



TC. SAĞLIK BİLİMLERİ

ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**ENERJİ METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİNDE
ROL OYNAYAN GENLERİN MESANENİN PAPİLLER
ÜROTELİYAL KARSİNOMLARINDAKİ YERİ**

Dr. Buse Bayazıt Gözüküçük

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024



TC. SAĞLIK BİLİMLERİ

ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**ENERJİ METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİNDE
ROL OYNAYAN GENLERİN MESANENİN PAPİLLER
ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDAKİ YERİ**

Dr. Buse Bayazıt Gözüküçük

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tuba Dilay Kökenek Ünal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji bölümünde geçirdiğim uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın hazırlanmasındaki tüm aşamalar boyunca bana yol gösterici ve destek olan, her zaman örnek aldığım sevgili danışman hocam Doç. Dr. Tuba Dilay Kökenek Ünal'a, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, her konuda bizleri yönlendiren, eğiten, hoşgörüsünü ve desteğini bizlerden esirgemeyen Prof. Dr. Fazlı Erdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her an bilgilerine ulaşabilmemi sağlayan ve bunu esirgemeyen, patoloji bölümünü sevmemde büyük katkı ve emekleri olan, sabır ve hoşgörü ile beni her zaman iyi bir hekim olmaya teşvik eden, bu süreçte büyük desteğini gördüğüm Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nin tüm saygıdeğer hocaları ve uzmanlarına,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında en büyük destekçim olan ve tecrübelerini aktaran Dr. Öğr. Üyesi Keziban Korkmaz Bayram ve çalışmamın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen sevgili Aida Nurul Barokah'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve vaktimizin çoğunu birlikte geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimize ve çalışma arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Öğrettikleri doğrular ve iyiliklerle, bana gösterdikleri bu yolda her daim arkamda ve yanımda olan, her koşulda beni destekleyen annem, babam ve kardeşime, her zaman benimle olan kendi seçtiğim ailem canım arkadaşlarıma, bu zorlu süreç dahil olmak üzere tüm hayat maceramın en büyük destekçisi sevgili eşim Ömer Gözüküçük'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. MESANE ANATOMİSİ.....	4
2.3. MESANE HİSTOLOJİSİ	6
2.4. MESANE TÜMÖRLERİ	9
2.4.1. Tarihçe.....	9
2.4.2. Epidemiyoloji.....	9
2.4.3. Etiyoloji.....	10
2.4.4. Semptom, Bulgular ve Görüntüleme.....	13
2.4.5. Patogenez	13
2.4.6. Histopatolojik Değerlendirme	15
2.4.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler	17
2.4.8. Moleküler Sınıflama.....	17
2.4.9. Tedavi Seçenekleri	18
2.5. ENERJİ METABOLİZMASI	19
2.6. ENERJİ METABOLİZMASI İLE İLGİLİ GEN AİLESİ.....	29
2.6.1. Uncoupling Protein 1 (UCP1) ve Uncoupling Protein 2 (UCP2)	29
2.6.2. FNDC5 (İrisin).....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. VAKA SEÇİMİ	39
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	40
3.2.1. Cihaz ve Aletler.....	40
3.2.2. Malzeme ve Reaktifler	41
3.3. YÖNTEM.....	42
3.3.1. Formalinde Sabitlenmiş ve Parafine Gömülmüş Doku Kesitlerinden Total RNA İzolasyonu.....	42
3.3.2. Nükleik Asit Miktar ve Kalite Ölçümü.....	44
3.3.3. cDNA Sentezi.....	46
3.3.4. qPCR ile mRNA Ekspresyonu	47
3.3.5. Delta Delta Ct Analizi	49

3.3.6. Biyoistatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	50
4.2. GEN EKSPRESYON BULGULARI	54
4.2.1 UCP1 Gen Ekspresyonu.....	54
4.2.2 UCP2 Gen Ekspresyonu.....	57
4.2.3 FNDC5 Gen Ekspresyonu.....	61
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKÇA	86



KISALTMALAR

Akt: Protein Kinaz B

AMP: Adenozin Monofosfat

AMPK: AMP Aktive Protein Kinaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

CDKN2A: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A

CİS: Karsinoma İn Situ

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMT: Epitelyal Mezenkimal Transizyon

ERK: Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz

FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör 3

FNDC: Fibronektin Tip III Alanı İçeren Proteinler

HIF: Hipoksi İndüklenebilir Faktör

IMM: İç Mitokondri Membranı

IL-6: İnterlökin 6

İ-PÜK: İnvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Yüksek Dereceli

KYD: Kahverengi Yağ Dokusu

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

p38-MAPK: p38 Mitojen Aktive Protein Kinaz

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

mTOR: Rapamisinin Memeli Hedefi

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa-Işık Zinciri Arttırıcı

Nİ-PÜK: Noninvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Düşük Dereceli

OxPhos: Oksidatif Fosforilasyon

PGC-1α: Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör-γ Ko-aktivatör-1α

PI3K: Fosfatidilinositol 3-Kinaz

PPAR: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Ailesi

PTEN: Fosfataz ve Tensin Homologu

ROS: Reaktif Oksijen Substratları

STAT3: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3

TCA: Trikarboksilik Asit

TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TP53: Tümör Protein 53

TUR: Transüretal Rezeksiyon

UCP: Ayrışma Proteini

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

$\Delta\psi_m$: Mitokondriyal Membran Elektrokimyasal Potansiyeli



TABLÖLAR

Tablo 1. FFPE Dokulardan RNA İzole Edilen Örnekler İçin Karışım Miktarları.....	46
Tablo 2. cDNA Sentezi İçin PCR Programı.....	46
Tablo 3. qRT-PCR Çalışması İçin Gerekli Malzemeler ve Miktarları	47
Tablo 4. qRT-PCR İçin Kullanılan Program	48
Tablo 5. Primerler ve Çoğaltılan Bölgenin Büyüklüğü.....	49
Tablo 6. Olguların histomorfolojik özellikleri	51
Tablo 7. Olguların klinik verileri	51
Tablo 8. Olguların takip bilgileri	52
Tablo 9. Demografik verilerin Spearman korelasyon katsayıları.....	53
Tablo 10. UCP1 gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi	55
Tablo 11. UCP1 gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	56
Tablo 12. UCP2 gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi	59
Tablo 13. UCP2 gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	60
Tablo 14. FNDC5 gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	63
Tablo 15. FNDC5 gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	64
Tablo 16. Genlerin Spearman korelasyon katsayıları	66

ŞEKİLLER

Şekil 1. Mesanenin embriyolojisi gösterilmiştir. (1) no'lu kaynaktan (Sadler TW) aynen alınmıştır. ...	4
Şekil 2. Mesane kanseri gelişiminde etkili metabolik yollar gösterilmiştir. (61) no'lu kaynaktan (Massari F, Ciccarese C, Santoni M, Iacovelli R, Mazzucchelli R, Piva F) aynen alınmıştır.	15
Şekil 3. Glukoz metabolizmasının farklı kanser hücrelerindeki değişen etkileri gösterilmiştir. (36) no'lu kaynaktan (Bose S, Zhang C, Le A) aynen alınmıştır.	21
Şekil 4. Warburg etkisi gösterilmiştir. (36) no'lu kaynaktan (Bose S, Zhang C, Le A) aynen alınmıştır.	22
Şekil 5. Warburg etkisinin fonksiyonları gösterilmiştir. (35) no'lu kaynaktan (Liberti M V., Locasale JW) aynen alınmıştır.	23
Şekil 6. Hücrelerin normal oksijen ve hipoksi varlığındaki enerji metabolizmasının düzenlenmesi gösterilmiştir. (38) no'lu kaynaktan (Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Robledo-Cadena DX) aynen alınmıştır.	24
Şekil 7. Kanser hücrelerinde glikolitik metabolizmayı modüle eden transkripsiyon düzenleyicileri gösterilmiştir. (38) no'lu kaynaktan (Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Robledo-Cadena DX) aynen alınmıştır.	27
Şekil 8. <i>UCP2</i> 'nin etki mekanizması gösterilmiştir. (51) no'lu kaynaktan (Luby A, Alves-Guerra MC) aynen alınmıştır.	30
Şekil 9. <i>UCP2</i> 'nin tümör hücrelerindeki etkisi gösterilmiştir. (48) no'lu kaynaktan (Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y) aynen alınmıştır.	32
Şekil 10. <i>FNDC5</i> ve irisinin yapısı gösterilmiştir. (60) no'lu kaynaktan (Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P, Nowińska K) aynen alınmıştır.	35
Şekil 11. <i>FNDC5</i> /irisinin farklı sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirdikleri fizyolojik faaliyetler gösterilmiştir. (59) no'lu kaynaktan (Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA) aynen alınmıştır.	37
Şekil 12. İrisinin farklı sinyal yollarında ve kanser ilerlemesinde rol oynayan moleküler süreçlerdeki potansiyel rolleri gösterilmiştir. (60) no'lu kaynaktan (Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P, Nowińska K) aynen alınmıştır.	38
Şekil 13. StepOnePlus Real-Time PCR cihazı.	41
Şekil 14. Çalışmamızda kullandığımız genlerden elde ettiğimiz erime eğrisi ve amplifikasyon grafiği örnekleri (örnekte gösterilen veriler <i>UCP1</i> 'e aittir.	48
Şekil 15. Çalışmaya alınan hastaların tanı grupları ve cinsiyet dağılımları.	50
Şekil 16. <i>UCP1</i> gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı.	54
Şekil 17. <i>UCP1</i> geni ile genel sağkalım ilişkisi.	57
Şekil 18. <i>UCP2</i> gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı.	58
Şekil 19. <i>UCP2</i> geni ile genel sağkalım ilişkisi.	61
Şekil 20. <i>FNDC5</i> gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı.	62
Şekil 21. <i>FNDC5</i> geni ile genel sağkalım ilişkisi.	65

ÖZET

Amaç: Mesane kanseri dünyada izlenen kanserlerin %3,2'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen ve erkeklerde kanser ilişkili ölümlerin sekizinci en sık nedenini oluştururlar. Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir ve bunların da büyük bölümü papiller morfolojidedir. Son yıllarda mitokondri disfonksiyonu ve bununla ilişkili olarak enerji metabolizmasının kanser patogenezindeki rolü önem kazanmıştır. Mesanenin papiller ürotelyal karsinomlarında henüz bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada insanda gelişen farklı tümörlerde rolü olan enerji metabolizması ilişkili *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* genlerinin papiller ürotelyal karsinomlardaki ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde 2020-2023 yılları arasında mesane transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerinden tanı almış, yaşları 41 ile 90 arasında değişen 84 adet vaka dahil edildi. Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli (Nİ-PÜK) olarak 30 adet, invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli (İ-PÜK) olarak 30 adet vaka seçildi. Kontrol grubu olarak da normal sınırlarda ürotelyal epitele sahip 24 adet vaka belirlendi. Hastaların uygun parafin blokları seçilip kesitler alınarak deparafinize edildi, total RNA izolasyonu ve cDNA eldesi yapıldı. *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* ve referans olarak seçilen *ACTB* genleri için hazırlanmış primerler kullanılarak PCR ile gen ekspresyon düzeyleri belirlendi. Sonuçlar klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* genlerinin ekspresyonları gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde *UCP1* gen ekspresyonunun hem Nİ-PÜK grubunda hem de İ-PÜK grubunda kontrole göre anlamlı azaldığı bulundu. İ-PÜK'te Nİ-PÜK'e kıyasla daha düşük bir *UCP1* ekspresyonu izlense de anlamlı değildi. Nİ-PÜK grubunda kontrol grubuna göre *UCP2* ekspresyonunda anlamlı artış saptandı. İ-PÜK'lerde Nİ-PÜK grubu kadar olmasa da

kontrol grubuna göre artış mevcuttu ancak anlamlı bulunamadı. *FNDC5* geni ekspresyon düzeyi ile İ-PÜK'lerde ekspresyon düzeyleri hem Nİ-PÜK'ler hem kontrol grubu ile kıyaslandığında Nİ-PÜK grubunda daha belirgin olmak üzere anlamlı olarak düşüktü. Nİ-PÜK grubunda da hafif artmış ekspresyon gözlemlendi fakat sonuç anlamlı değildi. Her üç gen kendi aralarında kıyaslandığında ise *UCP1* ile hem *UCP2* hem de *FNDC5* arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon izlendi. *UCP2* ve *FNDC5* arasında ise negatif yönlü bir ilişki görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* genlerinin mesanenin papiller ürotelyal karsinomlarındaki ekspresyonları literatürde ilk defa ortaya konuldu. Mesanenin papiller ürotelyal karsinomlarında söz konusu belirteçlerin kontrol grubuna göre farklılık gösteren ekspresyonları tespit edildi. Tümör oluşumu ve gelişimi ile olan ilişkileri nedeniyle bu belirteçlerin klinik çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşündük. Ayrıca güncel çalışmalar ışığında bu moleküllerin birer tedavi hedefi olma potansiyelleri de bulunmaktadır. Bu nedenle yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* gen ekspresyonlarının mesane tümörlerinde ve tedavideki önemi daha iyi anlaşılacak olup, çalışmamız bu alandaki çalışmalara öncülük ederek literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *UCP1*, *UCP2*, *FNDC5*, mesane kanseri, papiller ürotelyal karsinom

ABSTRACT

Aim: Bladder cancer accounts for 3.2% of all cancers in the world. It is the fourth most common cancer in men after prostate, lung and colon cancer and the eighth most common cause of cancer-related deaths in men. Ninety percent of bladder tumours are urothelial cancers and most of these are papillary in morphology. In recent years, the role of mitochondrial dysfunction and related energy metabolism in cancer pathogenesis has gained importance. There are limited studies on this subject in papillary urothelial carcinomas of the bladder yet. In this study, we aimed to evaluate the expression of energy metabolism-related *UCP1*, *UCP2* and *FNDC5* genes in papillary urothelial carcinomas.

Materials and Methods: The study included 84 cases, aged between 41 and 90 years, diagnosed from bladder TUR materials between 2020 and 2023 at the Department of Medical Pathology, Health Sciences University Ankara Bilkent City Hospital. Thirty cases of non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade (NI-PUC) and 30 cases of invasive papillary urothelial carcinoma, high grade (I-PUC) were eligible. As a control group, 24 cases with normal urothelial epithelium were determined. Paraffin blocks of the patients were selected 5µ thick sections were taken and deparaffinised. Total RNA isolation and cDNA extraction were performed. Gene expression levels were determined by PCR using primers prepared for *UCP1*, *UCP2* and *FNDC5* and *ACTB* genes selected as reference. The results were compared with clinicopathological parameters.

Results: When all groups were evaluated together, *UCP1* gene expression was found to be significantly decreased in both NI-PUC group and I-PUC group compared to the control. Although a lower expression was observed in I-PUC compared to NI-PUC, it was not significant. *UCP2* gene showed a significant increase in expression in the NI-PUC group compared to the control group. There was an increase in I-PUCs compared to the control group, but it was not significant. The expression levels of *FNDC5* in I-PUCs were significantly lower than both NI-PUCs and the control group, more clearly in the NI-PUC group. Increased expression was also observed in the NI-PUC group, but the result was not significant. When all three genes were compared

among themselves, a significant positive correlation was observed between *UCP1* and both *UCP2* and *FNDC5*. A negative correlation was observed between *UCP2* and *FNDC5*, but it was not statistically significant.

Conclusion: Our study revealed the expression of *UCP1*, *UCP2* and *FNDC5* genes in papillary urothelial carcinomas of the bladder for the first time in the literature. Differential expression of these markers in papillary urothelial carcinomas of the bladder compared to the control group was determined. We thought that these markers may guide clinical studies because of their relationship with tumour formation and development. In addition, in the light of current studies, these molecules have the potential to be therapeutic targets. Therefore, with more comprehensive studies, the importance of *UCP1*, *UCP2* and *FNDC5* gene expressions in bladder tumours and treatment will be better understood, and our study will make an important contribution to the literature by leading studies in this field.

Keywords: *UCP1*, *UCP2*, *FNDC5*, bladder cancer, papillary urothelial carcinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, üriner sistemin en yaygın malignitesi olmaya devam etmektedir. Her yıl ortalama 500.000 kişiye mesane kanseri tanısı konulurken, hastaların neredeyse %40 kadarı bu sebepten dolayı ölmektedir. Mesane kanseri için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Coğrafya ve yaşın yanı sıra, risk cinsiyetler arasında da farklılık göstermekte ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Bilinen en yaygın sebebi sigara kullanmak olmak üzere bir dizi karsinojen buna sebep olabilmektedir. Mesane kanserine bağlı ölüm oranları gelişmiş ülkelerde düşmeye başlarken, dünyanın düşük gelirli bölgelerinde artma eğilimindedir (1).

Mesane kanseri oluşumunda ve gelişiminde pek çok farklı moleküler değişiklik yer almaktadır. Şu ana kadarki bilgiler mesane kanserinde tümör heterojenitesini ortaya koymakta ve bunları daha iyi tanımlamaya yönelik ciddi bir ihtiyaç olduğuna dikkat çekmektedir. Mesane kanserinin farklı moleküler profillerinin ve bu süreçte meydana gelen olayların daha iyi anlaşılması, tümörün spesifik genetik mutasyonlarına dayanan kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin önünü açmakta ve bu yaklaşımların daha etkili sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşımlar muhtemelen tümördeki moleküler patogenezi belirlemek ve bu yolları prognostik, prediktif veya terapötik hedef olarak kullanmak için ihtiyaç duyulan ipuçlarını sağlayacaktır. Hastalığın altında yatan biyolojinin daha iyi anlaşılmasıyla, invaziv kanser gelişme riski yüksek olan hastalar belirlenebilecek ve alternatif etkili tedavi modaliteleri geliştirilebilecektir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin hayatta kalmalarının sebebi olarak değişen olumsuz mikroortamlara adaptasyon sağlamaları ile olduğu gösterilmiştir. Bu adaptasyonların temelinde kanser hücrelerinin normal hücrelerden farklı organize olan enerji metabolizmaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda tümörün oluşumu, gelişimi, ilerlemesi, metastazı hatta tedavi direnci için mitokondrinin ve ona bağlı moleküler yolların önemi vurgulanmıştır. Enerji metabolizmasında rol oynayan genler arasında olan *UCPI* ve *UCP2* iç mitokondri

membranı (IMM) boyunca proton gradyanını ayırmak için pasif proton taşıyıcısı olarak hareket ederek adenosin trifosfat (ATP) sentezini yürütmektedir (3). *FNDC5* ise başta *UCPI* ve diğer termojenik genlerin regülasyonunu düzenleyerek lipid esmerleşmesi, yani adaptif termojenez sağlar. Adaptif termojenez beyaz yağ dokunun (BYD) kahverengi yağ dokusu (KYD) özelliklerini kazandığı, ATP sentezi yerine ısı üretimi yoluyla lipid tüketimini teşvik edebilen bir süreçtir (4). Bahsi geçen genlerin kanser hücreleri üzerinde farklı çalışmalarda değişen ekspresyonlarının önemi bildirilmiştir. Ancak daha önce *UCPI*, *UCP2* ve *FNDC5* genlerinin mesane kansinomlarındaki ekspresyonları ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada *UCPI*, *UCP2* ve *FNDC5*'in mesanenin papiller ürotelyal kansinomlarındaki rollerini ortaya koymayı hedefledik.

Çalışmamızda Nİ-PÜK ve İ-PÜK tanısı alan olgularda *UCPI*, *UCP2* ve *FNDC5* mRNA ekspresyonları inceleyerek ekspresyon düzeylerinin lenfovasküler invazyon (LVİ), nekroz, diferansiyasyon ve kansinoma in situ (CİS) varlığı, muskularis propria invazyonu, nüks ve progresyon varlığı, tümör boyutu ve hastanın sağkalımı gibi parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız sonucunda *UCPI*, *UCP2* ve *FNDC5*'in mesane kansinomundaki ekspresyonu, histopatolojik ve klinikopatolojik parametrelerle muhtemel ilişkisi ortaya konarak, bu genlerin kanser gelişimindeki yeri ve önemine işaret edilmiş olacak ve bu alanda literatüre önemli bir katkı sağlanmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

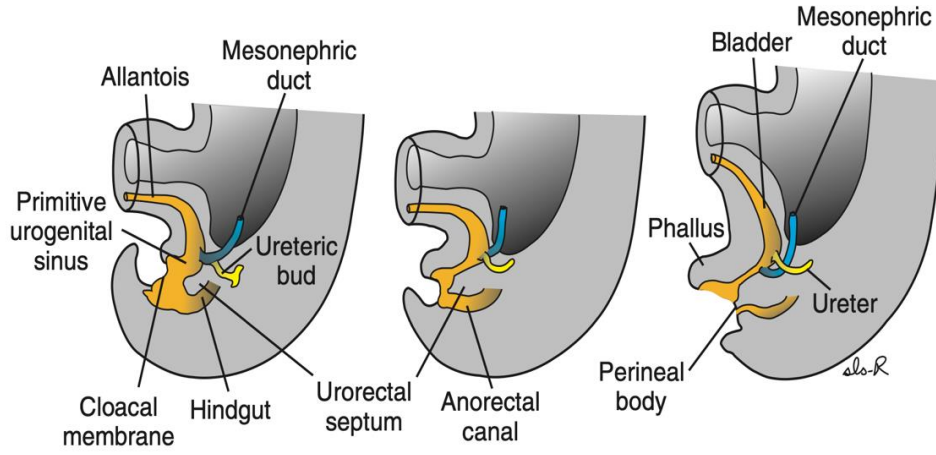
2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Fertilizasyondan 15 gün sonra embriyo hücreleri mezoderm, endoderm ve ektoderm tabakalarına ayrılır. Bu embriyonel tabakalardan organ ve dokular meydana gelir. Fonksiyonel olarak ürogenital sistem üriner ve genital sistem olarak ikiye ayrılrsa da embriyonik ve anatomik olarak iç içe geçmişlerdir (5).

Embriyonel katlanma sırasında, yolk sac, embriyonel disk tarafından sarılır. Foregut, midgut ve hindgut olmak üzere 3 bölüme ayrılan bu yapının hindgut kısmından kloaka oluşur. Kloaka, üriner ve alt gastrointestinal sistemi (anorektal bölge) oluşturan embriyonel bir oluşumdur. Mesanenin gelişimi, ürogenital septumun kloakayı arkada rektum ve önde ürogenital sinüs olmak üzere iki kısma ayırmasıyla dördüncü haftada başlar. Ürogenital sinüsten vezikoüretral kanal ve kalıcı ürogenital sinüs olmak üzere iki alt bölüm gelişir (Şekil 1) (5).

Vesikoüretral kanal giderek büyür ve mesanenin trigon dışında kalan kısmını oluşturur. Mezonefrik kanal ise kloaka ile birleştiğinde, kanalın bir kısmı mesanenin arka duvarını oluşturur. Gelişimin ilk haftalarında mesane allantois ile devam eder. Allantoisin daralıp oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde urakus oblitere olup median umbilikal ligaman olarak kalır (6). Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane mukozası da (mesane trigonu) mezodermal kaynaklıdır. Zamanla, trigondaki mezodermal epitel endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitelle döşeli hale gelmiş olur (5,6).

Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise splenik mezenkimden gelişir. Renal pelvis ve üreterler mezodermden köken alırlar (6).



Şekil 1. Mesanenin embriyolojisi gösterilmiştir. (1) no'lu kaynaktan (Sadler TW) aynen alınmıştır.

2.2. MESANE ANATOMİSİ

Mesane, böbreklerden süzülüp üreterler ile gelen idrarın biriktirildiği depo görevi gören bir organdır. Pelvis minörde, peritonun altında, pubik kemiklerin hemen arkasında lokalizedir ve erişkindeki maksimum hacmi 350-500 ml kadardır. Büyüklüğü, şekli, konumu ve ilişkileri, içeriğine ve komşu iç organların durumuna göre değişir. Boşken, symphysis pubis'in arkasında, pelvis boşluğunun tabanında, retroperitoneal konumda yer alırken; dolu olduğunda üst bölümü karın boşluğuna girer (7).

Mesanenin tabanı üçgendir ve posteroinferior olarak bulunur. Kadınlarda anterior vajinal duvarla yakından ilişkili iken; erkeklerde rektovezikal kese ile üstten ayrılmış olmakla birlikte rektum ile ilişkili olup, alt tarafta seminal vezikül, duktus deferens ve Denonvilliers'fasyası tarafından aşağıya doğru ayrılmıştır. Mesane, periton ile örtülü superior yüzey (kubbe), ön üst yüzey (apeks) posterior yüzey (taban) ve inferolateral yüzey olarak ayrılır. Apeks, median umbilikal ligaman ve urakusun giriş yeridir. Klinik olarak bu nokta urakal karsinomların yerleşim yeridir (7).

Mesane neoplazilerinin çoğunluğu posterior duvardan gelişmektedir ve buradaki anatomik komşulukları oldukça önemlidir. Trigon mesanenin tabanında yerleşimli, posterior ve inferolateral duvarın birleşerek üretraya açıldığı alandır.

Mesanenin üretraya açıldığı yere ostium üretra internum denir. Mesane boynunun yaslandığı alan (erkeklerde rektum, kadınlarda vajina) mesane yatağı olarak bilinir. Anterior ve lateralde pubis kemikleri ile internal obturator ve levator ani kasları bulunur (7).

Musküler tabaka detrusor, trigon ve sfinkter kaslarından meydana gelir. Detrusor kas, birbirini örgü şeklinde çaprazlayan liflerden meydana gelmiştir. Bu lifler iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler olmak üzere belirgin 3 tabakalaşma yapmaktadır. Lifler birbirine parmaklı çıkıntılarla bağlıdır. Bu durum düzenli ve ilerleyici kasılmaların oluşmasında önemlidir. Mesane boynu doku tonusunu artırarak mesaneden idrar kaçışını önler. Detrusor kas kontrakte olduğu zaman mesane boynu gevşeyip açılır (7).

Kadınlarda mesanenin boyun kısmı, pubis'in alt kenarına sağlam bağlarla bağlanmıştır. Bu bağa lig. pubovesicale, içinde bulunan düz kas liflerine de m. pubovesicalis denilir. Erkeklerde mesane boynunun altında prostat bulunduğu için, bu bağ mesaneden çok prostatı pubis'in alt kenarına bağlar. Sağlı sollu olan bu bağlara lig. puboprostaticum, içindeki düz kas liflerine de m. puboprostaticus denilir. Mesanenin boyun kısmı, arka tarafta da rektumun yan taraflarına lig. rectovesicale denilen bağlarla bağlanmıştır. Bu bağın içinde de m. rectovesicalis denen düz kas lifleri bulunur. Rektumun ön yüzünden üretranın arka yüzüne uzanan kas liflerine de m. rectourethralis denilir. Pubovezikal kaslar veya bağların mesanenin tesbitinden ziyade, ostium urethra internum'un açılmasına, dolayısıyla mesanenin boşalmasına katkıda bulundukları belirtilmektedir (8).

Mesane, a. iliaca interna'nın dalları olan a. vesicalis superior ve a. vesicalis inferior'dan beslenir. A. obturatoria ve a. glutea inferior'dan da ince dallar gelir. Ayrıca kadınlarda a. uterina ve a. vaginalis'ten de ince dallar alır (8).

Mesanenin venleri, mukoza altında, kasların arasında ve dışında bulunan üç ven ağından gelen kanı toplar. Bu üç ven ağından gelen venöz kan, mesaneyi ve prostatın ön, yan ve arka taraflarını kuşatan geniş plexus venosus vesicalis ve plexus

venosus prostaticus'a boşalır. Ön taraftan v.dorsalis penis'i de alan bu pleksuslar, v.iliaca interna'lara açılır (8).

Mesanenin lenfatikleri iki pleksusta toplanır. Bunlardan birisi kas tabakaları arasında, diğeri de dışında bulunur. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları nodi lymphatici iliaci externi'ye, alt kısmından çıkanlar ise nodi lymphatici iliaci interni'ye açılırlar. Mesane boynundan çıkan bir kısım lenf damarları da nodi lymphatici sacrales veya nodi lymphatici iliaci communes'e açılırlar (8).

Mesanenin motor innervasyonu nn. splanchnici pelvici (nn.erigentes) aracılığıyla gelen sakral parasempatik lifler (S2-4) ile olur. Parasempatik uyarı m.detrusor vesicae'yi eksite, m.sphincter vesicae'yi (m.sphincter interna) inhibe eder. Yani parasempatik uyarı mesane duvarı kasına kontraksiyon yaptırırken, sfinkterlerinden çizgisiz kas yapısında olanı gevşetir. Böylece idrar üretraya geçer ve miksiyon olur. Bu nedenle medulla spinalis'teki miksiyon merkezi S2-4 segmentlerinde bulunur. Sempatik lifleri 11. ve 12. torakal, 1. ve 2. lumbal medulla spinalis segmentlerinden gelir. Sempatik uyarı mesane kaslarını inhibe, m.spincter vesicae'yi de eksite eder (8).

