L) | 0-65 | MDA (mg/dL) | 2,4-200 |
| Albümin (mcg /mL) | 3.4- 5.4 | GSTP1 (μg/L) | 0.75-48 |
| CRP (mg/dL) | <5 | NKX3.1 (ng/mL) | 1.88-120 |
| Toplam Protein (mcg /mL) | 6,6 – 8,3 | PTEN (ng/mL) | 0,1-40 |

# ÖZGEÇMİŞ

**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : KOÇAK, Tevfik

Uyruğu : T.C.

**Eğitim**

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet Tarihi |
|---|---|---|
| Doktora | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı | Devam Ediyor |
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı | 2018 |
| Lisans | İstabul Arel Üniversitesi / Sağlık Yüksekokulu / Beslenme ve Diyetetik Bölümü | 2013 |
| Ön Lisans | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi / Bayramiç Meslek Yüksekokulu | 2010 |
| Lise | Sakarya Işık Anadolu Lisesi | 2006 |

**İş Deneyimi**

| Yıl | Yer | Görev |
|---|---|---|
| 2016-devam ediyor | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü | Araştırma Görevlisi |
| 2014-2016 | Gümüşhane Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü | Araştırma Görevlisi |

**Yabancı Dil**

İngilizce

## Yayınlar

### Makaleler

1. Koçak, T, Şanlıer, N. (2017). Mikrobesin Ögeleri ve Mikrobiyota Etkileşimi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık BilimLeri Dergisi, 6 (4), 290-302.

2. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer, Atabilen Büşra, Akbulut Gamze (2022). Changes in individuals\u2019 eating habits and mood, sleep quality, and lifestyle during COVID-19. European Journal of Environment and Public Health, 7(2), Doi: 10.29333/ejeph/12604 (Yayın No: 7913270)

3. Ağagündüz Duygu, Yılmaz Birsen, Koçak Tevfik, Altıntaş Başar Hilal Betül, Rocha João Miguel, Özoğul Fatih (2022). Novel Candidate Microorganisms for Fermentation Technology: From Potential Benefits to Safety Issues. Foods (Basel, Switzerland), 11(19), 3074-3095., Doi: 10.3390/foods11193074 (Yayın No: 7853241)

4. Mengi Çelik Özge, Koçak Tevfik, Köksal Eda (2022). Effects of Diurnal Ramadan Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors and Sleep Quality in Healthy Turkish Adults. Ecology of Food and Nutrition, 1-13., Doi: 10.1080/03670244.2022.2089878 (Yayın No: 7717927)

5. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2018). Healthy Aging and Intestinal Microbiota. Ec Gastroenterology And Dıgestıve System, 5(3), 160-171. (Yayın No: 5576141)

6. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2022). Prostat Kanseri Etiyoloji ve Tedavisinde Beslenmenin Rolü. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık BilimLeri Dergisi, 11(3), 1247-1256., Doi: 10.37989/gumussagbil.1097157 (Kontrol No: 7818245)

7. Tek Nilüfer, Koçak Tevfik (2020). Koronavirüsle (Covid-19) Mücadelede Beslenmenin Bağışıklık Sisteminin Desteklenmesinde Rolü. gazi sağlık bilimLeri dergisi, 5(1), 18-45. (Kontrol No: 6581518)

### Bilimsel Toplantı ve Kongelerde Yayınlanan Bildiriler

1. Koçak, T, Şanlıer, N. (2016). Vitaminler ve Mikrobiyota Etkileşimi. 1. Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza Etkileri Kongesi 8-10 Mayıs, Ankara.

2. Koçak, T, Köksal. E. (2018). Effect of diet energy density and life style changes on Diabetes Mellitus and glycemic control. 25th European Congess on Obesity, May 23-26, Vienna

3. Koçak, T, Acar Tek N. (2018). Healthy Aging and Intestinal Microbiota. 25th European Congess on Obesity , May 23-26, Vienna

4. Atabilen Büşra, Akbulut Gamze, Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2022). Covıd-19 Geçirme Durumunun Beslenme Alışkanlıklarındaki Değişim Üzerine Etkisi.. 7th Internatıonal Congess On Nutrıtıon Obesıty and Communıty Health, 302-310. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8033099)

5. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2022). Oleokantalın Antiinflamatuvar, Antimikrobiyal, Antioksidatif Etkileri ve Potansiyel Sağlık İlişkisi. 7th Internatıonal Congess On Nutrıtıon Obesıty And Communıty Health (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7717933)

6. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer, Atabilen Büşra, Akbulut Gamze (2022). Covid-19 Pandemi Döneminde Duygu Durumunun Ortoreksiya Nervoza ile İlişkisi. 7th Internatıonal Congess On Nutrıtıon Obesıty And Communıty Health, 263-270. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7717930)

7. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2021). Diyet Fitokimyasalları ve Beyin Bağırsak Aksı İlişkisi. Internatıonal Congess On Medıcal Scıences And Multıdıscıplınary Approaches, 256-264. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6973703)

8. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2021). Osteokalsin ve Enerji Metabolizmasındaki Rolü. Internatıonal Congess On Medıcal Scıences And Multıdıscıplınary APPROACHES, 265-271. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6973711)

9. Koçak Tevfik, Tek Nilüfer (2019). Psıkobıyotıkler ve Alzheımer İlışkısı. International Young Researchers Student Congess 28-30 November 2019 Burdur/TURKEY (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:5807177)

**Projelerde Yaptığı Görevler**

1. BAP projesi: Prostat Kanserli Bireylerde Tümör Baskılayıcı (GSTP1, PTEN ve NKX3.1) Genlerin Ekspresyonu ile Beslenme ve Yaşam Tarzı Belirleyicilerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: Nilüfer Tek, Araştırmacı: Tevfik Koçak, 24/02/2022 (Devam Ediyor) (ULUSAL)

2. BAP projesi: Prostat Kanserli Bireylerde Serum Neopterin KinüreninTriptofan Oranı ve İnflamatuar Biyobelirteçler ile Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: Tevfik Koçak, Araştırmacı: Mehmet Arif İçer, Yürütücü: Nilüfer Tek, 14/10/2022 (Devam Ediyor) (ULUSAL)

**Hobiler**

Kayak, Yüzme ve Trekking



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...*