Mesaneden kaynaklanan gerilme ve ağrı duyuları sempatik ve parasempatik liflerle birlikte seyreder. Fakat ağrı impulslarının büyük kısmı parasempatiklerle iletilir. Mesaneden kaynaklanan ağrı impulsları T11-12 ve S2-4 medulla spinalis segmentlerine gelir. Bu nedenle mesanenin ağrısı aynı segmentlerden innerve olan karın ön duvarının alt kısmı, perineum ve penis'te hissedilir (yansıyan ağrı) (8).

2.3. MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane, üretra ve renal pelvis benzer histolojik yapıya sahiptir. Mesane, en içte transizyonel (değişici) epitel olarak adlandırılan epitel tabakası ile döşelidir. Dışarı doğru sırasıyla lamina propria, muskularis propria ve adventisya bulunur (9).

Transizyonel epitel ismi, histolojik görünümü nonkeratinize skuamöz epitel ve psödostratifiye kolumnar epitele benzediği için verilmiştir. Transizyonel epitel terimi

sinonazal kavite, kadın genital sistemi ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirlemek için de kullanılır, nonspesifiktir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü/ Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (DSÖ/ISUP) 1998 toplantısında çoğu araştırmacı, “transizyonel hücre” terminolojisinin “ürotelyal hücre” olarak değiştirilmesi gerektiğini önermiş, ancak “transizyonel hücre” teriminin de sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir (10).

Epitelin kalınlığı mesanenin dolu ya da boş olması durumuna göre değişmektedir. Minör kalikslerde epitel sadece 2-3 hücre kalınlığında iken, kasılmış bir mesanede epitel kalınlığı genellikle 6-7 hücredir. Şişkin yani dolu bir mesanede epitel 2-3 hücre kalınlığında ve ürotelyum bazal membranın uzun eksenine horizontal uzanarak dizilmiştir. Epitel kalınlığı üreterlerde ise 3-5 sıralıdır (6). Epitelde; yüzeysel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler olmak üzere üç hücre tabakası bulunur (9).

Yüzeysel hücreler; tek sıralı, mesane lümenine bakan yüzde yerleşmiş, büyük, eliptik görünümde, şemsiye şeklindeki hücrelerdir. Bir ya da iki nükleuslu, intermedier hücrelerden daha küçük ve yoğun eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler (6).

İntermedier hücre tabakası, kasılı bir mesanede 5 hücre kalınlığında ve bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilirler. Nükleusları yuvarlak ya da oval olup, hafif dağınık kromatine sahiptirler. Nükleol çok küçük olur ya da gözlenmez, sitoplazmaları geniş eozinofilik ve vakuollüdür. Bu hücreler desmozomları ile birbirlerine bağlantılı olup, sitoplazmik membranları belirgindir. Mesane dolu olduğunda bu hücreler izlenemeyebilir ya da tek sıra halinde düzleşmiş olarak görülebilir. Bazal tabaka, küboidal şekilli tek sıra halinde dizilmiş oval nükleuslu ve uzun eksenleri bazal mrembrana dik açı yapan hücrelerden oluşan, ince bir tabaka olarak izlenirler (6).

Ürotelyal farklılaşma, derideki epidermisin farklılaşmasına benzer şekilde tanımlanır. Bu teoreme göre, derinin bazal tabakasında progenitör hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücreler intermediyer hücrelere ve sonuçta da yassı epitel hücrelerine farklılaşır. Ürotelyumun bazal tabakasında da progenitör

hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücrelerin intermediyer ve matür şemsiye hücrelerine farklılaştığı düşünülmektedir. Lamina propria, mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Bu bölüm vasküler yapılar açısından oldukça zengin olup, lenfatik kanallar, duyuşal sinir uçları ve bir miktar elastik lif içeren yoğun bağ dokusundan oluşur. Mesane ve üreterde lamina propria gevşek olduğundan, mesanenin kasılması kalın mukozal katlantılara neden olur. Mesanenin lamina propriasının orta kısmında ise, orta büyüklükte arter ve venler bulunur. Lamina propriada bulunan düz kas demetleri sıklıkla bu damarlar ile ilişkili iken, muskularis propria ile ilişkili değildir. Bunlar izole bantlar şeklinde görülebileceği gibi, sürekli kalın bir kas tabakası şeklinde de görülebilirler (6).

Muskularis mukozanın ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri, muskularis proprianın kalın fasikülleri ile karıştırılmamalıdır. Lamina propriadaki bu kas lifleri, yaklaşık olarak orta bölgede yerleşirler, yüzeye paralel uzanırlar ve sıklıkla ince duvarlı damarlar ile birlikte dirler. Tümörün evresini ve tedavisini etkilemesi nedeniyle cerrahi ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ve yüzeyel kas demetlerinin ayırımı önemlidir. Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka olmak üzere üç düz kas demetinden oluşur. Gerçekte, bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Erkeklerde, mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromuskuler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda, üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer tabakalarda olduğu gibi, muskularis proprianın kalınlığı, kişiden kişiye, yaşa ve gerilmenin derecesine bağlı olarak farklılık gösterir. Evrelemede muskularis propria, yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayırımında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur. Mesanenin en dış tabakası, damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst tarafı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (9).

2.4. MESANE T M RLER 

2.4.1. Tarihçe

Nadir  rotelyal papillomlar dışında, papiller neoplazmların morfolojik derecelendirilmesine yönelik    aŗamalı sınıflandırma (düşük malignite potansiyeli, düşük dereceli ve yüksek dereceli) korunur. İlk olarak 1998'de önerilen bu sistem, DSÖ tarafından     nc , dördüncü ve Őimdi de beŗinci seride yayınlanmıŗtır. Bu sınıflandırma sistemi, ürotelyal neoplazmların evriminin iki ana moleküler yolunu yakından yansıtır ve klinik olarak anlamlı olduğu kanıtlanmış yapısal ve sitolojik bozukluğun seviyesine dayanır (10).

2.4.2. Epidemiyoloji

Mesane kanseri dünya çapında en sık görülen 10. neoplazmdır. Son yıllarda, yılda ortalama 550.000 kiŗiye mesane kanseri teŗhisi konulmaktadır. Bu, tüm yeni kanser teŗhislerinin yaklaŗık %3' n  oluŗturmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan dört kat daha sık görülür; görülme sıklığı erkeklerde 9,6/100.000, kadınlarda ise 2,4/100.000'dir. Bu cinsiyet farklılığı muhtemelen tütün kullanımındaki cinsiyet farklılıklarına atfedilebilir ve bu da geliŗmiŗ dünyada kadınlar arasında kanserin neden arttığını açıklamaya yardımcı olabilir. Mesane kanseri oranlarının en yüksek olduğu ülkeler her yıl tahminen 26,5/100.000 erkek ve 5,5/100.000 kadının bu hastalığa yakalandığı Güney ve Batı Avrupa'nın yanı sıra Kuzey Amerika'da bulunmaktadır. Mesane kanseri görülme sıklığının en düşük olduğu bölgeler arasında Orta Afrika, Orta Amerika ve Batı Afrika yer alıyor; bunlar büyük ölçüde insani geliŗme endeksinde ortalamanın altında olan ülkelerden oluŗmaktadır. Bunun sebebi olarak ise endüstriyel kimyasallara daha az maruz kalma ve tütüne sınırlı eriŗim temel olarak d ŗ n lmektedir. Mesane kanseri insidans oranları artmaya devam etmektedir ve sigara içme prevalansının artması ve nüfusun yaŗlanması nedeniyle daha da artması beklenmektedir. Mesane kanseri tanısı konulanların %90'ı 55 yaŗ ve üzeri kiŗilerde görülür ve ortalama tanı yaŗı 73'tür (11).

Mesane kanseri dünya çapından en ölümcül 13. neoplazmdır ve bu nedenle her yıl yaklaŗık 200.000 kiŗinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu, tüm kanser

ölümlerinin %2,1'ini oluşturmaktadır. Ölüm oranları, cinsiyet eşitsizliği açısından görülme oranlarını yansıtmaktadır; erkek ölüm oranı 3,2/100.000 olup, dünya genelindeki kadınlarınkinden yaklaşık dört kat daha fazladır (0,9/100.000). Doğum ile 74 yaş arasında mesane kanserinden ölmenin kümülatif riski erkeklerde %0,29, kadınlarda ise %0,08'dir. Ölüm oranı, şistozomiyaz enfeksiyonunun yüksek insidans oranlarına yol açtığı Kuzey ve Doğu Afrika ile Orta Doğu'da en yüksektir. Tüm dünyada, mesane kanserinin görülme sıklığındaki artışa rağmen, erken teşhis, rezeksiyon ve hedefe yönelik tedavi tekniklerindeki gelişmeler sebebiyle ölümlerde ciddi bir azalma görüldü (12).

Mesane kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %77,1'dir. Tüm vakaların %51'ini oluşturan in-situ tanısı alanlarda %95,8 iken, vakaların %34'ünü oluşturan lokalize hastalıkta %69,5'e (tüm vakaların %34'ü), vakaların %5'ini oluşturan metastatik hastalıkta ise %4,6'ya düşmektedir. Bu istatistikler, erken teşhisteki başarının yanı sıra metastatik mesane kanserinin kötü prognozunu da yansıtmaktadır (12).

2.4.3. Etiyoloji

Tütün, mesane kanserinin bilinen birincil nedenidir ve tüm ürotelyal karsinom vakalarının %30-40'ını ve tüm mesane kanserlerinin üçte ikisine kadarını oluşturur. Dünya çapında 1 milyardan fazla aktif sigara içicisi bulunmaktadır ve sigara içenlerin mesane kanserine yakalanma riski iki ila üç kat daha fazladır. Tütün dumanı, beta-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar dahil olmak üzere kanserojen olarak kabul edilmiştir. Sigara mesane kanseri vakalarıyla bağlantılı en yaygın tütün ürünü olmasına rağmen, pipo ve puro tüketimi de ürotelyal karsinom gelişimiyle bağlantılıdır (13).

Mesane kanseri için kaçınılabilir ikinci önemli risk faktörü, tüm mesane kanseri vakalarının %5-10'undan sorumlu olan aromatik aminler (2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin) gibi kanserojenlere mesleki maruziyettir. Bu bileşikler sıklıkla boya, metal, kauçuk ve petrol ürünlerinin imalatında kullanılır. Aromatik aminlere maruz kalma riski en fazla olan meslekler arasında baca temizleyicileri,

hemşireler, petrol işçileri, denizciler, tütün, boya, kauçuk uzmanları, kuaförler, ressam gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlarla uğraşanlar da tehlike altındadır. N-asetiltransferaz 2 ve glutatyon S-transferazın delesyonu aromatik aminleri metabolize etme yeteneği ile bağlantılıdır ve dolayısıyla çevresel kanserojenlere maruz kalan bireylerin alt grubunda önemli bir rol oynar. Ayrıca her ikisinin de sigara içimi ile kansere neden olan bir ilişkisi olduğu görülmektedir. Ürotelyal ve skuamöz mesane kanseri insidansındaki artış, sırasıyla Cowden ve Lynch sendromlarında görülen tümör suppressor gen fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve deoksiribonükleik asit (DNA) tamir geni MutS homolog 2'deki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (14).

Mesane kanserinin ayırt edici özelliklerinden biri yaşlı nüfusu etkileme eğilimidir. Tüm dünyada mesane kanseri teşhisi konan kişilerin %90'ından fazlası 55 yaşın üzerindedir ve ortalama tanı yaşı 73'tür. Çünkü etiyolojideki toksinlerle temastan sonra hücrel tümör suppressor sistemlerini geçersiz kılmak ve kanser oluşumuna neden olmak için onlarca yıl süren bir hastalık ilerlemesi gerekmektedir (15).

Tipik olarak kalıcı inflamasyon ve keratinize skuamöz metaplazi oluşumu doğrudan karsinogenezi tetikler. Ayrıca mesane taşlarının, idrar çıkış tıkanıklığının, tekrarlanan idrar yolu enfeksiyonlarının ve doğrudan kateter hasarından kaynaklanan tahrişin metaplazi gelişimine katkıda bulunduğu ve mesanenin skuamöz hücreli karsinomunun riskini arttırdığı varsayılmıştır. Birçok araştırmacı, kalıcı veya tekrarlayan bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarının mesane kanseri gelişme şansını artırabileceğini öne sürdü. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, kronik idrar yolu enfeksiyonlarının orta derecede artan mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (16). Ayrıca önemli bir patojen ise gelişmemiş ülkelerde daha yaygın olan ve 236 milyon kadar insanı etkileyen bir protozoon hastalığı olan şistozomiyazdır. Şistozomlar, hem memelileri hem de ara konakçıları parazite eden kan parazitleridir. Ancak Schistosoma haematobium, skuamöz hücreli mesane kanseriyle ilişkili tek insan şistozomudur. S. haematobium, mesanenin venüllerinde bulunur ve burada yumurtalarını bırakarak inflamasyona ve doku fibrozisine neden olurlar. Skuamöz hücreli karsinom oluşum süreci muhtemelen T-Helper2'nin proinflamatuvar bir immün yanıtı ile ilişkilidir. Bir diğer patojen ise tekrarlayan gonore

enfeksiyonları mesane kanseri gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nitrozaminler gibi kanserojenlerin üretimiyle bağlantılıdır. Bir diğer önemli risk faktörü kemoterapidir (17).

Kemoterapötikler DNA hasarı ve hücre ölümü ile kanserli hücreleri yok eder; yine de kemoterapi, hızlı hücre yenilenmesi olan organlardaki normal hücrelerde düzensizliğe neden olabilir. Siklofosfamid mesane kanserine neden olduğu kanıtlanmış tek kemoterapidir. Fosforamid hardalı, siklofosfamidin neden olduğu mesane kanserine neden olan başlıca mutajenik metabolittir. Siklofosfamid tedavisi gören hastalarda mesane kanserine yakalanma riski 4,5 kat artmaktadır; bu durum doza bağımlı görünmektedir ve 20 gramdan fazla alan hastalar arasında en yüksektir (18).

30 kg/m²'nin üzerinde vücut kitle indeksi (VKİ) olarak tanımlanan obezitenin kanserojen olabileceğini ve birden fazla kanser türünün artan VKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Birçok çalışma artan VKİ'nin mesane tümörünün ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin bir nedeni sigara içme ile obezite arasındaki yüksek korelasyondur; yine de sigara içmeyenlerde bile VKİ'nin mesane kanseriyle ilişkili olmaya devam ettiği görülmüştür. Obezitenin karsinogenezi nasıl tetiklediği üzerine yapılan araştırmalara göre obezitenin insülin üretimini arttırdığı ve bunun da tümör büyümesini uyarabildiği dikkati çekmiştir. Yağ dokusunun artması, proinflamatuvar proteinlerin ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin sentezini arttırırken, protein adiponektin sentezini azaltır. Bu metabolik düzensizlikler hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olur. Normal glukoz düzeylerini kontrol etmek için bu değişiklikler pankreatik beta hücrelerinin insülin sentezini artırmasına neden olarak hiperinsülinemiye neden olabilir. Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in ekspresyonunu arttırır, bu da hücre proliferasyonunda, ölümden ve anjiyogenezde dengesizliğe neden olur ve dolayısıyla mesane kanseri gelişimini etkiler (19).

2.4.4. Semptom, Bulgular ve Görüntüleme

Mesane kanserinin belirtileri kişiden kişiye farklılık gösterebilir. En sık görülen semptom hematüridir. Bazen idrarda çok az miktarda kan bulunur ve bu ancak test yapılarak belirlenebilir. Mesane kanserinin diğer yaygın semptomları arasında sık idrara çıkma, idrara çıkma sırasında ağrı veya yanma, idrar yapma ihtiyacı duyuyormuş gibi hissetme, mesane dolu olmasa bile idrara çıkma yer alır. Tümör büyüdüğünde veya mesanenin ötesine geçerek vücudun diğer bölgelerine yayıldığında ise idrara çıkamama, vücudun bir tarafında bel ağrısı, karın ağrısı, kemik ağrısı veya hassasiyeti, istenmeyen kilo kaybı, iştahsızlık, ayaklarda şişlik, yorgunluk hissi belirtileri olabilir (20).

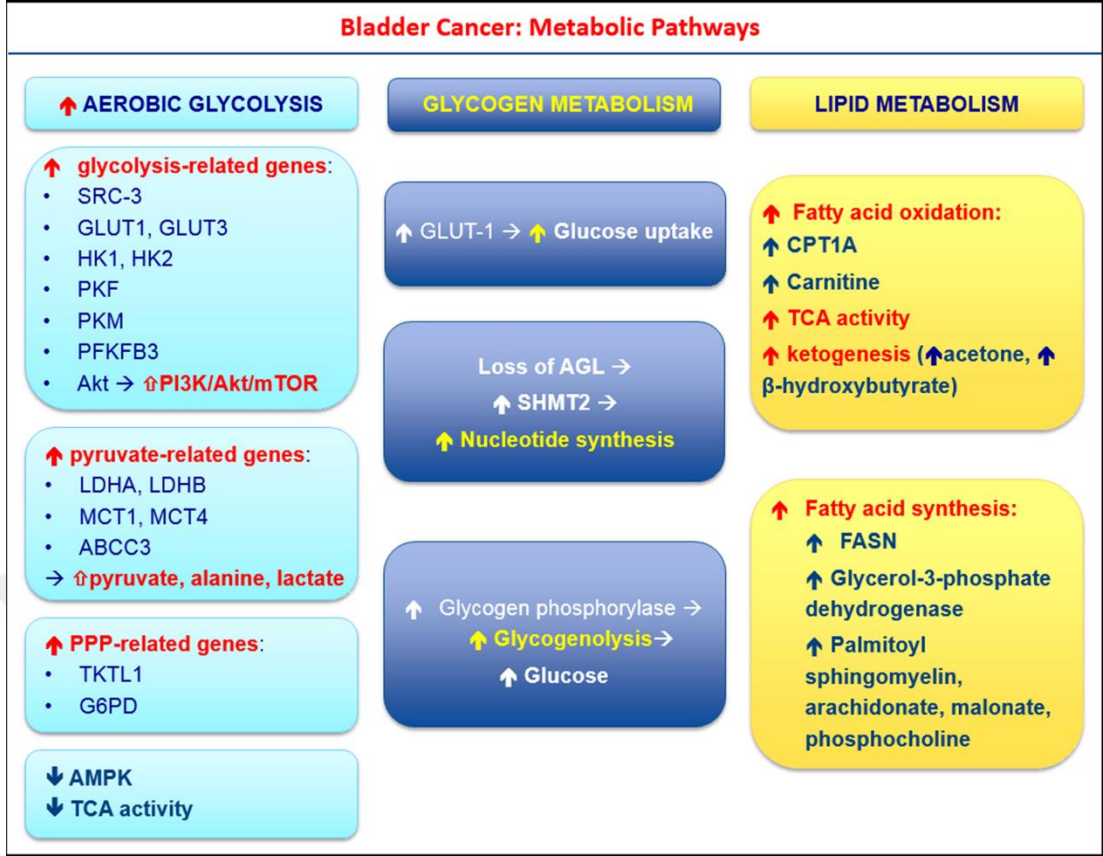
Ürotelyal karsinom tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında ultrason, intravenöz ürografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, sistoskopi ve biyopsi bulunur. Sistoskopi, ürotelyal karsinomun tanı ve tedavisinde altın standart olarak kabul edilir. Düz kırmızımsı lezyonlar, papiller lezyonlar veya solid lezyonlar gibi tüm anormal lezyonlar biyopsi ve histolojik değerlendirme gerektirir. İdeal mesane biyopsisi, invazyonu değerlendirmek için muskularis propriayı içermelidir. Böbrek ve mesane ultrasonu, bazı şüpheli mesane kanseri vakalarının ilk incelemesi sırasında faydalı olabilir. Bazı vakalar için manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi veya intravenöz ürografiden faydalanılabilir. Sitoloji hastaların tanı ve takibinde önemli aracı olmaya devam etmektedir ve taze idrarda yapılmalıdır (21).

2.4.5. Patogenez

Düşük dereceli, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinomların çoğunlukla yüksek dereceli muadillerinden farklı bir yolak ile geliştiği düşünülmektedir. Fibroblast büyüme faktörü reseptör 3'ün (FGFR3) mutasyonları ve onkogenik füzyonlarının bu yolun anahtar unsurları olduğu düşünülmektedir. Telomeraz revers transkriptaz (TERT) promotörünün mutasyonları, düşük dereceli tümörlerin %70-80'inde yaygındır ve FGFR3 değişikliklerinin de bulunduğu tümörlerde daha yaygın olma eğilimindedir. Düşük dereceli tümörlerde değiştirilen anahtar yollardan biri p38

mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yoludur (22). HRAS sık görülen mutasyonlar ile fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), PTEN, stromal antijen 2 ve tüberoskleroz kompleksinde de mutasyonlarla karşılaşılabilir. Her ne kadar düşük dereceli tümörler, yüksek dereceli tümörlere göre invaziv karsinoma ilerlemeye daha az sıklıkta maruz kalsa da, yüksek dereceli invaziv yola geçişin çoğunlukla siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) delesyonuna veya tümör protein 53 (TP53) veya retinoblastom 1 kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kromozom 9'un bir kısmının kaybı, hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli tümörlerde ve ayrıca ürotelyal hiperplazide tanımlanır (23).

Yüksek dereceli, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, çoğu invaziv ürotelyal karsinomların öncü lezyonudur. Mesanenin invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarının yaklaşık %70-80'inde karsinogenезin erken dönemlerinde ortaya çıkan somatik TERT promoter mutasyonları bulunur. Ek yaygın değişiklikler arasında FGFR3 mutasyonları, amplifikasyonları ve füzyonlarının yanı sıra TP53 genindeki ve CDKN2A (p16) dahil p53'ü kontrol eden genlerdeki mutasyonlar bulunur. CDKN2A lokusu kromozom 9 üzerindedir ve kromozom 9'un alelik kaybı, yüksek dereceli, invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarda başka bir yaygın bulgudur (24).



Şekil 2. Mesane kanseri gelişiminde etkili metabolik yollar gösterilmiştir. (61) no'lu kaynaktan (Massari F, Ciccamese C, Santoni M, Iacovelli R, Mazzucchelli R, Piva F) aynen alınmıştır.

2.4.6. Histopatolojik Değerlendirme

Mesanein ürotelyal neoplazmaları papiller (papillomlar, düşük malignite potansiyeli ve papiller karsinom) ve papiller olmayan (in situ ürotelyal karsinom ve invaziv) kategorilere ayrılabilir. Papiller tümörler çoğunlukla ekzofitiktir ve papillalar fibrovasküler korlar içerir. Ürotelyum, normalden ayırt edilemeyen (papilloma) belirgin anaplastike (yüksek dereceli ürotelyal karsinom) kadar değişebilir. Ürotelyal CİS'in flat lezyonu, ürotelyumun ciddi sitolojik atipi gösteren hücreler tarafından genellikle tam kat değiştirilmesiyle karakterize edilir (25).

İnvaziv ürotelyal karsinom sistoskopik olarak polipoid, sapsız, mantar şeklinde ülser ve/veya infiltratif bir lezyon olarak ortaya çıkabilir. Histolojik olarak ise neoplastik hücreler mesane duvarını yuvalar, kordonlar, trabeküller, küçük kümeler halinde veya desmoplastik stromayı tek hücreler halinde infiltre eder. Tümör bazen

daha yaygın bir şekilde büyür, ancak bu durumlarda bile fokal iç içe geçmiş veya trabeküler bir yapı genellikle mevcuttur. Çoğunlukla değişken bir desmoplastik stroma ve inflamatuvar yanıt vardır. Bazen altta yatan tümör hücrelerini kısmen veya büyük ölçüde gizleyebilen belirgin bir kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu da vardır. İnvaziv ürotelyal karsinomun bu tipik veya konvansiyonel paternlerindeki neoplastik hücreler genellikle orta-büyük boyuttadır ve orta miktarda soluk ile eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Bazı tümörlerde sitoplazma daha bol miktarda bulunur ve berrak veya eozinofilik olabilir. Nükleer atipi belirgindir ve bazı vakalarda anaplazi ile birlikte bizar hiperkromatik çekirdekler bulunabilir. Ürotelyal karsinom hücrelerinin ürotelyal veya transizyonel karakterini gösteren özellikler arasında genellikle yalnızca düşük dereceli tümörlerde fark edilebilen, ancak yüksek dereceli tümörlerde bulunmayan ve yalnızca fokal olarak mevcut olan uzunlamasına nükleer çentiklenme bulunur. Lenfatik veya vasküler invazyon değişik derecelerde görülebilir (26).

'Subtip' terimi, belirli bir neoplazm tipinin belirgin şekilde farklı histomorfolojik fenotipini tanımlamak için kullanılır. Son yıllarda, ürotelyal karsinomlarla ilgili artan deneyimlerin bir sonucu olarak, ürotelyal karsinomun mikroskopik formlarının spektrumu, birkaç alışılmadık histolojik subtip içerecek şekilde genişletildi. Ürotelyal neoplazide histolojik subtiplerin tanınması tanısal yanlış yorumlamaların önlenmesi açısından önemlidir. Çünkü bazı tipler farklı bir klinik sonuçla ilişkili olabilir, bazıları farklı bir terapötik yaklaşıma sahip olabilir veya olağandışı paternin farkındalığı tedavide kritik olabilir (26).

Ürotelyal karsinomların yaklaşık %30-40'ı skuamöz farklılaşma gösterirken, %15-20 kadarı glandüler odaklar içerir. Skuamöz farklılaşmayı belirlemek için, skuamöz üretimin (hücre içi keratin, hücreler arası köprüler veya keratin incileri) kesin kanıtlarının görülmesi gerekir ve skuamöz farklılaşmanın derecesi, mevcut olduğunda, ürotelyal karsinomun derecesine paraleldir. Glandüler farklılaşma genellikle konvansiyonel ürotelyal karsinomda (bez benzeri lümenli ürotelyal karsinom) küçük tübüler veya bez benzeri boşluklar şeklinde veya enterik adenokarsinoma benzer bir histoloji şeklindedir. Nadiren trofoblastik ve Müllerian diferansiyasyon da eşlik edebilir (26).

2.4.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Kas invazyonu olmayan ürotelyal karsinomda (pTa-T1) çeşitli sonuçların tahmin edilmesine yönelik risk kategorileri ve modelleri geliştirilmiştir. Yüksek derece, pT1 evresi, tümör büyüklüğü > 30 mm, multifokalite ve CİS ile birliktelik yüksek risk kategorisinin özellikleridir. Buna karşılık, düşük dereceli, pTa evreli, soliter, boyutu <30 mm olan ve ilişkili CİS olmayan lezyonlar düşük riskli tümörler olarak kabul edilir. Ta/T1 vakalarındaki ek olumsuz prognostik faktörler arasında hastalığın rekürrensi, LVİ varlığı ve agresif histolojik alt tipler yer alır (27).

CİS, tedavi olmadığında vakaların yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde kas invaziv karsinoma ilerler. Multifokal CİS veya prostatik üretrada CİS varlığı intravezikal tedaviye yanıt vermeme göstergeleridir. Kas invaziv mesane kanserlerinin (pT2–T4) büyük çoğunluğu yüksek derecelidir. pT2-T4 olgularında sonuç sadece sistektomideki patolojik evreden değil aynı zamanda agresif alt tiplerin varlığından (özellikle mikropapiller, plazmasitoid ve sarkomatoid alt tipler), nodal durumdan, LVİ'den, neoadjuvan tedaviye yanıtı ve cerrahi tedavinin zamanlamasından da etkilenir. Ayrıca, ürotelyal karsinom alt tiplerinde neoadjuvan tedavinin sağkalım yararı son zamanlarda sorgulanmaya başlanmıştır (28).

Sistektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu, pN durumuna bakılmaksızın hayatta kalma avantajıyla ilişkilidir. Ancak pozitif lenf nodlarının sayısının artması, pozitif lenf nodlarındaki tümör yoğunluğu ve ekstrakapsüler yayılım olumsuz özellikler olarak kabul edilir. Sistektomide nodal metastaz olmasa bile LVİ varlığı daha kötü bir onkolojik sonuca işaret eder. Pozitif üreter ve üretral sınırlar, üst sistem ve üretrada tümörün rekürrensi açısından risk faktörleridir (29).

2.4.8. Moleküler Sınıflama

DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Klasifikasyonuna ürogenital tümör sınıflandırmasına göre mesane kanserinin hala geçerli olan morfolojik sınıflandırmasının yeni moleküler taksonomi ile değiştirilmesi önerilmektedir. Çünkü mesane kanseri, neredeyse tüm kromozomları etkileyen aneusomiler, amplifikasyonlar ve delesyonlar gibi kromozomal aberasyonları barındırır. Son yıllarda, genetik ve

epigenetik mesane karsinogenezi alanında birçok veri ortaya çıkmıştır. Bu veriler, mesane kanseri için kas invaziv olan ve kas invaziv olmayan olmak üzere iki ana yolun varlığını desteklemektedir (30).

Kas invaziv olmayan mesane kanserleri vakalarının %80'ini oluştururlar ve çoğunlukla FGFR3, RAS, PI3K, TERT, PTEN ve HRAS modifikasyonları ile kromatin modifiye edici genlerde de (H3K27, KDM6A) mutasyonlar gösterirler. FGFR3 ve PI3K mutasyonları daha düşük bir nüks riskinin göstergesi iken, PTEN kaybı daha yüksek riskle ilişkilidir. Ancak bu belirteçlerden hiçbirinin şu anda rutin kullanımı önerilmemektedir (31).

Kas invaziv tümörler ise çoğunlukla p53, RB, TP53, CDKN2A ve PIK3/AKT/MTOR yolağı modifikasyonları ile genomik instabilitenin yanı sıra kromatin modifiye edici genlerde de (H3K4 ve KMT2D) mutasyonlar içerirler. Ayrıca kas invaziv tümörlerde zengin lenfositik reaksiyon aracılığıyla EMT ile ilişkili olarak tanımlanan bir tip (claudin low) ile nöroendokrin genleri, TP53 ve RB mutasyonunu ifade eden nöronal bir alt tip tanımlanmıştır ve bu tümörlerin küçük bir alt kümesini oluşturmaktadır (31).

Tanımlanan alt tiplerin bazıları karakteristik morfolojik ve immünohistokimyasal fenotiple ilişkilidir, ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Mesane kanserinin büyük mutasyon yükü ve heterojenitesi olmasına rağmen tümörlerinin tedavisi yıllardır aynı kalmıştır (30).

2.4.9. Tedavi Seçenekleri

Mesanenin papiller ürotelyal karsinomları için günümüzde pek çok tedavi modalitesi bulunmaktadır. TUR, sistoskop ile tümörü rezeke etmek veya yüksek enerjili elektrikle yakmak için kullanılan bir işlemdir. TUR işleminden sonra mesanede kalan artık kanser hücrelerini öldürmek için intravezikal tedavi yöntemleri kullanılabilir. Bunun için immünoterapi veya kemoterapi ilaçları kullanılabilir. İmmünoterapi ilacı olarak Mycobacterium bovis (bacillus Calmette-Guérin)

bakterisinin zayıflatılmış bir formu kullanılabilir. Bu tedaviye intravezikal BCG adı verilir. Mitomisin ve gemesitabin, mesane kanserini tedavi etmek için intravezikal kemoterapi olarak verilen iki kemoterapi ilacıdır. Bu ilaçlar sistemik olarak da verilebilir. Sistemik kemoterapötik olarak ayrıca karboplatin, sisplatin, doksorubisin, 5-florourasil, metotreksat, paklitaksel ve vinblastin de verilebilir (32).

Kanser invaziv ise ya da noninvaziv olup tümör boyut olarak mesanenin büyük bir kısmını kaplıyor ise, kısmi veya radikal sistektomi yapılacaktır. Yakındaki lenf düğümlerini ve invazyon durumunda diğer pelvik organlar da çıkarılabilir. Bazen, tümör mesanenin dışına yayıldığında ve tamamen alınamadığında, kanserin neden olduğu semptomları azaltmak için yalnızca mesanenin alınmasına yönelik ameliyat yapılabilir (32).

2.5. ENERJİ METABOLİZMASI

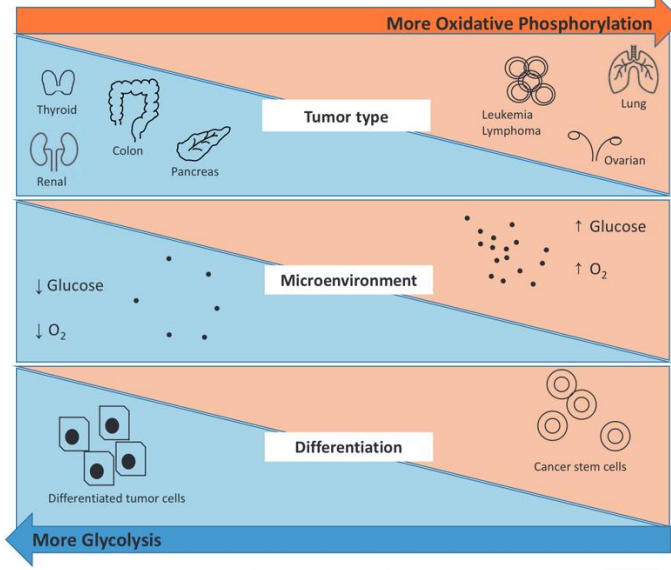
Enerji metabolizması besinlerden enerji (yani ATP) üretme sürecidir. Hücreler büyüme ve devamlılık için enerjiye ihtiyaç duyarlar ve enerji üretmek için birden fazla yola sahip olacak şekilde evrimleşmişlerdir. ATP üretimi makromoleküllerin (proteinler, nükleik asit, glikojen ve lipidler) biyosentezi, iyon homeostazı, DNA replikasyonu, apoptoz, hücre ölümünden kaçınma ve proliferasyon gibi hücre homeostazisinin sürdürülmesi ve değişen koşullara verilen yanıtlar için vazgeçilmezdir (33).

Hücreler, sindirilen veya depolanan karbonhidratlardan, yağlardan ve proteinlerden ATP üretmek için gerekli enerjiyi, bunları bir dizi enzim katalizli reaksiyonla işleyerek toplar. Öncelikle normal fizyolojik koşullar altında aerobik solunum gerçekleşir. Hücresel ATP'nin çoğu diyetdeki karbonhidratlardan veya glikojenin parçalanmasından elde edilen glikoz olmak üzere tüm substratlar tamamen karbondioksit ve suya oksitlenir. Bu süreç glikoliz, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve oksidatif fosforilasyondan (OxPhos) oluşur. Glikoliz sitozolde gerçekleşir ve oksijen varlığında olduğu kadar yokluğunda da meydana gelebilir. Glikolizin ana

avantajı oksijen mevcudiyetinden bağımsız olması, dezavantajı ise düşük enerji verimidir. Glikolizin dokuz ardışık reaksiyonu sırasında, piruvat üreten bir dizi bağlantılı enzimatik reaksiyonda kimyasal bağların parçalanması ve yeniden karıştırılmasıyla glikozdan ATP üretilir. Terminal ürün olan piruvat, TCA döngüsüne girmek için oksijen varlığında piruvat dehidrojenaz tarafından asetil koenzim A'ya dönüştürülebilir veya alternatif olarak hipoksi koşullarında laktat dehidrojenaz ile laktata dönüştürülebilir. Asetil koenzim A, TCA döngüsüne girmek için mitokondriye aktarılır. TCA döngüsü ve OxPhos mitokondride gerçekleşir (34).

OxPhos yoluyla enerji üretmek için glikozun yanı sıra yağ asitleri ve amino asitler de substrat olarak kullanılabilir. Diyet yağlarından veya adiposit trigliseritlerin lipolizi yoluyla üretilen serbest yağ asitleri, enerji üretimi için başka bir güçlü substrattır ve aynı zamanda dokularda da depolanabilir. Yağların oksidatif metabolizması, eşit ağırlıktaki kuru karbonhidrat veya proteinlerin iki katından daha fazla enerji üretir (35). Bazı amino asitler glukojenik karbon bazlı moleküllere deamine olabilir ve dolayısıyla glikoliz için substrat olarak veya ATP üretmek üzere TCA döngüsü boyunca ilerleme için kullanılabilir (36).

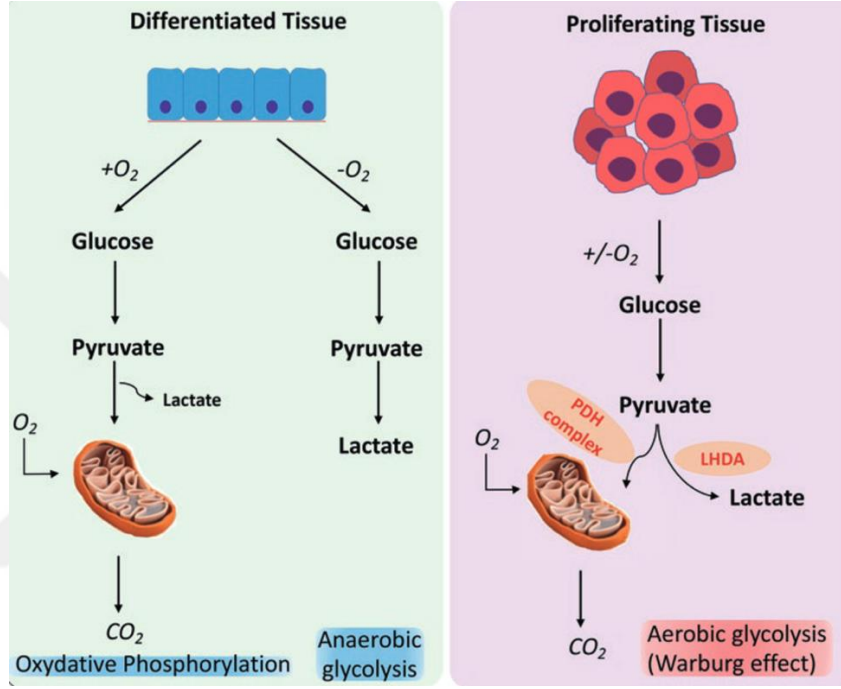
Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelerden oldukça farklıdır. Kanser metabolizması, tümör hücrelerinin mikroçevresinin yanı sıra kanser oluşumu, büyümesi ve metastazı sırasında meydana gelen çok sayıda mutasyon gibi pek çok faktöre bağlıdır. Dahası, kanser hücrelerinin kendileri de olumsuz gelişim koşullarına uyum sağlamak için mikroçevrelerini değiştirirler. Tümör hücreleri, düşük oksijen seviyeleri, kısıtlı besin akışı ve asidik ortam gibi normal hücreler için kısıtlayıcı olan koşullar altında bile gelişir (Şekil 3) (37).



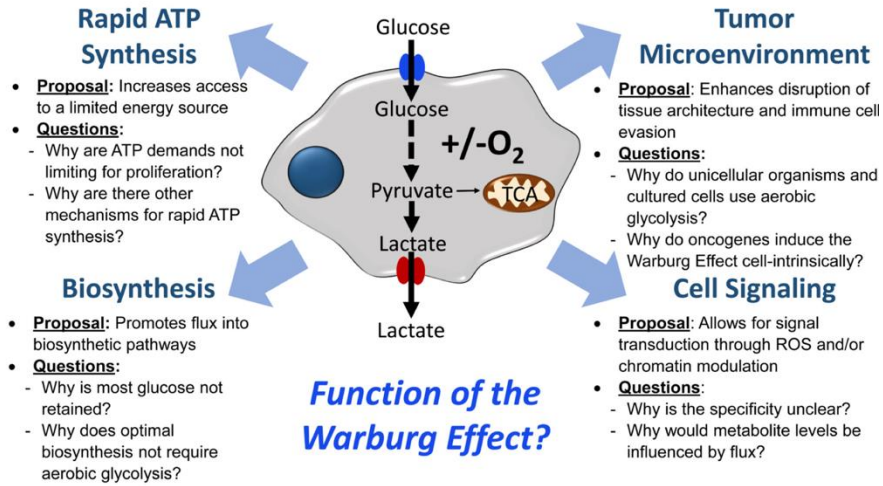
Şekil 3. Glukoz metabolizmasının farklı kanser hücrelerindeki değişen etkileri gösterilmiştir. (36) no'lu kaynaktan (Bose S, Zhang C, Le A) aynen alınmıştır.

1956 yılında Otto Warburg, kanser hücrelerindeki metabolik süreçlere odaklanan araştırmaları başlatan ve çoğunlukla hücre solunum üzerine yoğunlaşan ilk bilim insanıydı. İn vivo ve ex vivo çalışmalar ile normal hücrelere kıyasla tümör hücrelerinin, mitokondriyal solunum yerine glikolizi teşvik ettiğini kaydetmiştir. Bu fenomen yani yeterli oksijen varlığına rağmen glukozun laktata metabolize olması durumu günümüzde Warburg etkisi ya da oksijen glikolizi olarak bilinmektedir (Şekil 4). Başlangıçta Warburg, kanser hücrelerindeki oksijen glikolizinin geri dönüşümsüz olarak işlevsiz mitokondrinin bir sonucu olduğunu ve kanser dönüşümünü başlatmak için gerekli olduğunu iddia etmiştir. Oksijen glikolizinin rolü, kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlamak, mezenkimal geçişin indüklenmesini desteklemek, metastazı teşvik etmek, pH'ı ve tümör mikroçevresini modüle etmek ve diğer metabolik yolları etkilemektir. Kanser hücrelerindeki glikoliz yolu, mitokondrideki TCA ve OxPhos'dan yüz kata kadar daha hızlı ATP sağlayabilir çünkü glikozdan laktat üretimi mitokondrideki glikozun toplam oksidasyonundan daha hızlıdır (37). Warburg etkisinin ek bir faydası da mitokondriyal reaktif oksijen substrat (ROS) üretim oranını azaltabilecek substratların OxPhos'tan uzaklaştırılmasıdır. Kanser hücreleri genellikle karmaşık ve tartışmalı biyolojik etkileri olan hücre içi ROS seviyelerinde artış sergilerler. ROS genomik istikrarsızlığı indükler ve kanser hücresi büyümesini ve

hayatta kalmasını destekleyen onkojenik yolları uyarır. Ancak, aşırı ve sürekli ROS seviyeleri, alternatif sinyal yollarını aktive ederek ve ölümcül makromoleküler hasara neden olarak hücre büyümesinin durmasına, yaşlanmaya ve hücre ölümüne yol açabilir. Bu nedenle, içsel ve tedavi kaynaklı oksidatif stresin etkili bir şekilde düzenlenmesi, çeşitli antioksidan savunma biçimleri kazanabilen hayatta kalan kanser hücrelerinin kritik bir yeteneğidir (Şekil 5) (38).



Şekil 4. Warburg etkisi gösterilmiştir. (36) no'lu kaynaktan (Bose S, Zhang C, Le A) aynen alınmıştır.



Şekil 5. Warburg etkisinin fonksiyonları gösterilmiştir. (35) no'lu kaynaktan (Liberti M V., Locasale JW) aynen alınmıştır.

Bu teori etrafında, bazı anlaşmazlıklarla birlikte tartışmalar da vardı. Sidney Weinhouse izotop takibi kullanarak yaptığı deneyler ile hem normal hücrelerdeki hem de tümör hücrelerindeki oksidatif fosforilasyon oranlarının benzer olduğunu göstermiş, bu da tümör hücrelerinin mitokondrilerinin sağlam olduğunu düşündürmüştür. Ancak, oksijen bakımından zengin ortamlardaki tümör hücrelerinin hızlı çoğalma oranlarını sürdürmek için hem aerobik glikolizi hem de OxPHos'u kullandığını kaydetmiştir. Sadece tümör nükleusu gibi hipoksik ortamlarda, anaerobik glikoliz yoluyla laktik asit üretim miktarının, normal koşullar altında birincil enerji kaynağı olan OxPhos'u geride bıraktığı görülmüştür (39).

Bir başka hipotez de oksidatif metabolizmanın aşağı regülasyonunun bu hücrelerin apoptozdan kaçmasına yardımcı olabileceğidir. Oksijen glikolizi ile tümör invazivliği arasında bir korelasyon olduğu da öne sürülmüştür. Bununla ilgili olarak, bazı kanser hücrelerinin iyi tanımlanmış bir özelliği, solunum ve OxPhos'un glikozla indüklenen baskılanmasıdır. Bu kısa süreli ve tersine çevrilebilir bir olaydır ve "Crabtree etkisi" olarak adlandırılır. Bu tersine çevrilebilir değişim, kanser hücrelerinin metabolizmalarını oldukça heterojen mikroortamlara adapte etmelerine izin vereceğinden, in vivo bir avantajı temsil edebileceği düşünülmüştür (40).

modifikasyonlarından oluşan karmaşık bir ağı içeren bu süreçlerde temel role sahiptir. Tümör hücrelerindeki enerji metabolizmasının tüm basamakları oksijen ve substrat mevcudiyetine göre transkripsiyonel faktörler, transkripsiyonel koaktivatörler, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve protein kinazlar dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyonel düzenleyiciler tarafından düzenlenir ve koordine edilir (41).

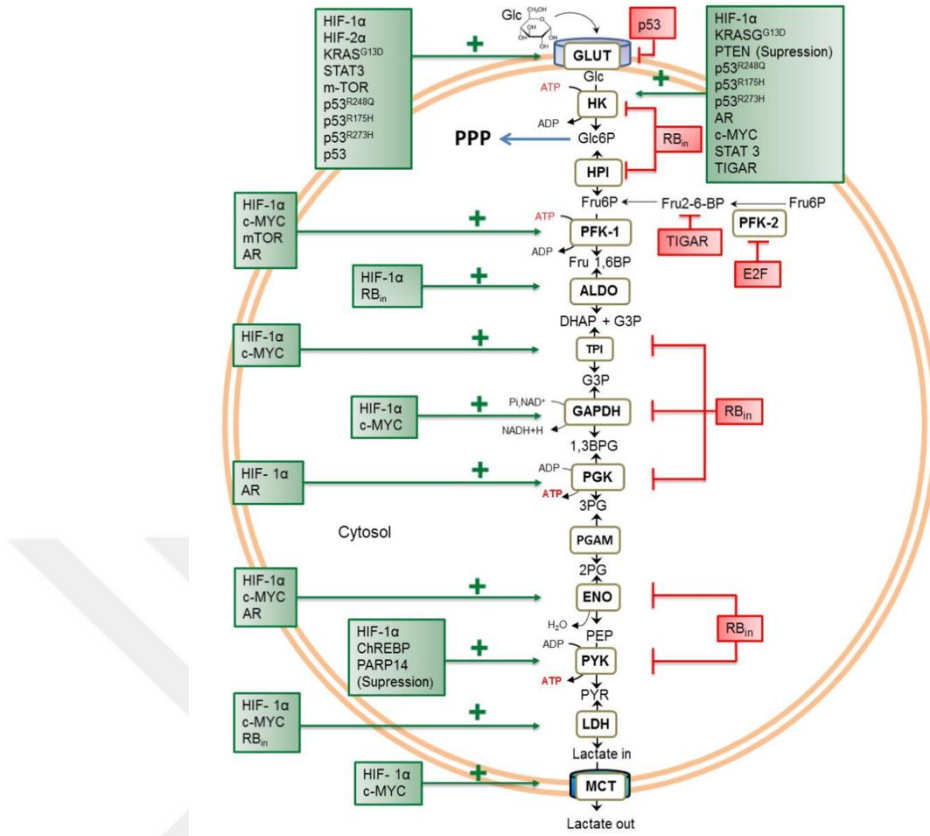
Kanser hücrelerinin glikolitik fenotipinin, insan kanserlerinde yaygın olarak hiperaktif olan bir serin/treonin kinaz çeşidi olan protein kinaz B (Akt) aktivasyonu ile indüklendiği bildirilmiştir. Akt'nin aktivasyonu, sitozolik ve mitokondriyal düzenleyici proteinleri ve enzim sistemlerini modüle ederek hücresel enerji metabolizmasında bir kaymaya yol açar ve kanser hücrelerini hayatta kalmaları için glikoz mevcudiyetine bağımlı hale getirir. Akt, anabolik metabolizmayı teşvik eden, hücre sağkalımını destekleyen ve çeşitli mekanizmalarla apoptozu baskılayan PI3K'nın aşağı yönlü bir efektörüdür. Ayrıca Akt, mitokondriyal dış membran ile heksokinaz ilişkisini teşvik eder ve böylece apoptozu önler. Rapamisinin memeli hedefinin (mTOR) mitokondri ile ilişkili olduğu, mitokondriyal işlevi etkileyen stres sinyallerini algıladığı ve ATP sensörü olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla Akt'nin aşağı yönlü bir efektörüdür. Öte yandan aktive p53, mTOR aktivitesini inhibe eder ve böylece hücre döngüsü ve hayatta kalma üzerinde tümör baskılayıcı bir etki taşır (Şekil 7) (42).

Hipoksi, iskemi ve glukoz yoksunluğu gibi stres koşulları altında, hücre içi adenosin monofosfattaki (AMP) bir artış, hücre içindeki enerji dengesini korumak için AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive eder. AMPK'nın aktivasyonu, nükleer transkripsiyon faktörü 1 ve 2, mitokondriyal DNA transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör- γ ko-aktivatör-1 α (PGC-1 α) dahil olmak üzere mitokondriyal biyogenezde yer alan transkripsiyon faktörlerinin ve kofaktörlerin uyarılmasına yol açar. Dolayısıyla hem enerji tüketen anabolik yolları baskılayabilir hem de ATP üreten katabolik yolları uyarabilir ve malign olmayan hücrelerin yanı sıra kanser hücrelerinde de hücre çoğalmasını engelleyebilir. AMPK, p53'e bağlı yollar aracılığıyla mTOR aktivitesi üzerinde olumsuz bir etki yaratır ve hücre döngüsünün durmasına aracılık eder (Şekil 7) (42).

Ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörlerinden peroksizom proliferatör-aktive reseptörler ailesi (PPAR), dokuya bağlı ekspresyona sahip temel lipid ve beslenme sensörleri olan PPAR- α , - δ ve - γ alt tiplerini içerir. Bu alt tipler, metabolizma, proliferasyon ve farklılaşma dahil olmak üzere çoklu hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Bazı yağ asitleri ve türevleri PPAR'lar için güçlü agonistlerdir ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive ederler. PPAR- γ 'nın birçok aktivitesi vardır ve glikozun yanı sıra lipid homeostazı ve hücre farklılaşmasında rol oynar. Kofaktörü PGC-1 α aracılığıyla ise mitokondriyal biyogenez ve AMPK ile etkileşime girer (Şekil 7) (42).

Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 α (HIF-1 α), strese duyarlı transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir ve aktivasyonu, hücresel çoğalma, oksijen ve besin iletiminin yanı sıra anaerobik enerji metabolizmasına dahil olan hedef genlerin indüklenmesiyle sonuçlanır. HIF-1 α bir transkripsiyon faktörü olarak hareket eder ve mitokondriye lokalize olan ve geçirgenlik geçişi, sitokrom c salınımı ve kaspaz 9 aktivasyonu dahil olmak üzere tipik mitokondriyal apoptotik kaskadlar yoluyla apoptozu indükler. HIF-1 α , mitokondriyal TCA döngüsünü baskılayarak mitokondriyal oksijen tüketimini azaltabilir ve hücre içi oksijen gerilimini artırabilir. Hipoksik tümörlerde yüksek oranda ve normal dokuda önemli ölçüde daha düşük seviyelerde ifade edilir. Mitokondriyal ROS ve p38 MAPK aktivasyonu HIF-1 α stabilizasyonu için gerekli görünmektedir (Şekil 7) (42).

p53 OxPhos'taki bazı proteinleri kodlayan genlerin ifadesini düzenleyerek ATP üretiminin bir belirleyicisidir. Buna göre, p53 kaybı aerobik solunumdan glikolitik ATP üretimine doğru bir metabolik kaymaya neden olur (42).



Şekil 7. Kanser hücrelerinde glikolitik metabolizmayı modüle eden transkripsiyon düzenleyicileri gösterilmiştir. (38) no'lu kaynaktan (Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Robledo-Cadena DX) aynen alınmıştır.

Sitozol ve mitokondrideki enerji metabolizması arasında düzenleyici bir ara bağlantı vardır ve kompartmanlardan birindeki değişikliklerin etkisi diğerine yansiyacaktır. Bilindiği gibi ROS'lar, glutatyon ve E vitamini gibi ajanların yanı sıra sitozolde yerleşmiş süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerden oluşan antioksidan savunma sistemi tarafından sürekli olarak uzaklaştırılır. Mitokondri, sitozolik havuzdan bağımsız olarak korunan kendi glutatyon havuzuna sahiptir. Redoks dengesinin homeostazı, oksidatif stresi ve makromolekül hasarı ve mutasyonların birikmesini önlemek için önemlidir. Kanser hücreleri, normal hücreler durgunken hücresel streslere rağmen hücre döngüsüne devam etmelerini sağlayan kontrol noktası tükenmeleri ve sapmalarına (örn. p53'te) sahiptir. Bu nedenle DNA hasarı birikebilir ve bu da kanser hücrelerinde gözlenen yüksek mutasyon oranına katkıda bulunur. Mitokondriyal DNA'nın ROS üretim bölgesine yakınlığı, onu

oksidatif hasara yatkın hale getirir ve bu da en azından kısmen insan kanserlerinde somatik mutasyonların neden gözlendiğini açıklayabilir. Mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar, mitokondriyal genomun kopya sayısının yanı sıra solunum zincirinin temel bileşenlerinin gen ifadesini de etkiler (42).

Dolayısıyla mitokondriyal fonksiyondaki kusurlar glikoliz artışının bir sonucu olabileceği gibi tetikleyicisi de olabilir. Bu değerlendirmelere dayanarak, malign transformasyonun çeşitli yollarının, yaygın hücre çoğalmasını ve tümör büyümesini destekleyen benzer veya aynı metabolik fenotiplerin edinilmesiyle sonuçlanması mümkün görünmektedir. Mitokondriyal değişimin tümör oluşumuna neden olup olmadığına veya tümör oluşumunun bir sonucu olup olmadığına bakılmaksızın, uyarılmış glikolizin eşlik ettiği baskılanmış mitokondriyal solunum, teorik olarak çeşitli yollarla tümör ilerlemesini kolaylaştırabilir. İlk olarak, hücrelerin oksijen gereksinimleri azalacak ve bu nedenle solid tümörlerde yaygın olarak oluşan hipoksiyi tolere edebileceklerdir. İkinci olarak, glikolize geçiş mitokondriyal solunumun yan ürünleri olan zararlı ROS oluşumunu azaltacaktır. Üçüncüsü, glikolitik fenotip aşırı laktat salgılanmasını ve tümör mikroçevresinin asidifikasyonunu içerir, ki bu da tümör invazyonunu kolaylaştıracaktır (42).

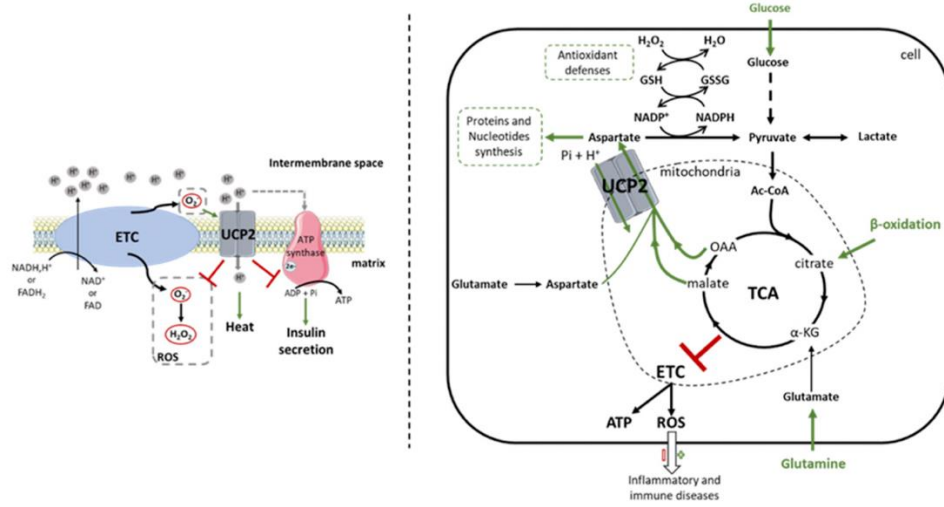
Bu nedenle enerji metabolizmasının hem hipoksik hem de oksidatif tümörler için alternatif bir terapötik hedef olabileceği öne sürülmektedir. Mitokondriyal iç zarda bulunan ayrışma proteinleri (*UCP*'ler) ve etkisini *UCPI* aktivasyonu ile gerçekleştiren *FNDC5* genleri enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır.

2.6. ENERJİ METABOLİZMASI İLE İLGİLİ GEN AİLESİ

2.6.1. Uncoupling Protein 1 (UCP1) ve Uncoupling Protein 2 (UCP2)

Mitokondri, oksijenin bir elektron indirgenmesi sonucu süperoksit üretiminin ana kaynağıdır. Bu reaksiyon, mitokondriyal membran elektrokimyasal potansiyeli ($\Delta\psi_m$) seviyeleri ile ilişkilidir. Önemli miktarda proton ATP sentaz yolunu atlayarak mitokondriyal matrikse geri sızar ve proton gradyanını azaltır. Bu da $\Delta\psi_m$ seviyelerinde azalmaya neden olur. Süperoksit üretimi $\Delta\psi_m$ 'deki değişikliklere karşı çok hassas olduğundan, mitokondriyal ROS seviyeleri proton yeniden giriş hızı ile etkili bir şekilde kontrol edilebilir. Proton-motor gücünün ısı enerjisi olarak dağılımına mitokondriyal ayrılma adı verilir. Bu olaya IMM'de bulunan ayrılma proteinleri aracılık eder ve uyumsuz içe/dışa proton akışlarını çözmeyi amaçlayan antioksidan savunmanın ilk hattını temsil eder (3).

Ayrılma proteinleri IMM boyunca proton gradyanını ayırmak için pasif proton taşıyıcısı olarak hareket eder; bunun temel işlevi, ATP sentezini ATP sentaz yoluyla yürütmektir. Normal koşullar altında, protonlar iç zar boşluğunda birikir ve ATP sentaz, bunların matriks içine kolayca akmasını kolaylaştırarak ATP üretilmesine aracılık eder. Ayrılma proteinleri yukarı doğru düzenlendiğinde ise bunun tersi meydana gelir; anyonların ve protonların matriksten sızmasına izin vererek, proton-motor kuvvetini ayırma yoluyla düşürür (Şekil 8) (43).



Şekil 8. *UCP2*'nin etki mekanizması gösterilmiştir. (51) no'lu kaynaktan (Luby A, Alves-Guerra MC) aynen alınmıştır.

Ayrışma proteinleri gen ailesi (*UCP*), mitokondriyal anyon taşıyıcı ailesi SLC25'e aittir. Bugüne kadar memelilerde beş *UCP* (*UCP1–UCP5*) tanımlanmıştır. *UCP* gen ailesi sıçanlarda 1. kromozomda, farelerde 7. kromozomda ve insanlarda 11. kromozomda bulunur. Locus 11q13.4'te homolog mitokondriyal *UCP* alanı mevcuttur (44).

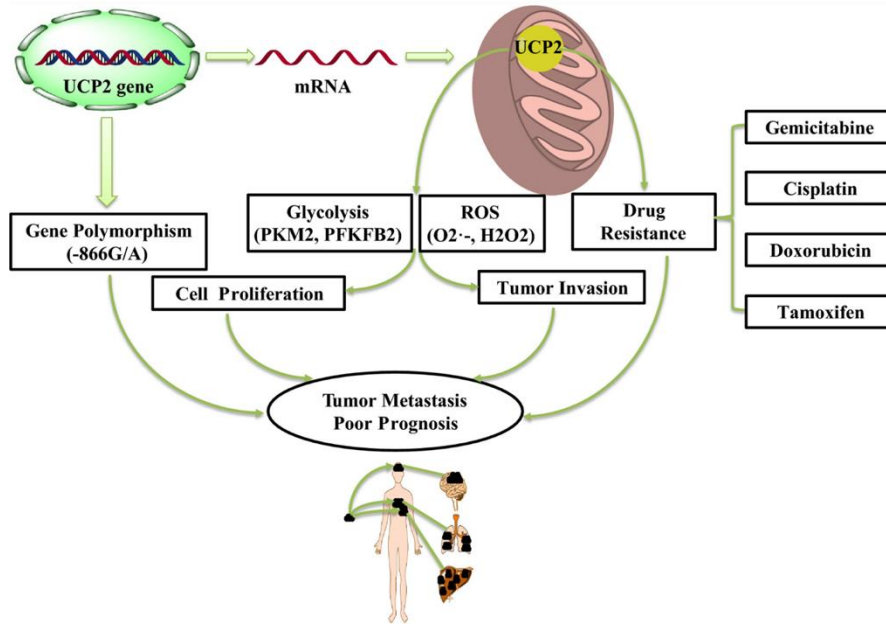
UCP1 bilinen en uzun *UCP*'dir, ilk olarak 1986'da KYD'de tanımlanmış ve keşfedilmiştir. Ekspresyonu yüksek oranda bulunduğu KYD ile sınırlıdır ve adaptif termojenezi açıklar (45). *UCP1*'in bir homologu olan *UCP2*, 1997'de tanımlanmıştır. *UCP1*'in aksine *UCP2*, vücuttaki birçok organ ve dokuda eksprese edilir. Ancak *UCP2*, *UCP1*'den çok daha az miktarda bulunur ve termojenezde belirgin bir rolü yoktur (46).

İnsan yağ dokusu BYD ve KYD olarak ikiye ayrılabilir; BYD enerji depolamak için, KYD ise ısı üretmek için kullanılır. Lipid esmerleşmesi, yani adaptif termojenez BYD'nin KYD özelliklerini kazandığı, ATP sentezi yerine termojenez yoluyla lipid tüketimini teşvik edebilen bir süreçtir. Adaptif termojenez memeli hücrelerinde *UCP1* aracılığıyla, soğuğa maruz kalındığında mitokondriyal solunumu ayırarak ATP anabolizmasından ziyade ısı formunda enerji açığa çıkararak sağlanır. Bu sürecin

obezite ve diyabetteki rolü büyüktür (47). Bununla birlikte *UCP1* sarkoplazmada, voltaj kapılı sodyum kanal kompleksinin yukarı regülasyonu ve endopeptidaz kompleksleri ile proteazom ilişkili komplekslerin aşağı regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. *UCP1*'in taurin ve hipotaurin metabolizması, araşidonik asit metabolizması, gliserofosfolipid metabolizması ve tirozin metabolizmasının yukarı regülasyonu ve oksidatif fosforilasyonun aşağı regülasyonu dahil olmak üzere çoklu tümör metabolik yolları ile ilişkisi mevcut olup, DNA replikasyonunun aşağı regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (48).

Ayrıca son zamanlarda *UCP1* protein seviyelerinin yukarı regülasyonunun tümör büyümesini engellemek için otofaji ve lipid esmerleşmesi yoluyla enerji tükenmesine neden olduğu, çeşitli bağışıklık hücresi belirteçleriyle korelasyon gösterdiği ve Snail aracılığıyla fruktoz bifosfataz1'in baskılanmasıyla tümör hücresinin zayıflamasını sağlayabildiği görülmüştür. Ayrıca tümör büyümesi, invazyonu, epitelyal mezenkimal transizyon (EMT), metastaz ve DNA onarımı gibi tümörigenez basamaklarının büyük miktarda ATP enerjisi gerektirmesi nedeniyle bu basamaklarda da termojenez aracılığıyla inhibisyon olduğu gösterilmiştir (Şekil 9) (47,49).

UCP2 ise $\Delta\psi_m$ 'nin indüklenebilir proton iletkenliği ile ROS kontrolü sağlar. Mitokondriyal redoks homeostazını sürdürmek için, TCA döngüsü yoluyla metabolit akışı, elektron transport zinciri yoluyla nikotinamid adenin dinükleotid hidrit yeniden oksidasyon oranları ile dengelenmelidir. Ayrıca, proton-motor kuvvetini ayırma yoluyla düşürmenin hücresel enerji metabolizması üzerinde OxPhos'u bozmak gibi ek etkileri de vardır. Ancak $\Delta\psi_m$ 'deki ayrılma aracılı değişikliklere ROS üretimi, ATP sentezinden çok daha duyarlıdır. $\Delta\psi_m$ 'nin kısmi parçalanmasının, *UCP2*'nin kanser hücrelerindeki antioksidan ve anti-apoptotik etkilerinin arkasındaki temel mekanizma olduğu düşüncesine uygun olarak, bu etkilerin çoğu kimyasal ayırıcıların kullanımıyla yeniden üretilir (Şekil 9) (50).



Şekil 9. *UCP2*'nin tümör hücrelerindeki etkisi gösterilmiştir. (48) no'lu kaynaktan (Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y) aynen alınmıştır.

Paradoksal olarak, mitokondri, elektron transport zincirinin proton pompalama aktivitesi bozulmuş solunum nedeniyle yetersiz kalırsa veya kimyasal olarak indüklenen ayrılmaya yanıt olarak $\Delta\psi_m$ ile ilişkili kritik homeostatik işlevleri sürdürmek için önemli miktarda glikolitik ATP tüketebilir. *UCP2* ifadesinin kanser hücrelerinin ATP sentazın ters işlevini devreye sokarak mitokondriyi bir glikolitik ATP havuzuna dönüştürmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Yani *UCP2* aşırı eksprese eden kanser hücreleri giderek artan bir şekilde Warburg etkisi gösterir. Bu durum, farklı deneysel sistemlerde gözlemlenen daha yüksek $\Delta\psi_m$ ve kanser hücreleri üzerindeki etkiler hakkındaki tartışmaların temelini oluşturabilir (51).

UCP2'nin inhibisyonunun kanser hücrelerinde metabolik adaptasyonu ve antioksidan savunma mekanizmalarını engelleyebileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca *UCP2*'nin inhibisyonu yoluyla indüklenebilir proton iletkenliğinin sınırlandırılmasıyla indüklenen ROS toksisitesinin, kemorezistansı tedavi etmek için potansiyel yeni bir yaklaşım belirleyerek geleneksel kanser ilaçlarına duyarlılığı artırabileceğini göstermektedir (50).

p53'ün *UCP2*'nin işlevsel bir hedefi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. *UCP2* tarafından mitokondriyal ROS üretiminin modülasyonu bu etkileşimi yönlendirebilir çünkü p53'ün stabilizasyonu ve aktivasyonu hücre içi ROS'a duyarlıdır. Oksidatif stres seviyesine bağlı olarak p53, hücre büyümesinin durmasına ve hasar onarımına izin vermek veya hücre ölüm yollarını başlatmak için antioksidan veya pro-oksidan mekanizmaları aktive edebilir. Aşırı ROS birikimi p53 için pozitif bir geri besleme döngüsü yaratabilir ve tümör baskılayıcı mekanizmaları onarımdan ölüme kaydırabilirse de, *UCP2*'nin ROS dengesini modüle ederek p53 yanıtlarının spektrumunu değiştirmesi ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olması muhtemeldir. *UCP2*'nin seçici olarak engellenmesi, kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlamanın birçok faydasını iptal edebilir (52). Ayrıca *UCP2* aşırı ekspresyonu, HIF ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile birlikte AMPK sinyalinin aktivasyonu ile ilişkilidir (51).

Etkilediği yollar nedeniyle *UCP2*'nin kanserin evresine ve türüne bağlı olarak *UCP2*'nin ikili bir düzenleme mekanizması vardır. Günümüzdeki hipotez, *UCP2*'nin yukarı ifadesi ROS birikimine izin vermek için tümör başlangıç fazlarında baskılanacağı, bunun aksine proteinin zaten stres koşulları altında olan tümör mikroçevresindeki hücrelerin proliferatif kapasitelerini korumak için geç fazda aşırı eksprese edileceği yönündedir. Bu hipotez aynı zamanda ROS'un ikili etkisine dayanmaktadır. Gerçekten de, ROS seviyeleri yükseldiğinde ancak kontrolsüz olmadığında, onkogenlerde mutasyonların kazanılması ve antioksidan mekanizmaların kurulmasının bozulmasıyla ilişkili tümör yanlısı metabolik sinyallerin aktivasyonu yoluyla tümörün ilerlemesini desteklerler. Dahası, oksidatif hasarda önemli bir artış, tümör gelişimini sınırlamak için kaspaz aktivitesine ve fagositler tarafından hücre eliminasyonuna yeniden dayanan programlanmış hücre ölümünü tetikleyecektir, ancak tümör hücreleri, ROS kaynaklı apoptoza karşı koymak için tümörigenez için gerekli antioksidan aktiviteleri kurar (53).

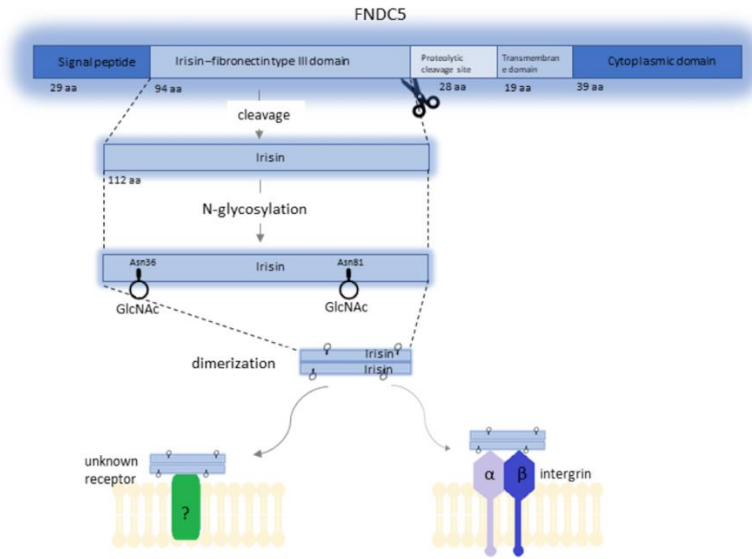
Değişen hücresel metabolizma, kanser hücrelerinde kritik adaptif güce sahiptir. Biyoenerjetik ve biyosentezdeki değişiklikler, onkojenik sinyal yollarıyla takviye döngülerini sürdürerek, seçilmiş kanser hücresi klonlarının yok edilmesini giderek daha zor hale getirir. Aralıksız büyüme ve çoğalmanın sağlam stratejisi, kanserde

enerji metabolizmasının temel özelliklerini tanımlarken, başarılı defeksiyonu destekleyen heterojenlik ve fazlalığa izin verir. *UCP*'ler redoks dengesi, ATP sentezi, oksidatif stres, hücre içi oksijen dağılımı, apoptoz ve mitokondriyal protein kaçakçılığının potansiyel bir modülatörü olarak merkezi bir konumda görünmektedir (52).

2.6.2. FNDC5 (İrisin)

Fibronektin tip III alanı içeren (FNDC) proteinler, önemli bir hücre dışı matriks proteini türü ve iyi bilinen bir tümör oluşumu düzenleyicisi olan fibronektinin en az bir korunmuş fibronektin tip III alanının varlığıyla ayırt edilir. FNDC protein ailesi, insanlarda FNDC1, FNDC3A, FNDC3B, FNDC4, FNDC5, FNDC6, FNDC7, FNDC8, FNDC9, FNDC10 ve FNDC11 olmak üzere 11 protein içerir (54).

Tip-1 membran proteini FNDC5, 212 amino asit içerir ve bir sinyal peptidi, bir fibronektin III alanı ve bir C-terminal alanından oluşur. Transmembran alanının uzunluğu 21 amino asittir ve sitoplazmik alanın uzunluğu 48 amino asittir (55). PPAR- γ nükleer reseptörünün transkripsiyonel bir ortak aktivatörü olan PGC-1 α , FNDC5 ekspresyonunu uyarır, FNDC5 N-terminal alanı sinyal peptidi proteolitik olarak bölünerek irisini oluşturur ve irisin kana karışır. İrisin, FNDC5'in metabolik etkilerine aracılık eden salgı peptididir (Şekil 10) (56).



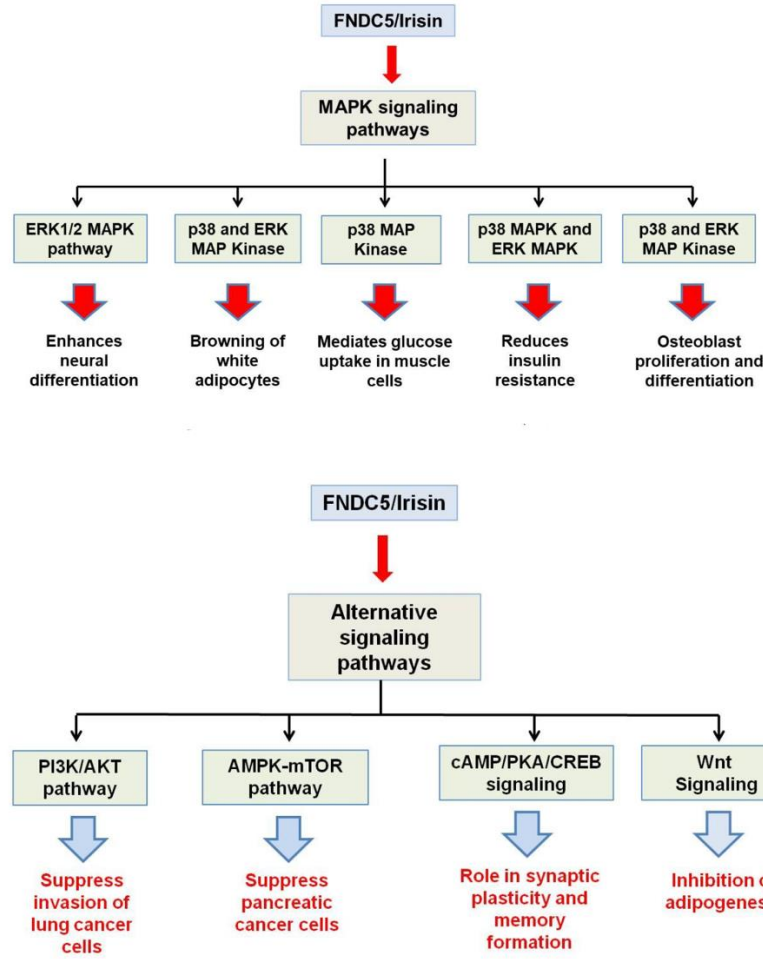
Şekil 10. *FNDC5* ve irisinin yapısı gösterilmiştir. (60) no'lu kaynaktan (Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dziągiel P, Nowińska K) aynen alınmıştır.

İrisin, Boström ve ark. Tarafından ilk kez 2012 yılında yeni tanımlanan ve dünya çapında geniş çapta incelenen bir adipokin/miyokindir (57). Daha sonra iskelet kaslarında, kas açısından zengin dokularda ve yağ dokusunda olmak üzere, neredeyse tüm doku ve organlarda eksprese edildiği kanıtlanmıştır (58).

Miyokinler, kasların kasılmasına yanıt olarak miyositler tarafından üretilir. Miyokinler kas metabolizması için otokrin düzenlemelerde rol alırken, yağ dokusu, beyin ve karaciğer gibi diğer doku ve organlarda reseptörleri aracılığıyla parakrin veya endokrin düzenlemesinden sorumludurlar. Miyokin reseptörleri kas, kalp, karaciğer, yağ, pankreas, kemik, bağışıklık ve beyin hücrelerinde bulunur. Reseptörün konumu miyokinlerin birden fazla fonksiyona sahip olduğunu gösterir (59). İrisinin spesifik bir reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da, etkisini kemik ve yağ dokularında $\alpha V/\beta 5$ integrinleri aracılığıyla gösterdiği öne sürülmüştür (60).

FNDC5/irisin'in biyolojik işlevlerini ortaya çıkardığı çeşitli hücre içi sinyal yolları vardır. *FNDC5*'in ana etkisi, lipid esmerleşmesini teşvik etmektir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar lipid esmerleşmesinin *FNDC5* tarafından, fosforile p38 ve fosforile ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) seviyelerini artırdığını ve

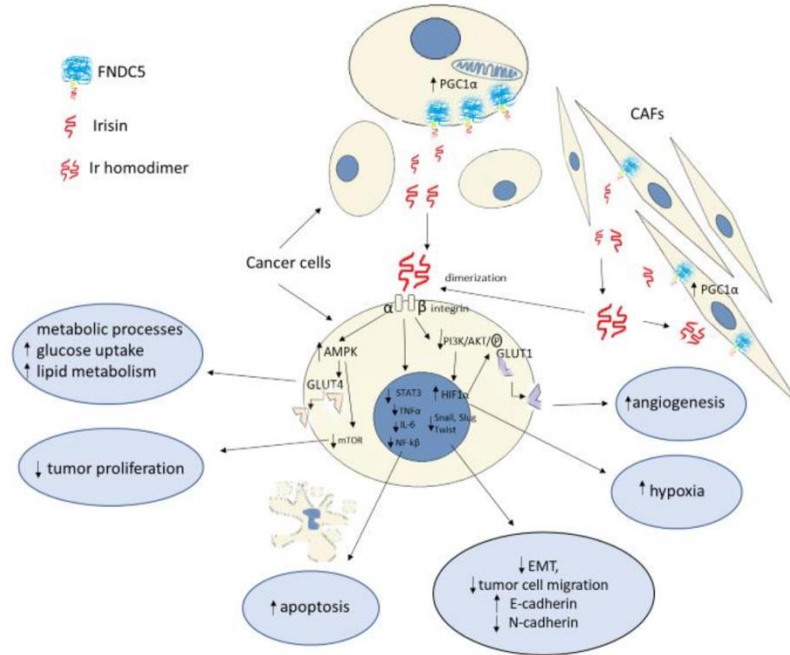
bunun da preadipositlerde *UCPI* ve diğer termojenik genlerin ekspresyon seviyesinin yukarı regülasyonu ile sağladığını göstermiştir. Ayrıca bazı çalışmalar, *FNDC5*'in bağırsak epitel hücrelerini apoptoza ve oksidatif strese karşı korumak için AMPK-*UCP2* yolunu aktive edebildiğini bulmuştur. *FNDC5*, p38 MAPK ve ERK sinyalizasyonu yoluyla sadece lipid esmerleşmesinden sorumlu değildir, aynı zamanda iskemi kaynaklı nöronal hasarı azalttığı, osteoblast farklılaşma belirteçlerinin ekspresyon seviyelerini yükselterek osteoblastların çoğalmasını desteklediği, kaslar tarafından glikoz alımını sağladığı ve insülin direncinde bir azalma oluşturduğu bilinmektedir. Wnt ekspresyonunun aktivasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin baskılanması ile adipogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir. *FNDC5*'in nöroprotektif etkisini ayrıca, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) sinyali yoluyla hippokampal hücrelerin proliferasyonunu artırdığı, notch sinyal yolunun aktivasyonu ile nöronal apoptoza ve iskemi sonrası enflamasyonu hafiflettiği, nöronal plastisiteyi düzenlediği ve hafıza bozukluğunu önlediği, kan-beyin bariyerini iskemik inmeden koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca karaciğer glikojen sentezini teşvik ettiği ve glikoz homeostazını korumak için karaciğer glukoneogenezini inhibe ettiği bulunmuştur (Şekil 11) (4).



Şekil 11. *FND5*/irisinin farklı sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirdikleri fizyolojik faaliyetler gösterilmiştir. (59) no'lu kaynaktan (Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA) aynen alınmıştır.

FND5'in tümör hücreleri üzerindeki etkileri de benzer yollar aracılığı ile olmaktadır. PI3K/Akt yolu ve E-cadherin üzerinden Snail ekspresyonunu inhibe ederek, tümör hücrelerinin invazyonunu, migrasyonunu ve proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. İrisinin kanserin hücre ölümüne direnme özelliğini kaspaz 3 aktivitesini ve dolayısıyla apoptozu teşvik ederek tersine çevirebileceğini göstermektedir. *FND5* mesajcı ribonükleik asit (mRNA) aşırı ekspresyonunun lipogenez araçlarının, tümör oluşumunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin ve TNF ve IL-6 dahil proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunda artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. *N-cadherin* ve vimentin ekspresyonunu inhibe etmiş ve E-cadherin ekspresyonunu artırmıştır. IL-6, E-cadherin ekspresyonunu inhibe eder. İrisinin E-cadherin ekspresyonunu artırarak IL-6'nın etkisini tersine çevirdiğini

göstermiştir. Bununla birlikte, IL-6 tarafından ekspresyonu uyarılan E-cadherin, vimentin ve matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonları üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. IL-6 tarafından aktive edilen ve EMT için önemli olan STAT3 sinyal yolu ve transkripsiyon faktörü Snail üzerinde irisinin inhibe edici bir etkisi olduğunu da göstermişlerdir. İrisinin hücre enerji homeostazının sürdürülmesinde rol oynayan ve EMT'nin başlatılması için de gerekli olan AMPK'yı aktive ederek mTOR sinyal yolunu inhibe ederek kanser hücrelerinin migrasyonunu ve metastatik yeteneğini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca irisin, AMPK/mTOR yolağı aracılığıyla G1 veya G2'de hücre döngüsünün durmasını indükleyerek tümör büyümesini de inhibe etmiştir. İrisinin aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa-ışık zinciri arttırıcı (NF-κB) aktivitesini inhibe ederek malign hücrelerin apoptozunu indüklediğini göstermişlerdir. Bu, irisinin proinflatuar sitokinlere karşı potansiyel bir anti-inflatuar etkisine işaret edebilir (Şekil 12) (61). Tümörlerin patolojisinin anlaşılmasında, enerji metabolizmasının oynadığı rol giderek önem kazanmaktadır.



Şekil 12. İrisinin farklı sinyal yollarında ve kanser ilerlemesinde rol oynayan moleküler süreçlerdeki potansiyel rolleri gösterilmiştir. (60) no'lu kaynaktan (Pinkowska A, Podhorska-Okołów M, Dzięciel P, Nowińska K) aynen alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Genlerin Mesanenin Papiller Ürotelyal Karsinomlarındaki Yeri’ adlı tezim Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 13.12. 2023 tarihinde E1-23-4429 karar numarası ile alınan etik kurul onayı ile gerçekleştirildi.

3.1. VAKA SEÇİMİ

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü’nde 2020-2023 yılları arasında mesane TUR materyallerinde papiller ürotelyal karsinom tanısı almış vakalar retrospektif olarak tarandı. Tıbbi Patoloji Bölümü arşivinde materyali bulunan, klinikopatolojik verilerine ve parafin bloklarına ulaşılabilen olgular arasından en fazla oranda canlı tümör hücresi içeren ve bulunduğu gruba en homojen şekilde temsil edebilecek 84 olgu çalışmaya alındı. Senkron ve metasen kron tümörü bulunan, öncesinde tedavi olan, çalışma ile tükenecek boyutta dokular, ürotelyal karsinom harici tümörleri olan, klasik papiller morfoloji haricindeki ürotelyal karsinom subtipleri olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Seçilen spesmenler, mümkün olduğu kadar yeterliliği olan, net değerlendirilebilen, en az artefakta sahip olgular olarak belirlendi.

Seçilen hastaların demografik verileri not edildikten sonra materyaller histopatolojik olarak yeniden incelendi. Vakalar LVI, nekroz, diferansiyasyon, CIS, derin kas invazyonu, tümör boyutu açısından histopatolojik olarak; nüks, uzak organ metastazı ve sağkalım bilgileri de klinikopatolojik olarak değerlendirildi. Üç ay aralıklarla yapılan TUR işleminde tekrarlayan tanısı olan hastalar nüks olarak kabul edildi (European Association of Urology Guidelines). Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli olarak 30 adet, invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli olarak 30 adet vaka seçildi. Kontrol grubu olarak da normal sınırlarda ürotelyal epitele sahip 24 adet vaka belirlendi.

Dolayısıyla vakalar şu şekilde gruplanmış oldu:

1. Tümör içermeyen dokulardan oluşan kontrol grubu
2. Düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinomdan oluşan grup
3. Yüksek dereceli invaziv papiller ürotelyal karsinomdan oluşan grup

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Cihaz ve Aletler

1. Leica RM2245 Rotary Microtome (Leica Biosystem, Almanya)
2. Soğutmalı Santrifüj Microfuge 20R (Beckman Coulter, ABD)
3. NanoDrop 2000c (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD)
4. T100 Thermal Cycler PCR (Bio-Rad, Kaliforniya, ABD)
5. StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD)
6. Vorteks (SciLogex, ABD)
7. Mini Santrifüj (Isolab, Almanya)
8. Isıtmalı  nk bat r
9. Mikropipet (Gilson, Fransa)
10. Soğuk Blok (Qiagen, Almanya)
11. -20  C Dondurucu (Uğur, Türkiye)
12. -80  C Dondurucu (Sanyo, Japonya)



Şekil 13. StepOnePlus Real-Time PCR cihazı

3.2.2. Malzeme ve Reaktifler

1. Eppendorf tüp 1,5 mL ve 2 mL (Eppendorf AG, Almanya)
2. 0.1 mL 96 Well Semi Skirt PCR Plate (Wuxi NEST Biotechnology, Çin)
3. Şeffaf Genel Kapama Filmi (Wuxi NEST Biotechnology, Çin)
4. Filtreli mikropipet ucu (10-100-1000 µL) (Neptune Scientific, ABD)
5. Etanol (Merck, Darmstadt, Almanya)
6. Nükleaz içermeyen su (Lonza, İsviçre)
7. RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Almanya)
8. Deparafinizasyon Solüsyonu (Qiagen, Almanya)
9. NucleoGene cDNA Sentez Kiti (5x) (NucleoGene, Türkiye)
10. NucleoGene qPCR Sybr Green Master Mix (2x) (NucleoGene, Türkiye)
11. QuantiTect Primer Assays (Qiagen, Almanya)

3.3. YÖNTEM

3.3.1. Formalinde Sabitlenmiş ve Parafine Gömülmüş Doku Kesitlerinden Total RNA İzolasyonu

Total RNA izolasyonu, RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzolasyon yapılırken aşağıdaki prosedür takip edilmiştir. Tüm aşamalar oda ısısında (15–25°C) gerçekleştirilmiştir.

Tamponların Hazırlanması

1. DNaz I stok solüsyonun hazırlanması: Liyofilize enzim septuma yapışmış olabilir. DNaz kaybını önlemek için vial açılmamıştır. Dnaz, iğne ve şırınga kullanılarak çözünmüştür. Steril bir iğne ve şırınga kullanılarak vial içine 550 µl nükleaz içermeyen su enjekte edip ters çevrilerek karıştırılmıştır.
2. RPE tamponun hazırlanması: Buffer RPE konsantresi içeren şişeye 4 kat hacminde (44 mL) Etanol (96–100%) eklenip karıştırılmıştır.

RNA İzolasyonu

1. Bir bistüri kullanılarak, numune bloğundan fazla parafin kesilmiştir.
2. 5–20 µm kalınlığında mikrotom kullanılarak kesitler alınmıştır. İlk 2-3 kesit atılmıştır. Örnekler arasındaki çapraz kontaminasyonu engellemek için, her örneğe farklı mikrotom bıçağı kullanılmıştır. Mikrotomun baskı plakası %70'lik etanol ve sodyum hidroksit (NaOH) ile temizlenmiştir.
3. Kesitler hemen 1.5 mL'lik Eppendorf tüpe yerleştirilmiş ve kapağı kapatılmıştır.
4. Üzerine 160 µl deparafinizasyon solüsyonu (Qiagen, Almanya) eklenip, 10 saniye boyunca kuvvetlice vorteks yapılmıştır.
5. Tüpte kalan örneğin tüpün dibine inmesi için oda ısısında kısaca santrifüj edilmiştir.
6. Örnekler 56°C'de 3 dk inkübe edilmiş ve ardından oda sıcaklığında (15–25°C) soğumaya bırakılmıştır. Eğer yeterli miktarda deparafinizasyon solüsyonu eklenmemiş veya örneklerde fazla parafin bulunmuşsa, soğuduktan sonra solüsyonun mumlaşması veya katılaşması mümkündür. Bu durumda, ek deparafinizasyon solüsyonu eklenerek 56°C inkübasyonu tekrarlanmıştır.

7. Kısa spin yapıldıktan sonra, 150 µl PKD Tamponu eklenip 15 sn vorteks yaparak karıştırılmıştır.
8. Örnekler 11,000 x g'de (10,000 rpm) 1 dk boyunca 25°C'de santrifüj edilmiştir.
9. Alt, berrak faza 10 µl Proteinaz K eklenmiştir. Pipetle yavaşça yukarı ve aşağı karıştırılarak karıştırılmıştır.
10. Örnekler 56°C'de 15 dk, ardından 80°C'de 15 dk inkübe edilmiştir. Her 3–5 dakikada bir defa kısa vorteks ve spin yapılmıştır.
11. Alt, berrak faz dikkatlice mikropipetle yeni bir 2 mL'lik Eppendorf tüpüne aktarılmıştır.
12. Buz üzerinde 3 dk inkübe edilmiştir. Ardından, 20,000 x g'de (13,500 rpm) 15 dk boyunca 25°C'de santrifüj edilmiştir.
13. Süpernatant dikkatlice mikropipetle yeni bir 2 mL'lik Eppendorf tüpüne aktarılmıştır. Bu aşamada peleti kaldırmamaya özen gösterilmiştir. Pelet, çapraz bağlı DNA dahil çözünmeyen doku kalıntılarını içermektedir.
14. Üzerine 16 µl DNase Booster Tamponu ve 10 µl DNase I stok çözeltisi eklenmiştir. Tüp ters çevrilerek karıştırılmıştır. Tüpün kenarlarında kalan sıvıyı toplamak için kısa bir spin yapılmıştır. DNase I fiziksel denatürasyona karşı özellikle hassastır. Karıştırma yalnızca tüp nazikçe ters çevrilerek yapılmıştır. Vorteks yapılmamıştır.
15. Örnekler oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilmiştir.
16. Lizata 320 µl RBC Tamponu eklenip iyice karıştırılmıştır.
17. Üzerine 720 µl Etanol (100%) eklenip mikropipet ile iyice karıştırılmıştır. Bu aşamada çökelti görünebilir.
18. Oluşan çökelti dahil örneğin 700 µl'si bir 2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirilen RNeasy MinElute spin kolonuna transfer edilmiştir.
19. Kapağı dikkatlice kapatılmıştır ve $\geq 8000 \times g$ ($\geq 10,000$ rpm) 15 sn boyunca 25°C'de santrifüj edilmiştir. Toplama tüpündeki aköz fazı atılmıştır. Toplama tüpü bir sonraki adımda tekrar kullanılmıştır.
20. Örneklerin tümü RNeasy MinElute spin kolondan geçene kadar adım 19 tekrarlanmıştır. Toplama tüpü bir sonraki adımda tekrar kullanılmıştır.

21. RNeasy MinElute spin kolona 500 µl RPE Tamponu eklenmiştir. Kapağı dikkatlice kapatılmış ve $\geq 8000 \times g$ ($\geq 10,000$ rpm) 15 sn boyunca 25°C’de santrifüj edilmiştir. Toplama tüpündeki aköz fazı atılmıştır.
22. RNeasy MinElute spin kolona 500 µl RPE Tamponu eklenmiştir. Kapağı dikkatlice kapatılmış ve spin kolon membranını yıkamak için $\geq 8000 \times g$ ($\geq 10,000$ rpm) 2 dk boyunca 25°C’de santrifüj edilmiştir. Toplama tüpü atılmıştır. Bu aşamada santrifüjden sonra, RNeasy MinElute spin kolonu toplama tüpünden dikkatlice çıkarılmıştır, böylece kolon atıkla temas etmemiştir. Aksi takdirde, etanol taşınması meydana gelebilir.
23. RNeasy MinElute spin kolonu yeni bir 2 mL’lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir. Spin kolonun kapağı açılmış şekilde maksimum hızda 5 dk boyunca 25°C’de santrifüj edilmiştir. Toplama tüpü atılmıştır. Kapaklara zarar vermemek için, spin kolonları santrifüje en az bir boş pozisyon bırakarak yerleştirilmiştir. Kapaklar rotorun dönüş yönünün tersine yönlendirilmiştir. Spin kolon membranını kurutmak önemlidir çünkü kalan etanol ileriye dönük reaksiyonları etkileyebilir. Kapaklar açıkken santrifüj yapmak, RNA elüsyonu sırasında etanol taşınmamasını sağlar.
24. RNeasy MinElute spin kolonu yeni bir 1.5 mL toplama tüpüne yerleştirilmiştir. Spin kolon membranına doğrudan 30 µl nükleaz içermeyen su eklenmiştir.
25. Kapağı dikkatlice kapatılıp RNA’yı çözmek için örnekler maksimum hızda 1 dk boyunca 25°C’de santrifüj edilmiştir. Örnekler daha sonra soğuk bloğa alınmıştır. RNeasy MinElute spin kolonunun ölü hacmi 2 µl’dir; 30 µl nükleaz içermeyen su ile RNA’yı çözmek 28 µl hacmine yol açmıştır.

3.3.2. Nükleik Asit Miktar ve Kalite Ölçümü

RNA saflığı ve konsantrasyonu, NanoDrop 2000c spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) kullanılarak aşağıdaki prosedüre göre ölçülmüştür:

1. Ölçüm ekipmanı, mikropipet ve bench, %75 Etanol ile sterilize edilmiştir.

2. Cihaza bağılı bilgisayarda bulunan NanoDrop 2000c spektrofotometre yazılımını başlatılmıştır.
3. Ana menüden Nükleik Asit seçeneğı seçilmiştir. Bu süreçte, cihazın numune yüklenen kolunun kapalı durumda olduğundan emin olunmuştur. Rutin verifikasyon başlatılmıştır.
4. Ölçülecek numunenin RNA tipi "Type" seçeneğinden belirlenerek, ng/μL konsantrasyon birimi seçilmiştir.
5. Bikromat normalizasyonunda 340 nm dalga boyu kullanılmıştır. Baseline koreksiyonu seçeneğı işaretlenmiştir.
6. "Add to report" kutusu işaretlenmiştir.
7. Cihazı temizledikten sonra, alt kaide üzerine 1,5 μL NFW damlatılmıştır. Kaide kolu kapatıp kör ölçümü (Blank) yapılmıştır.
8. Ölçüm sonucu belirlenen klasöre kaydedilmiştir. Kör ölçümü işleminden sonra kaideleri kuru ve tüy bırakmayan laboratuvar havlusuyla silerek ilk örneğın RNA ölçümü için hazırlanmıştır.
9. Her bir örnek için "Sample ID" belirlenmiştir. Örneğın homojen ve iyi karıştırılmış olduğundan emin olunmuştur. Alt kaide üzerine 1,5 μL numune damlatıp kaide kolu kapatılmıştır. Ardından ölç seçeneğı seçilmiştir. Sonuç çıktıktan sonra, bir sonraki örnek eklenmeden önce hem üst hem de alt kaideler saf su ile temizlenerek önceki numunelerdeki kalıntılar uzaklaştırılmıştır. Yaklaşık 30 dakika ölçüm süresinden sonra bir kör ölçümü yapılmıştır.
10. FFPE örneklerinin RNA konsantrasyonu 10 pg ile 1 μg arasında değişmektedir ve bu aralıkta cDNA sentezi için uygun oldukları gösterilmiştir.
11. Örneklerimizde 260/280 oranı genel olarak 2,0 veya daha yüksek bulunmuştur. 260/230 oranı ise genel olarak 1,8-2,2 aralığında bulunmuştur. Protein kontaminasyonu tespit etmek için 260/280 oranı hesaplanmıştır. Tuzlar, EDTA, iyonik olmayan deterjanlar, proteinler ve fenol kontaminasyonu tespit etmek için 260/230 oranı hesaplanmıştır.

3.3.3. cDNA Sentezi

cDNA sentezi, NucleoGene cDNA Sentez Kiti (5X) (NucleoGene, Türkiye) kullanılarak firmanın önerdiği protokole göre yapılmıştır. Her örnek için yaklaşık 1 µg RNA kullanılmıştır. FFPE dokulardan RNA izole edilen örnekler için reaksiyon karışımı Tablo 1'e göre hazırlanmıştır.

Tablo 1. FFPE Dokulardan RNA İzole Edilen Örnekler İçin Karışım Miktarları

İçindekiler	Miktarı (Her bir örnek için)
NucleoGene cDNA Sentez Kiti (5X)	4 µL
Total RNA	4 µL (1000 ng)
Nükleaz içermeyen su	12 µL
Toplam Hacim	20 µL

Tüm hazırlık işlemleri soğuk blok üzerinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra örnekler, T100 Thermal Cycler PCR (Bio-Rad, Kaliforniya, ABD) cihazına yerleştirilmiştir ve Tablo 2'de belirtilen programa göre cihazda inkübe edilmiştir. Elde edilen cDNA örnekleri, seyreltme işlemi uygulanmadan -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Tablo 2. cDNA Sentezi İçin PCR Programı

Sıcaklık	Süre
25 °C	5 dk
50 °C	30 dk
85 °C	5 dk
4 °C	∞

3.3.4. qPCR ile mRNA Ekspresyonu

qRT-PCR analizi, StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) ve NucleoGene qPCR Sybr Green Master Mix (2x) (NucleoGene, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı, cDNA eklenmeden Tablo 3'e göre hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımı, 0.1 mL'lik 96 Well Semi Skirt PCR Plate (Wuxi NEST Biotechnology, Çin) kuyucuklarına dağıtıldıktan sonra üzerine NFW ile 20 kat seyreltilmiş cDNA eklenmiştir. Hazırlanan örnekler StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) cihazına yerleştirilip Tablo 4'te bulunan programa göre çalışma başlatılmıştır. Amplifikasyon için Tablo 5'te listelenen gen-spesifik QuantiTect Primer Assays (Qiagen, Almanya) kullanılmıştır.

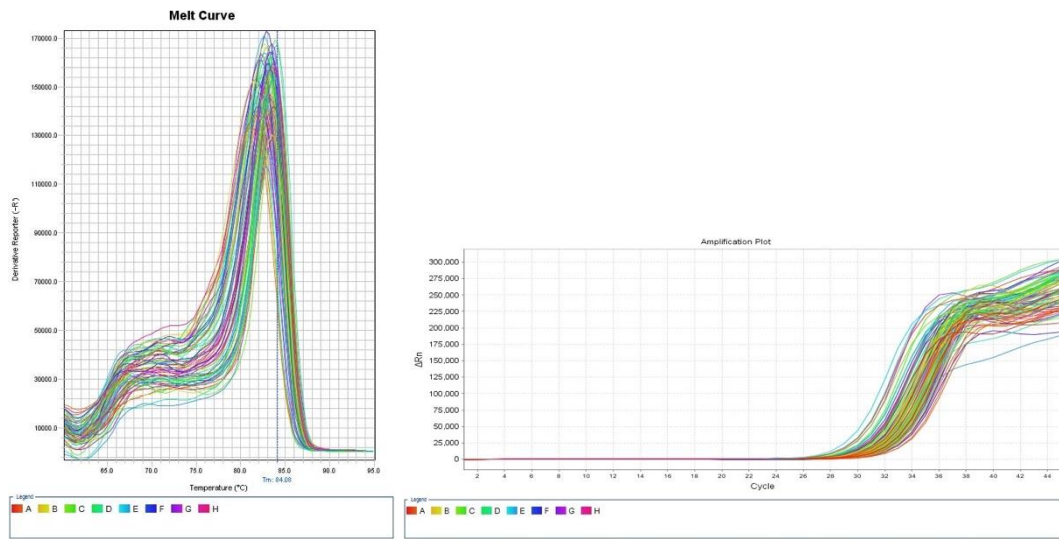
Tablo 3. qRT-PCR Çalışması İçin Gerekli Malzemeler ve Miktarları

İçindekiler	Miktarı (Her bir örnek için)
NucleoGene qPCR Sybr Green Master Mix (2x)	10 µL
QuantiTect Primer Assays	1 µL
Nükleaz içermeyen su	5 µL
Toplam Hacim	16 µL

Öncelikle, her bir kuyucuğa 16 µL reaksiyon karışımı dağıtılmıştır ve sonrasında reaksiyon karışımı üzerine 4 µL (1/20 oranında NFW ile seyreltilmiş) cDNA eklenerek toplamda 20 µL qPCR karışımı hazırlanmıştır. StepOnePlus™ Real-Time PCR System cihazına Tablo 4'teki program kurulmuştur ve çalışma başlatılmıştır. Her bir örnek çift çalışılmıştır. Housekeeping gen (kontrol gen) olarak *ACTB* kullanılmıştır. Real-time PCR çalışması bitince StepOnePlus™ Real-Time PCR System Software kullanılarak hem Quantification (Miktar ölçümü) hem de Melting Curve (Erime eğrisi) analizi yapılmıştır. Uygun eşik değeri tespit edildikten sonra örneklerle ilişkili Cycle Threshold (Ct) değerleri alınmıştır (Şekil 14).

Tablo 4. qRT-PCR İçin Kullanılan Program

Parametreler			Değerler					
Run Tipi	Comparative Ct							
Örnek hacmi	20 µL							
Termal döngü profilleri	Step	Hold	Cycling					Melt
			45 döngü					
			Denaturation	Annealing			Extension	
	ACTB	UCP1		UCP2, FNDC5				
	Süre	15 dk	15 sn	30 sn	30 sn	30 sn	30 sn	90 s (First step) 5 s (next steps)
	Sıcaklık (°C)	95	94	60	56	55	72	Ramp from 65 °C to 95 °C



Şekil 14. Çalışmamızda kullandığımız genlerden elde ettiğimiz erime eğrisi ve amplifikasyon grafiği örnekleri (örnekte gösterilen veriler *UCP1*'e aittir.)

Tablo 5. Primerler ve Çoğaltılan Bölgenin Büyüklüğü

Gen Adı	Ürün Adı	GeneGlobe ID	Amplikon Büyüklüğü (baz çifti)
<i>ACTB</i>	Hs_ACTB_2_SG QuantiTect Primer Assay	QT01680476	104
<i>UCP1</i>	Hs_UCP1_1_SG QuantiTect Primer Assay	QT00040915	92
<i>UCP2</i>	Hs_UCP2_1_SG QuantiTect Primer Assay	QT00014140	117
<i>FNDC5</i>	Hs_FNDC5_1_SG QuantiTect Primer Assay	QT00087612	98

3.3.5. Delta Delta Ct Analizi

Örneklerin qPCR cihazından elde edilmiş Ct (cycle threshold) değerleri Excel formatına taşınmıştır. Normalizasyon için kontrol grubunun Ct değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak elde edilen değer kalibratör olarak seçilmiştir. Delta delta Ct ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) yöntemi kullanılarak veriler analiz edilmiştir.

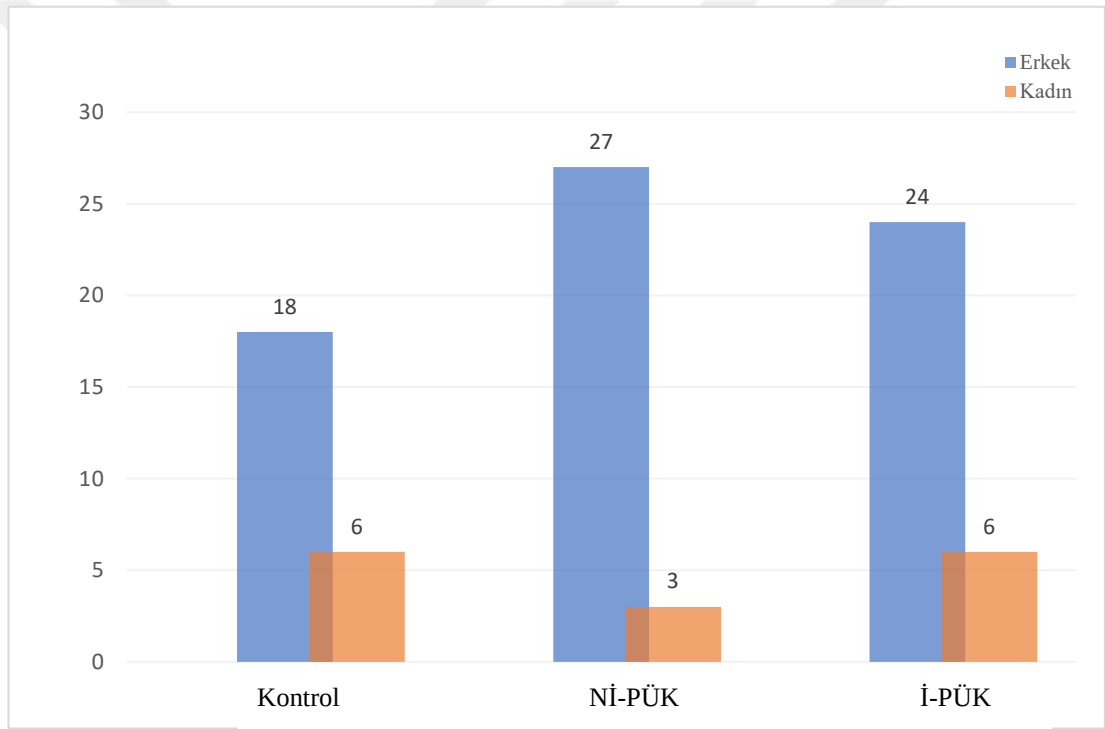
3.3.6. Biyoistatistiksel Analiz

Verilerin dağılımına histogram, qq plot ve Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Uç noktalar (outliers) çalışmadan çıkarıldı. İki grup arası verilerin karşılaştırılmasında parametrik veriler için bağımsız t-testi, nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha çok gruptan oluşan kıyaslamalarda parametrik veriler için ANOVA; nonparametrik veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki bağımsız niteliksel kriteri test etmek için Ki-Kare Testi (Chi-square test) kullanıldı. Özet istatistik olarak birim sayısı (n), ortanca ve min-max değerleri ile ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Sensitivite ve spesifite hesaplanarak cutoff değerlerini belirlemek için ROC eğrisi kullanıldı. Parametreler arası korelasyonların hesaplanmasında Spearman testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi. Total ve progresyonsuz sağkalımı değerlendirmek için Kaplan Meier analizi ve Cox-Regresyon testi kullanıldı. Verilerin analizinde ve grafiklerin yapımında IBM SPSS Statistics 24.0 yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmamıza 84 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 24 tanesi tümör içermeyen kontrol grubunu oluştururken 2022 DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Klasifikasyonuna göre 30 tanesini Nİ-PÜK ve 30 tanesini de İ-PÜK oluşturmaktaydı. Olguların 69'u (%82) erkek ve 15'i (%18) kadın olup, erkek:kadın oranı 4,6'dır ve gruplar içerisinde heterojen dağılım vardır (Şekil 15). Olguların ilk tanı aldıkları yaş aralığı 41 ile 90 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 68'dir.



Şekil 15. Çalışmaya alınan hastaların tanı grupları ve cinsiyet dağılımları

Nİ-PÜK: noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli; İ-PÜK: invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

Çalışmaya dahil edilen 84 olgunun 9'unda (%10,7) LVİ saptanırken, 75'inde (%89,3) LVİ izlenmedi. Olguların 8'inde (%9,5) nekroz mevcutken, 76'sında (%90,5) nekroz görülmedi. Olguların 14'ünde (%16,7) diferansiyasyon görülürken, 70'inde (%83,3) diferansiyasyon mevcut değildi. Bunlardan 10 tanesi skuamöz diferansiyasyon, 4 tanesi glanduler diferansiyasyondan oluşmaktaydı. Olguların

yalnızca 3 tanesinde (%3,6) CİS eşlik ediyorken, 81 tanesinde (%96,4) CİS yoktu. İ-PÜK grubundaki 30 vakanın tamamı lamina propria invazyonu gösterirken, sadece 6 (%7,2) tanesinde derin kas (muskularis propria) invazyonu mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların histomorfolojik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	15 (18)
	Erkek	69 (82)
Histoloji	Kontrol	24 (28,6)
	Nİ-PÜK	30 (35,7)
	İ-PÜK	30 (35,7)
LVİ	Var	9 (10,7)
	Yok	75 (89,3)
Nekroz	Var	8 (9,5)
	Yok	76 (90,5)
Diferansiyasyon	Var	14 (16,7)
	Yok	70 (83,3)
CİS	Var	3 (3,6)
	Yok	81 (96,4)
Derin kas invazyonu	Var	6 (7,2)
	Yok	78 (92,8)

Nİ-PÜK: non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli, İ-PÜK: invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli, LVİ: lenfovasküler invazyon, CİS: karsinoma in situ

84 hastanın 23'ünde (%27,4) hastalığa bağlı nüks izlenirken 61 hastada (%72,6) nüks yoktu. Takip süresi içerisinde hastalardan 4 tanesine (%15,5) sistektomi yapılmış. Hastaların 2 tanesinde (%2,4) uzak organ metastazı saptanmışken, 82 tanesinde (%97,6) uzak organ metastazı mevcut değildi. Her iki hastanın da uzak organ metastazı akciğer idi (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların klinik verileri

		n (%)
Nüks	Var	23 (27,4)
	Yok	61 (72,6)
Metastaz	Var	2 (2,4)
	Yok	82 (97,6)

Klinik izlemlerine ulaşılan hastalar minimum 1 ay, maksimum 60 ay olmak üzere ortalama 29 ay takip edilmişti. 29 hasta (%34,5) takip sürecinde eksitus olmuştu. 55 hasta (%65,5) sağ olarak hala takipliydi (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların takip bilgileri

		n (%)
Yaşam durumu	Sağ	55 (65,5)
	l	29 (34,5)
Takip süresi	Minimum-Maksimum	1-60 ay
	Ortalama	29 ay

Demografik veriler kendi aralarında karşılaştırıldığında derin kas invazyonu ile LVİ arasında, derin kas invazyonu ile nekroz arasında ve nekroz ile diferansiyasyon arasında 0,01 düzeyinde orta derecede anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (**p<0,01**). Ayrıca tümör boyutu ile nekroz arasında 0,05 düzeyinde düşük derecede anlamlı bir korelasyon izlendi (**p=0,01**) (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik verilerin Spearman korelasyon katsayıları

	LVİ	Nekroz	Difer.	CİS	Kas inv.	Boyut
LVİ	1	0,150	0,052	-0,067	0,651**	0,096
Nekroz	0,150	1	0,290**	-0,062	0,382**	0,329*
Difer.	0,052	0,290*	1	-0,086	0,124	-0,042
CİS	-0,067	-0,062	-0,086	1	-0,053	0,226
Kas inv.	0,651**	0,382**	0,124	-0,053	1	0,173
Boyut	0,096	0,329*	-0,042	0,226	0,173	1

LVİ: lenfovasküler invazyon, Difer: diferansiyasyon, CİS: karsinoma in situ, Kas İnv: kas invazyonu

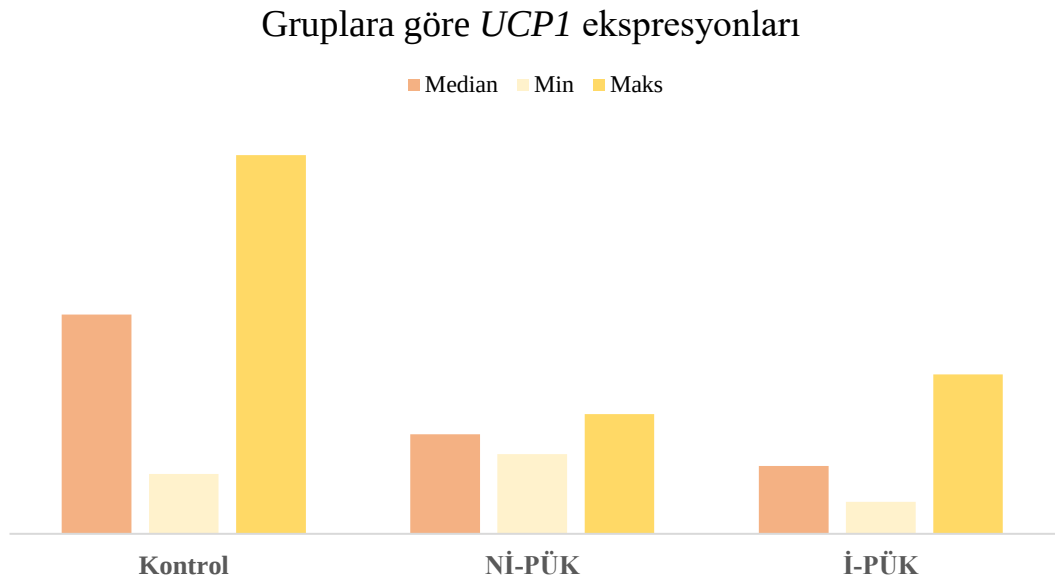
*: <0,05; **: <0,01

4.2. GEN EKSPRESYON BULGULARI

4.2.1 *UCP1* Gen Ekspresyonu

Rotor-Gene (Qiagen, Almanya) Real-Time PCR cihazı ile qPCR tekniği ile yapılan ekspresyon çalışmaları sonucuna göre *UCP1* ile gruplar arası fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). *UCP1* ile Nİ-PÜK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı ($p=0,01$). İ-PÜK grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$) (Şekil 16).

İ-PÜK grubu ile Nİ-PÜK grubu karşılaştırıldığında ise *UCP1* gen ekspresyon düzeyi İ-PÜK grubunda daha az izlenmekle birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,424$) (Şekil 16).



Şekil 16. *UCP1* gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı

Nİ-PÜK: non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli; İ-PÜK: invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

Çalışmamızda *UCP1* gen ekspresyon düzeyi ile histomorfolojik parametreler; LVİ, nekroz, diferansiyasyon, CİS, derin kas invazyonu ve tümör boyutu arasındaki ilişki incelenmiştir. LVİ gösteren 9 vaka saptanmış olup, *UCP1* gen ekspresyon

düzeyleri LVİ olan vakalarda LVİ izlenmeyen vakalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,374$). Nekroz izlenen vakalar ile nekroz mevcut olmayan vakalar karşılaştırıldığında nekroz izlenen 8 vakanın *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,017$). *UCPI* gen ekspresyon düzeylerinin diferansiyasyon gösteren 14 vakada diferansiyasyon izlenmeyen vakalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi ($p=0,022$). CİS içeren 3 vakanın *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri ile CİS izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,262$). Çalışmamızda derin kas invazyonu bulunan 6 vaka saptanmış olup, derin kas invazyonu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,972$) (Tablo 10).

Tablo 10. *UCPI* gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Histopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
LVİ	Var	0,033 [0,013-2,511]	0,374
	Yok	0,202 [0,001-227,945]	
Nekroz	Var	0,015 [0,001-0,565]	0,017
	Yok	0,206 [0,003-227,945]	
Diferansiyasyon	Var	0,056 [0,001-0,561]	0,022
	Yok	0,228 [0,002-227,945]	
CİS	Var	26,18 [0,007-227,945]	0,262
	Yok	0,168 [0,001-15,375]	
Derin kas invazyonu	Var	0,333 [0,017-1,032]	0,972
	Yok	0,170 [0,001-227,945]	

min: minimum, maks: maksimum, LVİ: lenfovasküler invazyon, CİS: karsinoma in situ

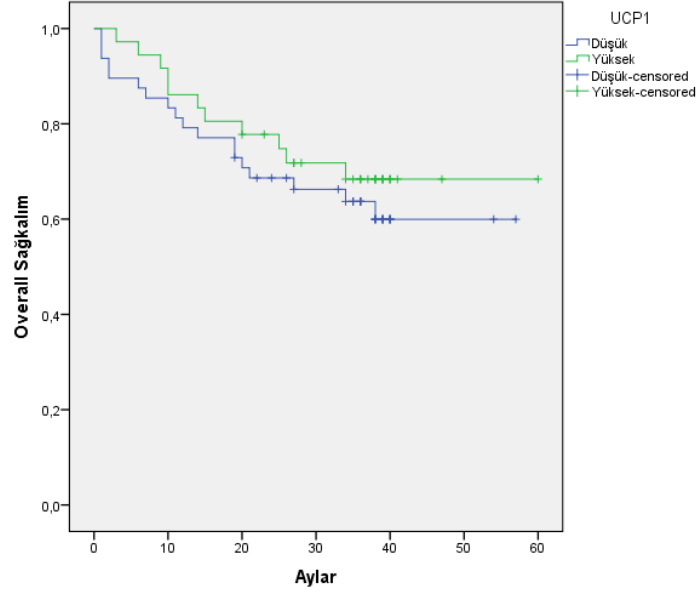
Çalışmamızda *UCPI* gen ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik parametreler; nüks, uzak organ metastazı ve ölüm arasındaki ilişki incelenmiştir. Nüks izlenen 23 vaka mevcut olup, *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri nüks görülen vakalar ile nüks olmayan vakalar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=0,492$). Akciğer metastazı mevcut olan 2 vakanın *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri ile uzak organ metastazı izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,930$). Çalışmamıza dahil edilen 84 hastanın 29'u takip süresi içerisinde ölmüş olup, ölmüş olan hastalar ile sağ olan hastalar arasındaki *UCPI* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,091$) (Tablo 11).

Tablo 11. *UCPI* gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Klinikopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
Nüks	Var	0,103 (0,001-6,532)	0,492
	Yok	0,210 (0,002-227,945)	
Metastaz	Var	4,491 (0,011-8,972)	0,930
	Yok	0,170 (0,001-227,945)	
Yaşam durumu	Sağ	0,210 (0,011-227,945)	0,091
	Ölü	0,050 (0,001-13,600)	

min: minimum, maks: maksimum

Vakalar *UCP1* gen ekspresyon düzeylerine göre incelendiğinde genel sağkalım süreleri *UCP1* ifadesi düşük olanlarda daha kısa olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,462$).

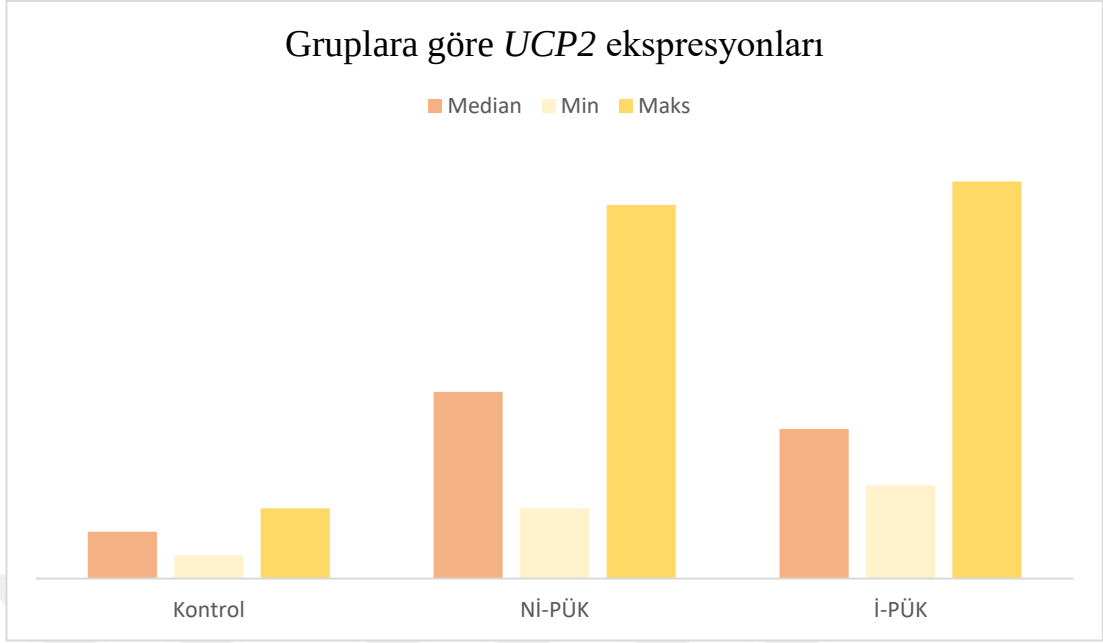


Şekil 17. *UCP1* geni ile genel sağkalım ilişkisi

4.2.2 *UCP2* Gen Ekspresyonu

Rotor-Gene (Qiagen, Almanya) Real-Time PCR cihazı ile qPCR tekniği ile yapılan ekspresyon çalışmaları sonucuna göre *UCP2* ile gruplar arası fark anlamlı izlendi ($p=0,04$). *UCP2* ile Nİ-PÜK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ($p=0,04$) (Şekil 18).

İ-PÜK grubu ise kontrol grubuna göre yüksek, Nİ-PÜK grubuna göre düşük *UCP2* gen ekspresyon düzeyi göstermiş olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,198$, $p=1$) (Şekil 18).



Şekil 18. *UCP2* gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı

Nİ-PÜK: non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli; İ-PÜK: invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

Çalışmamızda *UCP2* gen ekspresyon düzeyi ile histomorfolojik parametreler; LVİ, nekroz, diferansiyasyon, CİS ve derin kas invazyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. LVİ gösteren 9 vaka saptanmış olup, *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri LVİ olan vakalar LVİ izlenmeyen vakalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,253$). Nekroz izlenen 8 vaka ile nekroz mevcut olmayan vakalar karşılaştırıldığında *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,631$). Diferansiyasyon gösteren 14 vaka ile diferansiyasyon izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,536$). CİS içeren 3 vakanın *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri ile CİS izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,366$). Çalışmamızda derin kas invazyonu bulunan 6 vaka saptanmış olup, *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri derin kas invazyonu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,038$) (Tablo 12).

Tablo 12. *UCP2* gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Histopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
LVİ	Var	9,800 [0,088-812,869]	0,253
	Yok	2,766 [0,001-874,236]	
Nekroz	Var	3,501 [0,108-782,463]	0,631
	Yok	2,806 [0,001-874,236]	
Diferansiyasyon	Var	3,501 [0,048-842,702]	0,536
	Yok	2,806 [0,001-874,236]	
CİS	Var	55,19 [1,247-175,202]	0,366
	Yok	2,845 [0,001-874,236]	
Derin kas invazyonu	Var	261,95 [1,184-782,46]	0,038
	Yok	2,737 [0,001-874,236]	

min: minimum, maks: maksimum, LVİ: lenfovasküler invazyon, CİS: karsinoma in situ

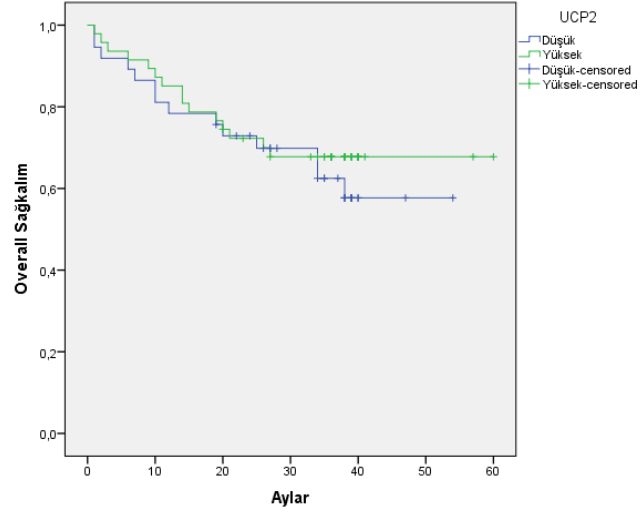
Çalışmamızda *UCP2* gen ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik parametreler; nüks, uzak organ metastazı ve ölüm arasındaki ilişki incelenmiştir. Nüks izlenen 23 vaka mevcut olup, nüks görülen vakalarda nüks olmayan vakalara kıyasla *UCP2* gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptandı (**p=0,048**). Akciğer metastazı mevcut olan 2 vakanın *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri ile uzak organ metastazı olmayan vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,703). Çalışmamıza dahil edilen 84 hastanın 29'u takip süresi içerisinde ölmüş olup, ölmüş olan hastalar ile sağ olan hastalar arasındaki *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi (p=0,319) (Tablo 13).

Tablo 13. *UCP2* gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Klinikopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
Nüks	Var	3,62 [0,174-874,23]	0,048
	Yok	2,295 [0,01-812,86]	
Metastaz	Var	4,675 [3,572-5,779]	0,703
	Yok	2,806 [0,01-874,23]	
Yaşam durumu	Sağ	4,459 [0,01-874,23]	0,319
	Ölü	2,087 [0,39-812,86]	

min: minimum, maks: maksimum

Vakalar *UCP2* gen ekspresyon düzeylerine göre incelendiğinde genel sağkalım süreleri *UCP2* ifadesi düşük olanlarda daha kısa olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,553$).

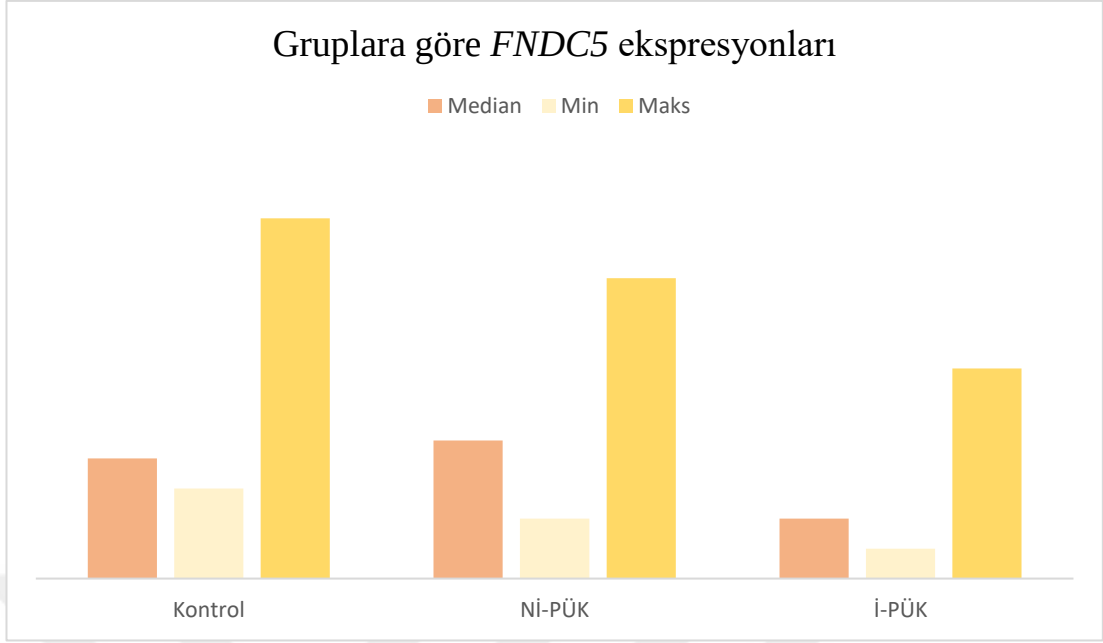


Şekil 19. *UCP2* geni ile genel sağkalım ilişkisi

4.2.3 *FNDC5* Gen Ekspresyonu

Rotor-Gene (Qiagen, Almanya) Real-Time PCR cihazı ile qPCR tekniği ile yapılan ekspresyon çalışmaları sonucuna göre *FNDC5* ile gruplar arası fark anlamlı idi ($p=0,005$). *FNDC5* ile İ-PÜK grubunda hem Nİ-PÜK'e hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma mevcuttu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,015$) (Şekil 18).

FNDC5 gen ekspresyon düzeyi Nİ-PÜK grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1$) (Şekil 18).



Şekil 20. *FNDC5* gen ekspresyonlarının gruplara göre dağılımı

Nİ-PÜK: non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli; İ-PÜK: invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

Çalışmamızda *FNDC5* gen ekspresyon düzeyi ile histomorfolojik parametreler; LVİ, nekroz, diferansiyasyon, CİS ve derin kas invazyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. LVİ gösteren 9 vaka izlenmiş olup, *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri LVİ olan vakalarda LVİ bulunmayan vakalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,107$). Nekroz izlenen 8 vaka ile nekroz mevcut olmayan vakalar karşılaştırıldığında *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,097$). Diferansiyasyon gösteren 14 vaka ile diferansiyasyon izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,235$). CİS içeren 3 vakanın *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri ile CİS izlenmeyen vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,819$). Çalışmamızda derin kas invazyonu bulunan 6 vaka saptanmış olup, derin kas invazyonu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,590$) (Tablo 14).

Tablo 14. *FNDC5* gen ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Histopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
LVİ	Var	0,03 [0,001-141,016]	0,107
	Yok	0,202 [0,005-640,35]	
Nekroz	Var	0,036 [0,005-2,684]	0,097
	Yok	0,251 [0,001-640,35]	
Diferansiyasyon	Var	0,073 [0,005-628,478]	0,235
	Yok	0,251 [0,001-640,35]	
CİS	Var	2,705 [0,001-24,653]	0,819
	Yok	0,207 [0,005-640,35]	
Derin kas invazyonu	Var	0,132 [0,001-141,016]	0,590
	Yok	0,219 [0,005-640,351]	

min: minimum, maks: maksimum, LVİ: lenfovasküler invazyon, CİS: karsinoma in situ

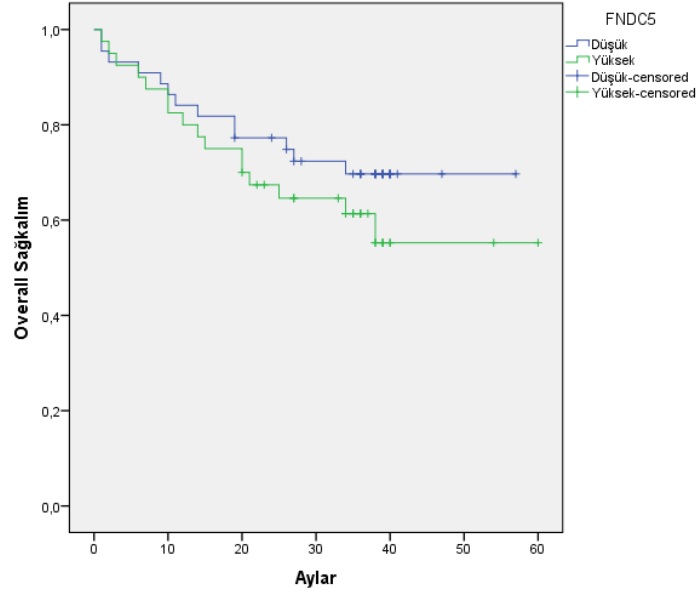
Çalışmamızda *FNDC5* gen ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik parametreler; nüks, uzak organ metastazı ve ölüm arasındaki ilişki incelenmiştir. Nüks izlenen 23 vaka mevcut olup, *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri nüks görülen vakalar ile nüks olmayan vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,187$). Akciğer metastazı mevcut olan 2 vakanın *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri ile uzak organ metastazı olmayan vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,348$). Çalışmamıza dahil edilen 84 hastanın 29'u takip süresi içerisinde ölmüş olup, ölmüş olan hastalar ile sağ olan hastalar arasındaki *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,884$) (Tablo 15).

Tablo 15. *FNDC5* gen ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Klinikopatolojik kriterler		Median [min-maks]	p değeri
Nüks	Var	0,054 [0,05-596,22]	0,187
	Yok	0,27 [0,001-640,35]	
Metastaz	Var	6,59 [0,446-12,752]	0,348
	Yok	0,196 [0,05-640,35]	
Yaşam durumu	Sağ	0,12 [0,002-640,35]	0,884
	Ölü	0,446 [0,05-309,43]	

min: minimum, maks: maksimum

Vakalar *FNDC5* gen ekspresyon düzeylerine göre incelendiğinde genel sağkalım süreleri *FNDC5* ifadesi yüksek olanlarda daha kısa olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,306$).



Şekil 21. *FNDC5* geni ile genel sağkalım ilişkisi

Ek bulgular:

UCP1, *UCP2* ve *FNDC5* ile yapılan istatistiksel çalışmada erkek ve kadın hastalar arasında genlerin ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

UCP1, *UCP2* ve *FNDC5* gen ekspresyonları ile hastaların yaşı arasında korelasyon izlenmedi.

Ayrıca *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri kendi aralarında karşılaştırılmıştır. *UCP1* ve *UCP2* arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,043$). *UCP1* ve *FNDC5* arasında pozitif yönlü orta derecede

anlamli korelasyon bulundu ($p=0,002$). *UCP2* ve *FNDC5* arasında ise negatif yönlü bir ilişki görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,672$) (Tablo 16).

Tablo 16. Genlerin Spearman korelasyon katsayıları

	UCP1	UCP2	FNDC5
UCP1	1	0,221*	0,337**
UCP2	0,221*	1	-0,47
FNDC5	0,337**	-0,47	1

*: <0,05; **: <0,01

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tümör içermeyen, Nİ-PÜK ve İ-PÜK tanısı alan doku örneklerinde enerji metabolizmasında rol oynayan *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5*'in ekspresyon düzeylerinin gruplar arasında farklı olduğu bulundu. Nİ-PÜK ve İ-PÜK'lerde *UCP1* ekspresyon düzeyi kontrole göre anlamlı olarak düşük; *UCP2* gen ekspresyon düzeyi Nİ-PÜK'lerde kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek; ve *FNDC5* gen ekspresyon düzeyi İ-PÜK'lerde Nİ-PÜK ve kontrole göre anlamlı olarak düşüktü.

Papiller ürotelyal karsinomlar 2022 DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri'ne göre erkek baskınlığına sahiptir ve ortalama 60 yaş üzerinde ortaya çıkma eğilimindedir. Veri setimizde erkek:kadın oranı 4,6 ve ilk tanı ortalama yaşı 68 olup, literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

UCP1'in temel etki mekanizması olarak lipid esmerleşmesi, yani adaptif termojenez ile BYD'nin KYD özelliklerini kazandırıp, ATP sentezi yerine ısı formunda enerji açığa çıkararak lipid tüketimini teşvik etmektir. Xiong ve ark. şeffaf hücreli renal hücreli karsinomun lipid metabolizmasındaki işlev bozukluklarıyla ilgili olabileceğini düşünmüşler ve 533 adet şeffaf hücreli renal hücreli karsinom ile kontrol dokusunda *UCP1* ekspresyon düzeylerini karşılaştırmışlardır. *UCP1* mRNA ve protein seviyeleri şeffaf hücreli renal hücreli karsinomu olan dokularda normal dokulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. *UCP1* ile artmış ekspresyon gösteren hücrelerde göç ve invazyon yeteneğinin de açıkça inhibe edildiğini göstermişlerdir (47). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *UCP1* ile Nİ-PÜK ve İ-PÜK tümörlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı. İ-PÜK grubunda Nİ-PÜK grubuna kıyasla daha belirgin bir azalma mevcut olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca metastazı mevcut olanlarda metastaz olmayanlara göre *UCP1* gen ekspresyon düzeylerinde de anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Yu ve ark. 107 adet meme kanseri dokusu ile kontrol dokularındaki UCP1 ve UCP2'nin immünohistokimyasal olarak ekspresyon seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada meme kanseri dokularında UCP1'in ekspresyonunun azalmış olduğu ancak UCP2'nin ekspresyonunun artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Her ne kadar immünohistokimyasal olarak değerlendirme yapmamış olsak da, çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, *UCP1* gen ekspresyonunun Nİ-PÜK ve İ-PÜK tanısı olan olgularda kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı, *UCP2* gen ekspresyonunun ise Nİ-PÜK grubunda kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Ayrıca *UCP2* gen ekspresyonu İ-PÜK tanısı olan olgularda da kontrole göre artmıştı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı çalışmada farklı evrelerdeki meme kanseri örnekleri karşılaştırıldığında ise UCP1 ekspresyonu daha yüksek evreli hastalarda daha düşük bulunmuş olup, UCP2 ekspresyonunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda evre açısından değerlendirdiğimiz derin kas invazyonu ve metastaz ilişkisi ile *UCP1* gen ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak *UCP2* gen ekspresyonu derin kas invazyonu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Metastaz varlığı ile *UCP2* seviyesi arasında ise anlamlı bir ilişki yoktu. Bu sonuç çalışmamızda metastaz yapan olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı çalışmada araştırmacılar UCP1 veya UCP2 ekspresyonu yüksek olan meme kanseri hastalarının daha iyi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğunu göstermişler (48). Çalışmamızda ise *UCP1* ve *UCP2* ile genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulamayışımızın olgularda takip süresinin kısa olması nedeniyle meydana gelmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Huang ve ark. 1657 adet over kanseri hastasını dahil ettikleri çalışmada over kanseri dokuları ile normal dokulardaki *UCP1* ve *UCP2* mRNA seviyelerini karşılaştırmışlar. Over kanseri dokularının normal dokulardan daha yüksek *UCP2* ekspresyon seviyesine sahip olduğu bulunmuş, ancak *UCP1* gen ekspresyonunda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *UCP2* gen ekspresyonunun tümörlü dokularda kontrole göre artmış olduğu görüldü.

Ayrıca söz konusu çalışmada *UCP1* geni ekspresyonunda bir farklılık bulunmamışken bizim çalışmamızda *UCP1* gen ekspresyonunun da tümör içeren olgularda kontrole göre anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. Aynı çalışmada *UCP1*'in N-cadherin ve vimentin belirteçlerinin yukarı doğru düzenleyerek ve E-cadherin'i azaltarak yani hücre canlılığı, çoğalması, göçü ve invazyonunu uyaran belirteçler ile EMT'yi inhibe ettiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *UCP1* geninin invaziv lezyonlar olan İ-PÜK'lerde Nİ-PÜK'lere göre daha az eksprese olduğu tespit edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Metastazı mevcut olanlarla metastazı olmayanlar arasında *UCP1* gen ekspresyon düzeyleri açısından da anlamlı bir farklılık izlenmedi. İleri evre over kanseri hastalarında yüksek *UCP1* düzeyi daha uzun sağkalım ile ilişkili iken *UCP2* yüksekliği tüm evrelerdeki hastalar için daha uzun genel sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur (49). Çalışmamızda *UCP1* ve *UCP2* mRNA seviyeleri ile genel sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu farklılığın sebebi vaka sayımızın sınırlı olması ve takip süremizin kısa olması olabilir kanaatindeyiz.

UCP2'nin temel etki mekanizması ise $\Delta\psi$ m'nin indüklenebilir proton iletkenliği ile proton-motor kuvvetini ayırma yoluyla düşürerek hücresel enerji metabolizması üzerinde OxPhos'u bozmak ve ROS kontrolü sağlamaktır. Bu mekanizma ile *UCP2*'nin kanser hücrelerindeki antioksidan ve anti apoptotik etkilerinin arkasındaki başlıca mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda artan incelemeler sonucu literatürde pek çok kanser türü üzerinde farklı metabolik yollar aracılığıyla değişen *UCP2* mRNA ekspresyon düzeyleri saptanmıştır. Bunlardan bazıları aşağıda tartışılmıştır.

Baffy ve ark. kanser hücrelerindeki besin kısıtlaması, hipoksi, oksidatif stres ve konak savunması gibi olumsuz mikroortamlarla kapsamlı metabolik yeniden programlamanın mitokondri aracılığı ile bağlantılı olduğunu ve bir IMM olan *UCP2*'nin bu sürece katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir. *UCP2*'nin kanser hücrelerinde mitokondriyal biyoenerjetik, redoks homeostazı ve oksidan üretimi üzerindeki etkileri, makromoleküler biyosentez, antioksidan savunma, apoptoz, hücre büyümesi ve proliferasyonunun moleküler yollarını modüle edebileceğini, sağlamlığı

artırabileceğini ve kemorezistansı teşvik edebileceğini göstermişlerdir (62). Çalışmamızda *UCP2* mRNA ekspresyonunun tümör dokularında kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü. Tümör boyutu ile *UCP2* ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Hipoksinin bir göstergesi olan nekroz gelişimi çalışmamızda incelendiğinde ise her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nekroz olan 8 olguda olmayanlara göre artmış *UCP2* ekspresyonu saptanması *UCP2*'nin literatürde diğer kanserlerde belirtilen bu rolünün mesanenin ürotelyal karsinomları için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Pankreas kanseri ile yapılan iki çalışmada Donadelli ve ark. ile Brandi ve ark. pankreas kanseri hücrelerinde artmış *UCP2* gen ekspresyonu bulmuşlardır. Çalışmamızda da kanserli dokularda kontrole göre daha yüksek *UCP2* düzeyleri saptandı. Nİ-PÜK'lerde kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek *UCP2* ifadesi tespit edilirken, İ-PÜK'lerde de kontrol grubuna göre artmış bir *UCP2* ifadesi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Donadelli ve ark. artmış *UCP2* ekspresyonunun etki mekanizması olarak *UCP2*'nin kanser hücrelerinin sitoplazmasındaki glikolitik enzim gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz oksidasyonunu hem de nükleer translokasyonu inhibe ederek glikolitik yolağı desteklediğini ve kanser hücrelerinin bu yolla hücre ölüm mekanizmalarını uyarmasını önleyebildiğini göstermişler (63). Brandi ve ark. ise GLUT1 inhibisyonu yanı sıra OxPhos'ta rol alan kompleks I (NADH dehidrojenaz), kompleks IV (sitokrom c oksidaz), kompleks V (ATPaz) ve dolayısıyla mitokondriyal oksijen tüketiminde bir azalma gözlemleyerek mitokondriyal OxPhos'tan glikolitik yola eşzamanlı metabolik kayma ile kanser hücresi çoğalmasını artırdığını bildirmişler (64). Literatürde mesane kanseri patogenezinde glikolizin yukarı regülasyonunun önemini belirten çalışmalar mevcuttur (65). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda saptadığımız tümörlü dokularda kontrol dokusuna göre artmış *UCP2* mRNA ekspresyonu olması anlam kazanmaktadır.

Rupprecht ve ark. nöroblastom hücrelerinin glikozdan yoksun bırakıldığında, bu hücrelerin *UCP2*'nin OxPhos'un ana kaynağı haline gelen glutamin tüketimine

yanıt olarak ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır. *UCP2* hücrelerin düşük glutamin mevcudiyetine hızlı adaptasyonunu sağlayarak ve glutaminin enerji için bir yakıt olarak tüketilmesini önleyerek tümör hücrelerinin hayatta kalması için gerekli olan süreçlere harcanmasını sağladığını bulmuşlardır (66). Literatürde mesane karsinomlarının da dahil olduğu bir çalışmada glutamin metabolizmasının kanser gelişiminde etkin bir rol oynadığı bildirilmiştir (67). Biz de çalışmamızda literatürü destekler nitelikte tümör hücrelerinde kontrole göre *UCP2* ekspresyon seviyelerinin artmış olduğunu tespit ettik. Bu bulgu literatür bilgileri ile birleştirildiğinde *UCP2*'nin mesane kanserinde de glutamin metabolizmasını tümör hücrelerinin hayatta kalması için yönlendirdiğini düşündürebilir.

Madreiter-Sokolowski ve ark. akciğer karsinomu hücrelerindeki Sayeed ve ark. ise meme karsinomu hücrelerindeki *UCP2* mRNA seviyelerini kontrol dokusuna göre karşılaştırmışlardır (68,69). Her iki çalışmada da kanser hücrelerinde artmış *UCP2* ekspresyonu saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tümör hücrelerinde kontrol grubuna göre artmış *UCP2* ekspresyonu olduğunu bulduk. Madreiter-Sokolowski ve ark. akciğer kanserinde *UCP2*'nin artmış ekspresyonunun tümör canlılığını, proliferasyonunu ve mitokondriyal solunumu önemli ölçüde artırdığını göstermişlerdir. Sayeed ve ark. da meme kanseri hücrelerinde *UCP2*'nin artmış ekspresyonunun hücre farklılaşmasını olumsuz yönde etkilediğini bulmuşlardır. Her iki çalışmada da artmış *UCP2* aktivitesi ile kanser hücrelerinde mitokondriyal kalsiyum alımının arttığını ve bu işlevin kanser hücresinin hayatta kalması ve aktivitesi için önemli olduğunu ifade etmişler. Mitokondriyal kalsiyum metabolizmasının OxPhos'u ve dolayısıyla ROS dengesini düzenlediği bilinmektedir. Literatürde mitokondriyal kalsiyum metabolizmasının inhibisyonu üzerine kurulmuş mesane kanseri tedavi modalitelerini barındıran çalışmalar mevcuttur (70). Dolayısıyla çalışmamızda mesane kanseri hücrelerinde elde ettiğimiz yüksek *UCP2* ifadesi, *UCP2*'nin literatürde belirtilen kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri göz önüne alındığında mesane kanseri hastalarında tedavi hedefi olabilme potansiyeli taşıyabileceğini göstermektedir.

Sreedhar ve ark. deri hücresinin tümöral dönüşümünde, Yu ve ark. kolanjiyokarsinom gelişiminde *UCP2* geninin rolünü araştırmışlardır. Her iki çalışmada da *UCP2*'nin artmış ekspresyonunun tümöral gelişimi desteklediği bulunmuştur. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde tümör hücrelerinde kontrole göre yüksek *UCP2* seviyeleri tespit ettik. Sreedhar ve ark. aşırı *UCP2* eksprese eden hücrelerde Akt sinyal yolunun aktive edildiğini ve aktive edilmiş Akt sinyalinin glikolizin önemli bir düzenleyicisi olan fosfofruktokinaz 2/fruktoz-2,6-bisfosfat 2'nin çalışmasına katkıda bulunduğunu gözlemlemişlerdir (71). Yu ve ark. ayrıca *UCP2* gen ekspresyon seviyelerinin prognoz ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (72). Biz de çalışmamızda literatürü destekler nitelikte *UCP2* mRNA ekspresyonunun nüks olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak artış gösterdiğini saptadık. Artmış *UCP2* ifadesinin kanser hücrelerinde ROS seviyelerini azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hücrelerde glikolizin arttığı, AMP/ATP oranının azaldığı, AMPK'nın inaktive olurken Akt aktive olduğunu görmüşler. Literatürde sağlıklı dokuların aksine AMPK sinyal yolağının inaktivasyonunun ve PI3K/Akt/mTOR yolağının abartılı aktivasyonunun mesane kanseri gelişiminde etkin bir rol oynadığı bildirilmiştir (65). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ile birleştirildiğinde *UCP2*'nin mesane kanserinde de Akt yolağı üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Derdak ve ark. yüksek *UCP2* gen ekspresyonu gösteren kolon kanseri dokularını hastalara kemoterapi verdikten sonra, ksenograft yoluyla farelere ekleyip tümör canlılığının devamlılığına bakmışlardır. Kanser hücrelerinde tümörjenitenin devam ettiğini göstermişlerdir. *UCP2*'nin bu kemorezistans işlevini, p53'ü N-terminal alanının fosforilasyonunu engelleyerek gerçekleştirdiğini düşünmüşler ve *UCP2*'nin aşırı ekspresyonunun, kolon kanseri hücrelerinde ROS birikimini ve p53 aracılı apoptozu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır (73). Literatürde p53 yukarı düzenlenmesinin mesane kanserlerinde invazivliği artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (65). Bu nedenle çalışmamızda saptadığımız *UCP2* mRNA ekspresyonunun İ-PÜK'te Nİ-PÜK dokularına kıyasla daha düşük olması literatürde belirtilen *UCP2*'nin p53 üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alındığında anlam kazanmaktadır. Derdak ve ark. başka bir çalışmalarında ise *UCP2* eksikliği olan

farelerde indüklenmiş kolon kanseri oluşturmuş ve *UCP2*'nin etkilerini incelemişlerdir. *UCP2* aşırı eksprese edildiğinde, hücrelerin oksidatif strese korunduğunu, eksikliğinde ROS'ların arttığını ve pro-inflamatuar sitokinlerin daha fazla salındığını görmüşlerdir. Biz de çalışmamızda tümör hücrelerinde kontrol dokusuna göre artmış *UCP2* ekspresyonu saptadık. *UCP2*'nin ekspresyonunun negatif olarak düzenlenmesinin kanser gelişiminde önemli bir rolü olan NF- κ B ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (74). Literatürde pro-inflamatuar sitokinler, kemokinler ve NF- κ B'nin protein etkileşimlerini, regülasyonunu ve gen ekspresyonunu düzenleyerek mesane kanserinin ilerlemesinde kritik bir öneme sahip oldukları bildirilmiştir (75). Her ne kadar literatürde mesane kanserlerinde bu ilişki henüz gösterilmemiş olsa da *UCP2*'nin mesane kanserinde de bu yolları etkiliyor olabileceğini düşünmek kaçınılmazdır.

Literatürde *UCP2* mRNA ekspresyonları ile *UCP2* protein seviyelerine birlikte bakan çalışmalar da bulunmaktadır. Horimoto ve ark. 107 adet kolon kanseri dokusu ile 17 adet tübüler adenom ve 9 adet hiperplastik polip arasındaki hem *UCP2* mRNA hem de protein düzeylerini immünohistokimyasal olarak karşılaştırdıklarında kolon adenokarsinomlarında *UCP2* mRNA ve protein ekspresyon düzeylerini birkaç kat daha yüksek bulmuşlardır (76). Kuai ve ark. da 78 adet kolon kanseri dokusunda tümöre komşu normal kolon dokusuna kıyasla hem *UCP2* mRNA hem de protein düzeylerini önceki çalışmaya benzer şekilde üç-dört kat daha yüksek bulmuşlardır (77). Biz de bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda *UCP2* mRNA ekspresyonunun tümörlü dokularda kontrol dokularına göre artmış olduğunu saptadık. Ayrıca bahsi geçen her iki çalışmada da doku mikrodizilerine uygulanan immünohistokimyasal çalışmada neoplastik değişikliklerin şiddeti arttıkça *UCP2* ekspresyonunun da arttığını gözlemlemişler. Ancak bizim çalışmamızda İ-PÜK'lerde Nİ-PÜK'lere kıyasla daha düşük *UCP2* gen ekspresyon düzeyi izlendi. Bu farklılık mesane kanserlerinde İ-PÜK ve Nİ-PÜK'lerin farklı genetik yollardan gelişmesi ve birbirini izleyen lezyonlar olmayabileceği ile açıklanabilir. Ek olarak, *UCP2* hemen hemen tüm dokularda eksprese edilen bir gen olmasına rağmen dokular arası seviye farklılıklarının olması beklenen bir durumdur. Çalışmalardaki farklılıkların altında yatan nedenlerden biri de bu olabilir. Mesane karsinomlarında *UCP2* ekspresyonunu

moleküler veya immunohistokimyasal olarak değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmadığı için sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Ayrıca literatürde *UCP2* gen düzeylerine bakmadan sadece *UCP2* protein seviyelerini değerlendiren araştırmalar da mevcuttur. Li ve ark. baş-boyun, deri, prostat ve pankreas tümör hücresi ile komşu normal dokulardaki *UCP2* protein düzeylerini karşılaştırmışlardır. Tümör örneklerinde, *UCP2* protein seviyelerinin tümör dokularında komşu normal dokulara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda *UCP2* protein seviyelerini değerlendirmemiş olsak da, bu literatür bilgisini destekler nitelikte tümör dokularında kontrole göre yüksek *UCP2* mRNA ekspresyonu saptadık. Aynı çalışmada *UCP2* aşırı ekspresyonunun hücreleri ROS'ların indüklediği apoptozdan koruduğunu ve glikoz oksidasyonundan yağ asidi oksidasyonuna metabolik geçişi destekleyebileceği öne sürülmüştür. Bu metabolik yeniden programlamanın malign hücrelere avantaj sağlayabileceğini ifade etmişlerdir (78). Literatürde çoğu kanser hücresinin metabolizmasında olduğu gibi mesane kanseri hücrelerinde de hipoksi gibi olumsuz mikroortamlarda öncelikle glikojen depolanmasının arttığı sonrasında ise tümör hücresinin büyümesi için gerekli olan yağ asidi sentez yolağına metabolik bir kayma olduğu bildirilmiştir (65). Her ne kadar mesane kanserinde bu yolakların bağlantısı ile ilgili bir çalışma yapılmamış olsa da bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde ettiğimiz tümör hücrelerinde artmış *UCP2* ifadesi yağ asidi sentez yolağının aktivasyonu açısından literatüre katkı sağlayabilir. Wu ve ark. ise 35 adet glioblastoma multiforme dokusu ile normal beyin dokusunda *UCP2* antikoruna ile immünhistokimyasal olarak ekspresyon seviyelerini karşılaştırmışlardır (79). Önceki literatürü destekler nitelikte *UCP2*'nin glioblastoma multiformede ekspresyonunun arttığını bulmuşlar. Biz çalışmamızda her ne kadar *UCP2* protein düzeylerine bakmamış olsak da *UCP2* gen ekspresyon düzeylerini tümörlü dokularda kontrole göre artmış olduğunu bulduk. Aynı çalışmada *UCP2*'nin inhibisyonu ile p38 seviyesi ve E-cadherin proteinin ekspresyonunun azaldığını ve dolayısıyla *UCP2*'nin inhibe edildiği tümör hücrelerinde migrasyon, invazivlik, klonojenite ve proliferasyonun da onunla birlikte inhibe olduğunu, hücre apoptozunu ise arttığını ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda bunun aksine her ne kadar

istatistiksel olarak anlamlı bulmasak da İ-PÜK olan olgularda *UCP2* gen ekspresyon seviyesinin Nİ-PÜK'lere göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında *UCP2* protein seviyeleri ile *UCP2* mRNA seviyeleri arasında farklılık bulunmasının protein oluşum sürecinde etkili olan posttranslasyonel modifikasyonlarla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda incelediğimiz *UCP2* ekspresyon düzeyleri tüm literatür verileri ile uyumlu olarak, tümör dokularında normal dokulara kıyasla yüksektir. Ancak yukarda belirttiğimiz bazı literatür bilgilerinde *UCP2*'nin ekspresyon düzeylerinin çalışmamızla uyuşmayan noktaları da bulunmaktadır. *UCP2*'nin her ne kadar tüm dokularda eksprese edildiği bilinse de *UCP2* mRNA ekspresyonu daha önce mesane tümörlerinde çalışılmadığı için mesanedeki ekspresyon profili hakkında bir ön bilgiye sahip değiliz. Dolayısıyla bu uyumsuzluğun *UCP2*'nin farklı dokulardaki değişen ekspresyon düzeyleri ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz. Ayrıca veri setimizdeki olgular TUR işlemi sonrası elde edilen dokular olduğu için tümörün tamamındaki moleküler alt yapıyı temsil etmiyor olabilir. Farklılıkların nedenlerinden biri olarak evre karşılaştırmak için TUR materyalinde bakabileceğimiz parametrelerin kısıtlı olması da bir etken olabilir. Ayrıca gen ekspresyon düzeyinin değerini ortaya koymak için daha uzun süreli izlemin kıymetli veriler sunabileceği kanaatindeyiz.

Her ne kadar vaka serimizdeki hastaların tedavi protokolleri tam olarak bilinmese de literatürden elde ettiğimiz tümörlü dokularda *UCP2* seviyeleri ile kemoterapötiklere duyarlılığın ilişkisini araştıran çalışmalardaki bilgiler ışığında *UCP2* ekspresyonları ile mesane kanseri tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırabileceğimizi düşünmekteyiz. Ayyasamy ve ark. *UCP2*'nin pek çok kanser hücre hattındaki gen ekspresyon düzeylerine bakmışlardır. Meme, over, mesane, özofagus, testis, kolorektal, böbrek, pankreas, akciğer ve prostat tümörlerinde ve lösemide *UCP2*'nin aşırı eksprese olduğunu bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda tümör hücrelerinde sağlıklı kontrol hücrelerine kıyasla daha yüksek *UCP2* ifadesi olduğunu saptadık. Ayrıca araştırmacılar gardenya bitkisinden elde edilen genipin isimli molekülün *UCP2* aracılı proton sızıntısını inhibe ederek *UCP2*'nin aşağı regülasyonunu sağladığını, dolayısıyla *UCP2* aşırı eksprese eden hücrelerin tümör

teşvik edici özelliklerini engellediğini göstermişlerdir. *UCP2*'nin kanser metabolizmasında artan önemi ile birlikte kanser tedavisinde de rolü olabileceğini düşünmüşlerdir (80). Benzer şekilde Mailloux ve ark. da kolon kanserinde kemoterapötiklere duyarlı hücreler ile dirençli hücrelerdeki genipin ile inhibe edilen *UCP2*'nin rolünü araştırmışlardır. Genipin ve farklı dozlarda uygulanan kemoterapötikler ile birlikte verildiğinde ilaca dirençli hücre ölümünde artış gözlenmiştir. *UCP2*'nin mitokondriyal ROS üretimini baskıladığı ve ilaca dirençli kanser hücreleri tarafından oksidatif stresi azaltmak için kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışma ile bir *UCP2* inhibitörü olan genipinin ilaca dirençli hücreleri sitotoksik ajanlara karşı hassaslaştırdığını göstererek bu hipotezi desteklemişlerdir (81). Yu ve ark. safra kesesi kanseri olan ve gempitabine dirençli olan hastalarda genipin tedavisinin etkisini incelediklerinde tedavi alan safra kesesi kanseri hücrelerinin gempitabin tedavilerine duyarlı hale geldiğini görmüşlerdir. *UCP2*'nin genipin ile inhibe edildiği hücrelerde glikolizin inhibe edildiğini ve aşağı akış sinyal molekülleri NF- κ B/FAK/ β -katenin'in aşağı regüle edildiğini, mitokondriyal ROS artışına neden olduğunu ve dolayısıyla kemosensitif özellik kazandığını göstermişlerdir (82). Santrandreu ve ark. kanser hücrelerindeki kemosensitivitenin nedenini araştırmışlardır. Kanser hücreleri tarafından mekanik olarak farklı antitümör ilaçlara karşı gösterilen kemosensitivitenin, mitokondri ve redoks metabolizmasında erken değişiklikleri indüklemeye kapasiteleri ile ilişkili olduğu göstermişlerdir. Antioksidanlar ve *UCP*'lerin, tümör hücrelerinde sisplatin kaynaklı sitotoksositeye karşı koyarak oksidatif stresin ve mitokondriyal ayrışmanın engellenmesinin antiproliferatif aktivitesiyle ilgili olduğunu bulmuşlardır (83). Dalla Pozza ve ark. ise gempitabin tedavisine dirençli olan tümör dokularını incelemişlerdir. *UCP2* aşırı ekspresyonunun antikanser ilacı gempitabin tarafından mitokondriyal süperoksit indüksiyonunu güçlü bir şekilde azalttığını ve kanser hücrelerini gempitabin kaynaklı apoptozdan koruduğunu göstermişlerdir. Aksine, genipin veya *UCP2* mRNA susturma yoluyla *UCP2* inhibisyonunun, gempitabin ile indüklenen mitokondriyal süperoksit üretimini ve apoptozu güçlü bir şekilde artırarak kanser hücresi proliferasyonunu sinerjik olarak inhibe ettiğini bulmuşlardır (84). Bilindiği gibi mesane kanserinde gempitabin ve sisplatin en sık kullanılan intravezikal kemoterapötik ajanlardandır. Günümüzde mesane karsinomlarında derin kas invazyonu olmasa bile nüks görülen hastalara TUR

işlemi sonrası kemoterapötik ilaçlar verilmektedir. Biz de çalışmamızda nüks görülen hastalarda nüks olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek *UCP2* ekspresyon seviyeleri olduğunu tespit ettik. Literatürde bu konuda henüz bir çalışma bulunmamakla beraber, çalışmamız yapılan diğer araştırmalara bakılarak sık tekrar eden mesane kanseri hastalarında *UCP2* inhibisyonu ile yeni bir tedavi protokolü oluşturulmasına dair yön verme potansiyeline sahiptir.

FNDC5/irisin'in temel etki mekanizması lipid esmerleşmesini yani adaptif termojenezi, fosforile p38 ve fosforile ERK seviyelerini artırarak, *UCP1* ve diğer termojenik genlerin ekspresyon seviyesinin yukarı regülasyonu aracılığı ile sağlamaktır. Literatürde son yıllarda artan kanser hücrelerinin metabolizması ile ilgili çalışmalarda *FNDC5*/irisinin önemli bir rol oynadığını bildiren çalışmalar dikkati çekmektedir.

Literatürde *FNDC5*/irisinin farklı dokularda değişen ekspresyon düzeylerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Liu ve ark. irisinin pankreas kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastatik yeteneğini inhibe ettiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak İ-PÜK'lerde Nİ-PÜK'lere göre anlamlı olarak azalmış *FNDC5* mRNA ekspresyonu saptadık. İrisin artışının AMPK-mTOR yolu üzerinden hücre enerji homeostazının sürdürülmesinde rol oynayan ve EMT'nin başlatılması için de gerekli olan AMPK'yı aktive ettiği dolayısıyla mTOR sinyal yolunu inhibe ederek gerçekleştirdiğini göstermişlerdir (85). Ayrıca literatürde mesane kanserinde sık görülen mTOR yolağının aktivasyonu ile tümörün progresyon ve invazyon kabiliyetinin arttığı bildirilmiştir (86). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ile birleştirildiğinde *FNDC5*'in mesane kanserinde de mTOR yolağı üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Gannon ve ark. meme kanseri hücre hatlarının popülasyon büyüklüğü, invazyonu ve göç kapasitesi üzerinde irisinin inhibitör etkisini göstermişlerdir. Çalışmamızda iris ekspresyonlarını değerlendirmemiş olsak da biz de *FNDC5* ekspresyonlarının İ-PÜK'lerde anlamlı derecede azalmış olduğunu gördük. Ancak tümör boyutu ve metastaz varlığı ile *FNDC5* ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki

saptamadık. Söz konusu çalışmada irisinin bu etkisini kaspaz aktivitesinin uyararak ve aktive B hücrelerini, TNF gibi diğer miyokinlerin tersi bir işlevi olan NF-κB aktivitesini inhibe ederek malign hücrelerin apoptozunu indükleyerek gerçekleştirdiği ifade edilmiştir (87). Daha önce de bahsettiğimiz gibi literatürde pro-inflamatuar sitokinler, kemokinler ve NF-κB'nin protein etkileşimlerini, regülasyonunu ve gen ekspresyonunu düzenleyerek mesane kanserinin ilerlemesinde kritik bir öneme sahiptir (75). FNDC5'in mesane kanserlerinde de bu yolları kullanıyor olması muhtemeldir.

Aslan ve ark. prostat kanseri hastalarında ve sağlıklı erkek bireylerde serum irisin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Kanser hastalarında serum irisin düzeylerinin sağlıklı erkek bireylere kıyasla daha az olduğunu tespit etmişlerdir (88). Biz de çalışmamızda literatürü destekler nitelikte, invaziv karsinomlarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış *FNDC5* mRNA seviyeleri tespit ettik.

Altay ve ark. ise önceki bilgilerin aksine renal hücreli karsinom dokularında kontrol grubuna göre FNDC5/irisin ekspresyon düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir (89). Bizim çalışmamızda irisin protein ekspresyonları değerlendiremedi. Ancak, biz *FNDC5* mRNA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Nİ-PÜK'lerde kontrole göre artmış olduğunu, İ-PÜK'lerde ise Nİ-PÜK'lere ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan azalmış olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda elde ettiğimiz *FNDC5* mRNA seviyeleri ile bahsi geçen literatürdeki protein seviyeleri arasında tezatlık bulunması protein oluşum sürecinde etkili olan posttranslasyonel modifikasyonlarla ve irisinin farklı dokularda değişen ekspresyonu olan bir miyokin olması ile ilişkili olabilir.

Literatürde irisin ile tümör metastazı ilişkisinin incelendiği çalışmalar da dikkati çekmektedir. Pinkowska ve ark. küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hastalarında lenf nodu metastazı olan ile olmayanlar arasındaki serum irisin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Lenf nodu metastazı olan hastalardan alınan örneklerde, metastazı olmayanlara kıyasla irisin seviyelerinde bir azalma

gözlemlemişlerdir (61). Shao ve ark. da bununla uyumlu şekilde yine küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda irisinin dokudaki artmış ekspresyonunun metastazı inhibe ettiğini bulmuşlardır (90). Çalışmamızda serum ya da doku iris düzeyleri incelenmemiş olup, mevcut metastazı olan hastalarda *FNDC5* gen ekspresyon düzeyi metastazı olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada irisinin PI3K/Akt fosforilasyonu ve gen ekspresyonunu inhibe etmekten sorumlu, E-cadherin'in ana düzenleyicisi olan transkripsiyon faktörü Snail üzerindeki inhibitör etkisini de göstermişlerdir. Dolayısıyla PI3K/Akt/Snail yoluyla aracılığıyla irisinin EMT'yi inhibe ettiğini ve akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunun, migrasyonunu ve invazyonunu azalttığını ortaya koymuşlardır. Bununla uyumlu olarak da çalışmamızda noninvaziv dokularda *FNDC5* ekspresyonu invaziv dokulara göre daha yüksekti.

Literatürde *FNDC5*/irisinin aynı tümörlerde birbirleriyle çelişen ekspresyonları da bildirilmiştir. Kong ve ark. irisinin inhibisyonunun osteosarkom hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu önemli ölçüde baskıladığını ortaya koymuştur. Söz konusu çalışmada irisinin , E-cadherin, N-cadherin, vimentin, fibronektin, MMP2, MMP-7 ve MMP-9 ekspresyonunu düzenleyerek, ayrıca STAT3/Snail sinyal yolu aracılığıyla (STAT3 fosforilasyonunu ve Snail ekspresyonunu baskılayarak) osteosarkom hücrelerinde IL-6 ile indüklenen EMT'yi tersine çevirdiğini göstermişlerdir (91). Bunun aksine Cheng ve ark. ise osteosarkom hastalarında serum ve dokularında *FNDC5*/irisin seviyesinin azaldığını, *FNDC5*'in osteosarkom hücrelerinde düşük oranda ifade edildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada *FNDC5* ve iris seviyesinin artışının E-cadherin ve diğer epitelyal belirteç proteinlerinin ekspresyonunu yukarı doğru düzenlerken, N-cadherin ve MMP gibi diğer mezenkimal belirteç proteinlerinin ekspresyonunu aşağı doğru düzenleyerek hücre göçünü, invazyonunu ve EMT'yi baskıladığını bildirmişlerdir (92). Biz çalışmamızda serum iris düzeylerine bakmadık sadece dokulardaki *FNDC5* gen ekspresyonunu değerlendirdik. İ-PÜK olan olgularda Nİ-PÜK ve kontrol grubuna göre *FNDC5* ekspresyonlarında anlamlı bir azalma saptadık. Cheng ve ark. *FNDC5* üzerinden yaptığı değerlendirme bizim çalışmamızı destekler nitelikte iken, Kong ve ark. yaptığı çalışma bunun aksini iddia etmektedir. Ancak bu çelişkinin sebebi *FNDC5*'in gen ifadesi ile *FNDC5*/irisinin protein ifadelerinin farklı yapılar olması,

serum irisini ile doku irisinin farklı yöntemler ile değerlendirilmesi ve seviyelerinin birbiri ile korelasyon göstermiyor olması olabilir.

Provatopoulou ve ark. da meme kanseri hastalarında kontrollere kıyasla daha düşük serum irisin seviyeleri bulmuşlardır. Çalışmamızda serum irisin seviyelerini değerlendirmemiş olsak da invaziv karsinomlarda, kontrole ve noninvazivlere göre azalmış *FNDC5* ifadesi olduğunu bulduk. Aynı çalışmada yüksek irisin seviyelerinin tümör evresi, tümör boyutu ve lenf nodu metastazını da artırdığını ifade etmişlerdir (93). Bunun aksine Zhang ve ark. nın meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada ise serum irisin seviyelerinin spinal metastazı olanlarda olmayanlara kıyasla daha düşük olduğunu göstermişlerdir (94). *FNDC5* mRNA seviyelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda ise mesane kanserinde *FNDC5* düzeyleri ile tümör boyutu, evreyi etkileyen parametrelerden biri olan derin kas invazyonu ve metastaz varlığı arasında bir ilişki bulamadık. Ancak metastazı olan iki adet hastamızın olması nedeniyle anlamlılık elde edememiş olabileceğimizi düşünmekteyiz.

Altay ve ark. indüklenmiş mide kanseri oluşturdukları fareler ile yaptıkları bir çalışmada farelerin BYD ve KYD'deki *FNDC5* mRNA, irisin protein ve *UCPI* mRNA ekspresyon düzeylerine bakmışlardır (95). İndüklenmiş mide kanseri olan farelerde BYD ve KYD'de *FNDC5* ve irisin ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını ve tümör ilerlemesiyle birlikte her iki adipöz dokuda da irisin ekspresyonunda bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak kanserli dokularda normal dokulara kıyasla irisin ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık izlememişlerdir. Bunun aksine Shahidi ve ark. da mide kanseri olan hastalar ile sağlıklı insanlardaki serum irisin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında mide kanseri hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek serum irisin seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir (96). Biz de çalışmamızda hastaların adipöz dokularında değil sadece tümör dokularında *FNDC5* ve *UCPI* ekspresyonlarını değerlendirdik. Nİ-PÜK grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmış *FNDC5* mRNA ekspresyonu olduğunu bulduk. Ancak İ-PÜK'lerde kontrole göre *FNDC5* ekspresyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş saptadık. *UCPI* ekspresyonlarının ise hem Nİ-PÜK grubunda hem de İ-PÜK grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğunu gösterdik. Aynı çalışmada BYD ve KYD'de ölçülebilir düzeyde *UCPI* ekspresyonu gözlememişlerdir. Bunun sebebi

olarak da yeterli miktarda *FNDC5* ekspresyonu elde edilememesi ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda her iki genin ekspresyonu da invaziv tümörlerde anlamlı şekilde azalmış olup, *UCPI* gen ekspresyon düzeyi ile *FNDC5* gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında aralarında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon da mevcuttu.

Aydın ve ark. sağlıklı mide, özofagus, kolon, karaciğer ve pankreas dokularında pozitif irisin ekspresyonu olduğunu bulmuşlardır (97). Ayrıca bu organlara ait bazı malignitelerde yani, gastrik adenoskuamöz karsinom, gastrik adenokarsinom, gastrik nöroendokrin karsinom, gastrik taşlı yüzük hücreli karsinom, özofagus adenokarsinomu, özofagusun nöroendokrin karsinomu, kolon adenokarsinomu, müsinöz kolon adenokarsinomu, hepatoselüler karsinom ve pankreatik duktal adenokarsinomda sağlıklı dokularına göre daha yüksek irisin ekspresyonu gözlemlemişlerdir. Ancak hepatosellüler karsinomda tüm gastrointestinal sistemin tersine normal karaciğer dokusuna kıyasla daha düşük irisin ekspresyonu saptamışlardır. Pazgan-Simon ve ark. da benzer şekilde serum irisininin de hepatosellüler karsinomlu hastalarda azalırken, sirozlu hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır (98). Ayrıca, söz konusu çalışmada irisin seviyelerinin hepatosellüler karsinomun ve sirozun daha ileri evrelerinde önemli ölçüde azaldığını ifade etmişlerdir. Biz de literatürde ilk olarak normal mesane dokusunda ve mesanenin papiller ürotelyal karsinomlarında *FNDC5* ekspresyonlarını değerlendirdik. Her ne kadar çalışmamızda irisin proteinine ya da serum irisine bakmamış olsak da *FNDC5* gen ekspresyon düzeylerinin hepatosellüler karsinomlar ile yapılan çalışmalarla uyumlu olarak İ-PÜK'lerde kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu izledik. Ancak değerlendirilen dokularda derin kas invazyonu ve metastaz gibi evreyi etkileyen parametrelerle anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Yapılan çalışmalarda irisinin doku ekspresyon düzeyleri ile serum düzeyleri arasındaki uyumsuzluklar *FNDC5*'ten seruma irisin salgılanma mekanizmasının henüz yeterince aydınlığa kavuşturulamamış olması ile açıklanmaktadır (99). İrisinin *FNDC5*'in metabolik etkilerine aracılık eden salgı peptidi olması sebebiyle üretim aşamasında posttranslasyonel modifikasyona (glikozile-nonglikozile olması, protein

yarı ömrü, protein denatürasyonu gibi) uğrama ihtimali önemli bir etken olabilir. Ayrıca değişen serum irisin konsantrasyonları yağ veya kas dokusu gibi farklı dokular tarafından irisin salgılanmasının bir sonucu da olabilir. Literatürde mesane karsinomlarındaki irisin ekspresyonu ya da *FNDC5* mRNA ekspresyonu ile ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde *FNDC5* mRNA ekspresyonunun istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da Nİ-PÜK'te kontrol grubuna kıyasla artış olduğunu ve İ-PÜK grubunda Nİ-PÜK'e ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu saptadık. Mesane kanserinde düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar ile yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomların birbirinin devamı şeklinde değil, farklı yollar üzerinden geliştiği bilirse de yüksek dereceli tümörlerin daha agresif bir seyir izlediği bilinmektedir. Tümör başlangıç evrelerinde *FNDC5* artmış ekspresyonu gerekli iken, tümörün agresifliği arttıkça *FNDC5* ekspresyonunun azaldığını söyleyebiliriz. Yani elde ettiğimiz veriler ile literatürü destekler niteliktedir.

Literatürde *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri ile kemoterapiye yanıtın ilişkisini inceleyen bir çalışmada Fan ve ark. paklitaksele duyarlı ve dirençli küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hücre hatlarında *FNDC5*'in gen ekspresyon düzeylerine bakmışlardır. *FNDC5*'in artmış ekspresyonunun NF- κ B inhibisyonu aracılığıyla çoklu ilaç direnci proteininin ekspresyonunu inhibe ederek paklitaksele duyarlı veya dirençli küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hücre hatlarında paklitaksel kemosensitivitesini artırdığını bulmuşlardır (100). Bilindiği gibi mesane kanserlerinde kas invazyonu gösteren vakalar ile invazyon göstermese bile nüks görülen hastalara kemoterapi uygulanmaktadır. Özellikle noninvaziv ürotelyal karsinomların düşük dereceli bile olsalar sık tekrarlayarak tedavi zorluğu oluşturduğu bilinmektedir. Her ne kadar çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların kesin tedavi protokollerini bilmesek de, paklitaksel mesane kanseri hastalarında yaygın olarak kullanıldığı bilinen bir kemoterapötik ajandır. Çalışmamızda anlamlı olmasa da nüks olan hastalar ile olmayan hastalar *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri yönünden kıyaslandığında nüks olanlarda daha düşük ekspresyon saptadık. Bu bulgular literatürdeki yüksek *FNDC5* ekspresyonunun kemoterapötiklere duyarlılığı artırdığını söyleyen çalışmalarla uyumludur.

Literatürde *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5*'in mRNA ekspresyonlarının mesane karsinomlarındaki rolünü gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak serum irisin ile mesane karsinomlarının ilişkisini ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Taken ve ark. ile Esawy ve Abdel-Samd mesane kanseri olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum irisin seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir (101,102). Bunlarla uyumlu şekilde biz de çalışmamızda her ne kadar serum irisin seviyelerini değerlendirmemiş olsak da *FNDC5* mRNA ifadelerinde İ-PÜK'lerde kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptadık. Ayrıca söz konusu çalışmalarda irisin seviyesi kas invaziv olan hastalarda kas invaziv olmayan hastalara kıyasla da anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ancak bizim çalışmamızda derin kas invazyonu gösteren dokular ile göstermeyenler arasında *FNDC5* seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Esawy ve Abdel-Samd'ın çalışmasında ayrıca tüm hasta grubunda incelenen genel sağkalım oranlarında yüksek irisin düzeyine sahip hastaların genel sağkalım oranları, düşük irisin düzeyine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat bizim çalışmamızda *FNDC5* ifadesinin sağkalımla arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Ayrıca bu çalışmada VKİ'nin mesane karsinomları üzerindeki progresyon, nüks ve kötü sağkalım oranı ile muhtemel ilişkili olduğunu ileri sürmüşler ve mesane karsinomu hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek VKİ olduğunu ortaya koymuşlardır. Literatürde irisinin, kanser ilerlemesi sırasında indüklenen lipogeneze telafi edici bir yanıt olarak de novo lipogenezi inhibe ederek BYD'de triasilgliserollerini hidrolize edip kanserdeki kilo kaybından sorumlu olabileceğini ifade eden, yani serum irisin düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyon olmasının beklenen bir durum olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (96). Esawy ve Abdel-Samd'ın elde ettikleri sonuç ile VKİ ile serum irisin düzeyleri arasında beklenen negatif korelasyonu doğrulamışlardır. Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların VKİ'lerini değerlendirmek istedik ancak veri tabanımızda hastaların VKİ bilgileri bulunmadığı için karşılaştırma yapamadık. Ancak ileriki çalışmalarda hastaların VKİ'leri ile ekspresyon profillerinin karşılaştırılmasından elde edilecek verilerin literatüre anlamlı katkısı olabileceği görüşündeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Mesane kanserlerinin oldukça yüksek insidansa ve mortaliteye sahip tümörler olması nedeniyle bu tümörlerin patogenezinin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.
2. Çalışmamıza DSÖ 2022 kriterlerine göre 30 adet Nİ-PÜK ve 30 adet İ-PÜK tanısı alan hastalar ile normal ürotelyal epitele sahip 24 adet olgu olmak üzere toplam 84 olgu dahil edilmiştir.
3. Tüm olguların *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* mRNA ekspresyonlarına RT-qPCR yöntemi ile bakılmıştır. Gen ekspresyonları histopatolojik ve klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız mesane kanserlerinde sözü geçen genlerin ekspresyon düzeylerini değerlendiren ilk çalışma olması sebebi ile literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.
4. *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5*'in ekspresyon düzeylerinin gruplar arasında farklı olduğu bulundu.
5. *UCP1* geninde İ-PÜK grubunda daha belirgin olmak üzere hem Nİ-PÜK hem de İ-PÜK grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmış ekspresyon düzeyleri görüldü.
6. Nekroz olan vakalar ile nekroz olmayan vakalar karşılaştırıldığında nekroz izlenen vakalarda *UCP1* gen ekspresyon düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulundu.
7. *UCP1* gen ekspresyon düzeylerinin diferansiyasyon gösteren vakalarda diferansiyasyon izlenmeyen vakalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi.
8. *UCP2* geninde Nİ-PÜK grubunda kontrol grubuna göre bakıldığında istatistiksel olarak daha yüksek ekspresyon seviyeleri saptandı.
9. *UCP2* gen ekspresyon düzeyleri derin kas invazyonu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.
10. *UCP2* gen ekspresyon düzeylerinin nüks görülen vakalarda nüks olmayan vakalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu saptandı.

11. *FNDC5* geninde İ-PÜK grubu Nİ-PÜK ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Nİ-PÜK'lerden daha belirgin olmak üzere her iki gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük ekspresyon seviyeleri bulundu.
12. *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* gen ekspresyon düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldı. *UCP1* ve *UCP2* arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi. *UCP1* ve *FNDC5* arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon bulundu.
13. Demografik veriler kendi aralarında karşılaştırıldı. Muskularis propria invazyonu ile LVİ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. Muskularis propria invazyonu ile nekroz arasında anlamlı bir pozitif korelasyon izlendi. Nekroz ile diferansiyasyon arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca tümör boyutu ile nekroz arasında anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu.
14. Çalışmamız alanında ilk çalışma olmasına rağmen bazı kısıtlılıklar içermektedir. Bu kısıtlılıklar çalışmanın tek merkezli olması, moleküllerin yalnızca RT-qPCR yöntemi ile incelenmiş olması, dokudaki ve serumdaki protein seviyelerine bakılamamış olması ve az sayıda hasta içermesi olarak ifade edilebilir.
15. Hastalarda *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* mRNA düzeyleri mesane kanserinde tanıya katkı vererek, prognozu öngörmede yardımcı olabilir.
16. Çalışmamızdaki genler, tümör gelişim ve progresyonlarındaki önemli rolleri ile birer tedavi hedefi olarak kullanılabilmek potansiyeline sahiptir.

7. KAYNAKÇA

1. Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jul 2];57(8). Available from: [/pmc/articles/PMC8402079/](#)
2. Dyrskjøl L, Hansel DE, Efstathiou JA, Knowles MA, Galsky MD, Teoh J, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2023 Oct 10 [cited 2024 Jul 5];9(1):58. Available from: [/pmc/articles/PMC11218610/](#)
3. Skulachev VP. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 1998 Feb 25 [cited 2024 Jun 19];1363(2):100–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507078/>
4. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FND5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jun 22];27(3). Available from: [/pmc/articles/PMC8838669/](#)
5. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Twelfth Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:240-2.
6. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:910-2 .
7. Standrin S. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Forty- First Edition. London, Elsevier, 2016:1255-71.
8. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi. Güneş Kitabevi*. Ankara. Cilt 1 1997, 400-6.
9. Mills, S.E., Carter, D., Greenson, J.K., Reuter, V.E., & Stoler, M.H. (2012). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*: Wolters Kluwer Health.
10. Epstein, J I, Amin, M B, Reuter, V R, & Mostofi, F K. (1998). The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*, 22(12), 1435- 1448.
11. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018;
12. SEER Cancer Statistics Review 1975–2015; Noone, A.M., Howlader, N., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D.R., et al., Eds.; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2018.
13. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep 1;70(3):458–66.
14. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*

- [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jan 23];1(9):1282–90. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2451427>
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];70(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590>
 16. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, Van Der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *British Journal of Cancer* 2015 112:3 [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2024 Jan 23];112(3):594–600. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc2014601>
 17. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, da Costa JMC, Brindley PJ, Lopes C, et al. Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium*-induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumor Biology* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];37(8):11279–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-016-4997-y>
 18. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1995 Apr 5 [cited 2024 Jan 23];87(7):524–31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/87.7.524>
 19. Choi JB, Lee EJ, Han K Do, Hong SH, Ha US. Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: Stratification by smoking status. *Scientific Reports* 2018 8:1 [Internet]. 2018 Jan 17 [cited 2024 Jan 23];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19531-7>
 20. Bladder Cancer Symptoms - NCI [Internet]. [cited 2024 Jan 23]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/bladder/symptoms>
 21. Galgano SJ, Rais-Bahrami S, Porter KK, Burgan C. The Role of Imaging in Bladder Cancer Diagnosis and Staging. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188799/>
 22. Solomon JP, Hansel DE. The Emerging Molecular Landscape of Urothelial Carcinoma. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];9(3):391–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27523968/>
 23. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M, Taha NM. Intrinsic Molecular Subclassification of Urothelial Carcinoma of the Bladder: Are We Finally there? *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jan 23];26(4):251–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188799/>
 24. Meeks JJ, Carneiro BA, Pai SG, Oberlin DT, Rademaker A, Fedorchak K, et al. Genomic characterization of high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 23];7(46):75176–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27750214/>

25. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 Jan 23];22 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494856/>
26. Black AJ, Black PC. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jan 12];9(10):6565–75. Available from: <https://tcr.amegroups.org/article/view/41634/html>
27. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Burger M, Compérat E, et al. Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2024 Jan 23];6(3):479–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470647/>
28. Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2024 Jan 23];28(5):612–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412849/>
29. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jan 24];66(6):1065–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074764/>
30. Šoipi Š, Vučić M, Spajić B, Krušlin B, Tomić M, Ulamec M. REVIEW OF THE BLADDER CANCER MOLECULAR CLASSIFICATION PROPOSED: A NEW ERA – NEW TAXONOMY. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 17];60(3):519. Available from: </pmc/articles/PMC8907963/>
31. Blanca A, Lopez-Beltran A, Lopez-Porcheron K, Gomez-Gomez E, Cimadamore A, Bilé-Silva A, et al. Risk Classification of Bladder Cancer by Gene Expression and Molecular Subtype. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 17];15(7). Available from: </pmc/articles/PMC10093178/>
32. Bladder Cancer Treatment - NCI [Internet]. [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/bladder/treatment>
33. Yang J, Ueharu H, Mishina Y, Yang J. Energy metabolism: A newly emerging target of BMP signaling in bone homeostasis HHS Public Access.
34. Chen LQ, Cheung LS, Feng L, Tanner W, Frommer WB. Transport of sugars. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2024 Jan 27];84:865–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747398/>
35. Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 27];90(1):367–417. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20086080/>

36. Schweikhard ES, Ziegler CM. Amino acid secondary transporters: toward a common transport mechanism. *Curr Top Membr* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jan 27];70:1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177982/>
37. Kubik J, Humeniuk E, Adamczuk G, Madej-Czerwonka B, Korga-Plewko A. Targeting Energy Metabolism in Cancer Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jun 18];23(10). Available from: [/pmc/articles/PMC9146201/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39146201/)
38. Liberti M V., Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jun 19];41(3):211. Available from: [/pmc/articles/PMC4783224/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264783224/)
39. Bose S, Zhang C, Le A. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 May 21 [cited 2024 Jun 18];1311:3–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573693/>
40. Diaz-Ruiz R, Rigoulet M, Devin A. The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 18];1807(6):568–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804724/>
41. Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Robledo-Cadena DX, et al. Transcriptional Regulation of Energy Metabolism in Cancer Cells. *Cells* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 18];8(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600993/>
42. Hagland H, Nikolaisen J, Hodneland LI, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Tronstad KJ. Targeting mitochondria in the treatment of human cancer: a coordinated attack against cancer cell energy metabolism and signalling. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 18];11(8):1055–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665978/>
43. Hass DT, Barnstable CJ. Uncoupling proteins in the mitochondrial defense against oxidative stress. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jun 19];83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422637/>
44. Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: identification, properties and physiopathology. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Jun 19];34(2–3):465–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266187/>
45. Bouillaudsb F, Weissembachp J, Ricquierst D. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Complete cDNA-derived Amino Acid Sequence of Rat Brown Fat Uncoupling Protein*. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(4):1487–90.
46. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* [Internet]. 1997 Mar [cited 2024 Jun 19];15(3):269–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9054939/>
47. Xiong Z, Xiao W, Bao L, Xiong W, Xiao H, Qu Y, et al. Tumor Cell “Slimming” Regulates Tumor Progression through PLCL1/UCP1-Mediated Lipid Browning. *Adv Sci (Weinh)*

- [Internet]. 2019 May 17 [cited 2024 Jun 19];6(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31131187/>
48. Yu X, Shi M, Wu Q, Wei W, Sun S, Zhu S. Identification of UCP1 and UCP2 as Potential Prognostic Markers in Breast Cancer: A Study Based on Immunohistochemical Analysis and Bioinformatics. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2024 Jan 9];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35874806/>
 49. Huang J, Wang G, Liao K, Xie N, Deng K. UCP1 modulates immune infiltration level and survival outcome in ovarian cancer patients. *J Ovarian Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 19];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090503/>
 50. Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y. UCP2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of UCP2 in cancer. *FEBS Lett* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Jun 19];593(18):2525–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330574/>
 51. Esteves P, Pecqueur C, Ransy C, Esnous C, Lenoir V, Bouillaud F, et al. Mitochondrial retrograde signaling mediated by UCP2 inhibits cancer cell proliferation and tumorigenesis. *Cancer Res* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2024 Jun 19];74(14):3971–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853548/>
 52. Baffy G, Derdak Z, Robson SC. Mitochondrial recoupling: a novel therapeutic strategy for cancer? *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Aug 8 [cited 2024 Jun 19];105(4):469. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2170958/>
 53. Luby A, Alves-Guerra MC. UCP2 as a Cancer Target through Energy Metabolism and Oxidative Stress Control. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 19];23(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36499405/>
 54. Ren J, Niu G, Wang X, Song T, Hu Z, Ke C. Overexpression of FNDC1 in Gastric Cancer and its Prognostic Significance. *J Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 27];9(24):4586–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588242/>
 55. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte* [Internet]. 2013 Oct 22 [cited 2024 Jan 27];2(4):289–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052909/>
 56. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides (NY)*. 2014 Feb 1;52:68–73.
 57. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* [Internet]. 2012 Jan 26 [cited 2024 Jun 6];481(7382):463–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237023/>
 58. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 27];306(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398403/>

59. Carson BP. The Potential Role of Contraction-Induced Myokines in the Regulation of Metabolic Function for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017 May 2 [cited 2024 Jan 27];8(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28512448/>
60. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2024 Jun 6];175(7):1756-1768.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550785/>
61. Pinkowska A, Podhorska-Okółów M, Dzięgiel P, Nowińska K. The Role of Irisin in Cancer Disease. *Cells* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 22];10(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204674/>
62. Baffy G. Uncoupling protein-2 and cancer. *Mitochondrion* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 23];10(3):243–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005987/>
63. Donadelli M, Dando I, Pozza ED, Palmieri M. Mitochondrial uncoupling protein 2 and pancreatic cancer: A new potential target therapy. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2024 Jun 23];21(11):3232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264363752/>
64. Brandi J, Cecconi D, Cordani M, Torrens-Mas M, Pacchiana R, Dalla Pozza E, et al. The antioxidant uncoupling protein 2 stimulates hnRNPA2/B1, GLUT1 and PKM2 expression and sensitizes pancreas cancer cells to glycolysis inhibition. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];101:305–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989750/>
65. Massari F, Ciccarese C, Santoni M, Iacovelli R, Mazzucchelli R, Piva F, et al. Metabolic phenotype of bladder cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jun 26];45:46–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975021/>
66. Rupprecht A, Moldzio R, Mödl B, Pohl EE. Glutamine regulates mitochondrial uncoupling protein 2 to promote glutaminolysis in neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jun 23];1860(5):391–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885735/>
67. Tian Y, Du W, Cao S, Wu Y, Dong N, Wang Y, et al. Systematic analyses of glutamine and glutamate metabolisms across different cancer types. *Chin J Cancer* [Internet]. 2017 Dec [cited 2024 Jun 26];36(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116024/>
68. Madreiter-Sokolowski CT, Gyorffy B, Klec C, Sokolowski AA, Rost R, Waldeck-Weiermair M, et al. UCP2 and PRMT1 are key prognostic markers for lung carcinoma patients. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 23];8(46):80278–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113301/>
69. Sayeed A, Meng Z, Luciani G, Chen LC, Bennington JL, Dairkee SH. Negative regulation of UCP2 by TGF β signaling characterizes low and intermediate-grade primary breast cancer. *Cell Death Dis* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Jun 23];1(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364658/>

70. Su CC, Liu SH, Lee KI, Huang KT, Lu TH, Fang KM, et al. Cantharidin Induces Apoptosis Through the Calcium/PKC-Regulated Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Human Bladder Cancer Cells. *Am J Chin Med (Gard City N Y)* [Internet]. 2015 May 14 [cited 2024 Jun 30];43(3):581–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967669/>
71. Sreedhar A, Petruska P, Miriyala S, Panchatcharam M, Zhao Y. UCP2 overexpression enhanced glycolysis via activation of PFKFB2 during skin cell transformation. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 23];8(56):95504–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221144/>
72. Yu J, Shi L, Shen X, Zhao Y. UCP2 regulates cholangiocarcinoma cell plasticity via mitochondria-to-AMPK signals. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 23];166:174–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085159/>
73. Derdak Z, Mark NM, Beldi G, Robson SC, Wands JR, Baffy G. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2024 Jun 23];68(8):2813–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413749/>
74. Derdák Z, Fülöp P, Sabo E, Tavares R, Berthiaume EP, Resnick MB, et al. Enhanced colon tumor induction in uncoupling protein-2 deficient mice is associated with NF-kappaB activation and oxidative stress. *Carcinogenesis* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Jun 23];27(5):956–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401637/>
75. Walter CEJ, Durairajan S, Periyandavan K, C GPD, G DJD, A HRV, et al. Bladder neoplasms and NF-κB: an unfathomed association. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2024 Jun 26];20(5):497–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228251/>
76. Horimoto M, Resnick MB, Konkin TA, Routhier J, Wands JR, Baffy G. Expression of uncoupling protein-2 in human colon cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2024 Jun 23];10(18 Pt 1):6203–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448008/>
77. Kuai XY, Ji ZY, Zhang HJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer and its clinical significance. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2010 Dec 12 [cited 2024 Jun 23];16(45):5773. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2097996/>
78. Li W, Nichols K, Nathan CA, Zhao Y. Mitochondrial uncoupling protein 2 is up-regulated in human head and neck, skin, pancreatic, and prostate tumors. *Cancer Biomark* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 23];13(5):377–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440978/>
79. Wu S, Luo C, Hameed NUF, Wang Y, Zhuang D. UCP2 silencing in glioblastoma reduces cell proliferation and invasiveness by inhibiting p38 MAPK pathway. *Exp Cell Res* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jun 23];394(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470336/>
80. Ayyasamy V, Owens KM, Desouki MM, Liang P, Bakin A, Thangaraj K, et al. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin. *PLoS One* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2024 Jun 23];6(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935467/>

81. Mailloux RJ, Adjeitey CNK, Harper ME. Genipin-induced inhibition of uncoupling protein-2 sensitizes drug-resistant cancer cells to cytotoxic agents. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 23];5(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967268/>
82. Yu J, Shi L, Lin W, Lu B, Zhao Y. UCP2 promotes proliferation and chemoresistance through regulating the NF- κ B/ β -catenin axis and mitochondrial ROS in gallbladder cancer. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811866/>
83. Santandreu FM, Roca P, Oliver J. Uncoupling protein-2 knockdown mediates the cytotoxic effects of cisplatin. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Jun 23];49(4):658–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595066/>
84. Dalla Pozza E, Fiorini C, Dando I, Menegazzi M, Sgarbossa A, Costanzo C, et al. Role of mitochondrial uncoupling protein 2 in cancer cell resistance to gemcitabine. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jun 23];1823(10):1856–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705884/>
85. Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323244/>
86. Huan J, Grivas P, Birch J, Hansel DE. Emerging Roles for Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Complexes in Bladder Cancer Progression and Therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jul 4];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326708/>
87. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2024 Jun 23];136(4):E197–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124080/>
88. Aslan R, Alp HH, Eryılmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz S, et al. Can the Irisin be a Biomarker for Prostate Cancer? A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];21(2):505–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102531/>
89. Altay DU, Keha EE, Karagüzel E, Mentese A, Yaman SO, Alver A. The diagnostic value of FNDC5/Irisin in renal Cell Cancer. *International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jun 23];44(4):734. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306092672/>
90. Shao L, Li H, Chen J, Song H, Zhang Y, Wu F, et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2017 Apr 8 [cited 2024 Jun 23];485(3):598–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986567/>
91. Kong G, Jiang Y, Sun X, Cao Z, Zhang G, Zhao Z, et al. Irisin reverses the IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cell migration and invasion through the

- STAT3/Snail signaling pathway. *Oncol Rep* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Jun 23];38(5):2647–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048621/>
92. Cheng G, Xu D, Chu K, Cao Z, Sun X, Yang Y. The Effects of MiR-214-3p and Irisin/FNDC5 on the Biological Behavior of Osteosarcoma Cells. *Cancer Biother Radiopharm* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jun 23];35(2):92–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073886/>
 93. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2024 Jun 23];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560078/>
 94. Zhang ZP, Zhang XF, Li H, Liu TJ, Zhao QP, Huang LH, et al. Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis. *Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 23];97(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3044558/>
 95. Altay DU, Keha EE, Yaman SO, Ince I, Alver A, Erdogan B, et al. Investigation of the expression of irisin and some cachectic factors in mice with experimentally induced gastric cancer. *QJM* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];109(12):785–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256459/>
 96. Shahidi S, Hejazi J, Moghimi M, Borji S, Zabihian S, Fathi M. Circulating Irisin Levels and Redox Status Markers in Patients with Gastric Cancer: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jun 23];21(10):2847. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798161/>
 97. Aydin S, Kuloglu T, Ozercan MR, Albayrak S, Aydin S, Bakal U, et al. Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers. *Biotech Histochem* [Internet]. 2016 May 18 [cited 2024 Jun 23];91(4):242–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963139/>
 98. Pazgan-Simon M, Zuwala-Jagiello J, Menzyk T, Bator M, Derra A, Lekstan A, et al. Serum betatrophin and irisin levels in hepatocellular carcinoma. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];71(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554846/>
 99. Cebulski K, Nowińska K, Jabłońska K, Romanowicz H, Smolarz B, Dzięgiel P, et al. Expression of Irisin/FNDC5 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jun 23];23(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408891/>
 100. Fan GH, Zhu TY, Huang J. FNDC5 promotes paclitaxel sensitivity of non-small cell lung cancers via inhibiting MDR1. *Cell Signal* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jun 23];72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353410/>
 101. Taken K, Aslan R, Eryilmaz R, Alp HH, Huyut Z, Dönmez Mİ. Serum irisin is a novel biomarker for bladder cancer detection. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jun 23];54(1):55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807348/>

102. Esawy MM, Abdel-Samd KM. The diagnostic and prognostic roles of serum irisin in bladder cancer. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jun 23];44(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139156/>



8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Buse Bayazıt Gözüküçük

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi:

Yabancı dil: İngilizce

II-Eğitimi

2020-2024-SBÜ Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

2012-2019-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce, Ankara

2008-2012-Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, Ankara

2000-2008-Ahmet Haşim İlköğretim ve Ortaokulu, Ankara

III-Unvanları

2020-Uzmanlık Öğrencisi

2019-Pratisyen Hekim

IV-Mesleki Deneyimi

2020-2024- SBÜ Bilkent Şehir Hastanesi (Uzmanlık Öğrencisi)

2019-Kırşehir Kaman Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Avrupa Patoloji Derneği

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları:

Aydın AH, **Bayazıt Gözüküçük B**, Turhan N. STRONGYLOIDES

STERCORALIS: A RARE CASE DIAGNOSED WITH ESOPHAGEAL SWAB

SAMPLE. Kırıkkale Uni Med J. 2023;25(1):166-9.

Özdüzgün Polat S, **Bayazıt Gözüküçük B**, Yılmaz E, Ağaçkiran Y.

MENINGOTHELIOID NODULES COEXISTING WITH PULMONARY
HYDATID CYST:A RARE CASE REPORT. Kırıkkale Uni Med J. 2024;26(1):117-
9.

Bayazıt Gözüküçük B, Güresci S., İmmünohistokimyasal ve moleküler bulgular
eşliğinde andiferansiye yuvarlak hücreli sarkomlar
58 olguluk tek merkez deneyimi, **Sözlü Sunum**, 32.Ulusal Patoloji Kongresi,
Antalya, 2023

Bayazıt Gözüküçük B, Ozan S., Turhan N., Yenidoğanda Mezenkimal Hamartom,
31. Ulusal Patoloji Kongresi, Poster sunum, Çevrimiçi, 2022

Bayazıt Gözüküçük B, Turhan N., Erdoğan F., Şenel E., Nadir Bir Tümör; 5
Yaşında Çocuk Hastada Özefagusun İnflamatuvar Myofibroblastik Tümörü, 30.
Ulusal Patoloji Kongresi, Poster sunum, Çevrimiçi, 2021

Bayazıt Gözüküçük B, Aydın AH., Dinçer N., Komplet Hydatidiform Mol İçeren
İkiz Gebelik: Olgu Sunumu, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Poster sunum, Çevrimiçi,
2021

VII- Bilimsel Etkinlikleri

2021, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, Çevrimiçi
2022, 31.Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir
2023, 32.Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya
2024, 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, İstanbul

VIII- Diğer Bilgiler

Anadolu Patoloji Derneği, Akciğer Kanseri Kursu, Çevrimiçi, 2020
Ege Patoloji Derneği, Pankreas ve Periapuller Bölge Tümörleri Kursu, Çevrimiçi,
2021
Ankara Patoloji Derneği, 11. Patoloji Kış Okulu, Ankara, Çevrimiçi, 2021
Türk Patoloji Derneği, Jinekopatolojide Güncel Gelişmeler ve DSÖ 2020
Sınıflandırmasındaki Yenilikler Kursu, Çevrimiçi, 2021

Moleküler Patoloji Günü V- Primeri Bilinmeyen Tümörlerde Tanısal Biyobelirteçler
Kursu, Çevrimiçi, 2021

Sitopatoloji Derneği, IV.İnteraktif Multisistem Sitopatoloji Çalıştayı, Çevrimiçi,2022

Anadolu Patoloji Derneği, Pediatrik Solid Tümörler Kursu, 2022

Sitopatoloji ve Çukurova Patoloji Derneği, Olgularla Tiroidin Sito-histo patolojisine
yolculuk, 2022

Anadolu Patoloji Derneği, Lenf Nodu Patolojisi Kursu, Çevrimiçi, 2022

Çukurova Patoloji Derneği, Karaciğer Patolojisi Kursu, Adana, 2023

Anadolu Patoloji Derneği, Biyopsiden rapora kemik patolojisine genel yaklaşım
kursu, Çevrimiçi, 2023

Ankara Patoloji Derneği, 12. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, Ankara, 2022

Pediatric-Perinatal Patoloji Temel Kursu-1, Ankara, Çevrimiçi, 2023

Ankara Patoloji Derneği, 13. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, Ankara, 2023

Ankara Patoloji Derneği, 14. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, Ankara, 2024

EK-1.: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-4429

4429-no’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Genlerin Mesanenin Papiller Ürotelyal Karsinomlarındaki Yeri” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

13/12/2023

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

EK-2.: Tez Konusu Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2024-333988



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--333988
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

19.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.02.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 117 (yüz on yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Etk:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL488U8U* Pin Kodu :07172
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keciören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-sbysa>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Önvanı: Uzman



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
Kübra KOÇAKLI	GTF Çocuk Sağ ve Hst	Febril konvülsiyon geçiren hastaların demografik verileri ve beslenme şekli ile febril konvülsiyon arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
Onur Emre ÜNAL	GTF Aile Hek AD.Bşk.lığı	Evde Sağlık Hizmetleri'nde takipli olan 65 yaş ve üstü hastaların Pnömonokok ve İnfluenza aşılırları ile aşılama oranları, aşı reddi ile ilgili görüşleri ve etki eden faktörler	Kabul Edildi.
Dr. Sena TAMER	Ankara Şehir SUAM	Acil servis travma nedeniyle başvuran 7-17 yaş arası çocuklarda periferik damaryolu açılırken topikal anestezi spreyin ağrıya etkisi	Kabul Edildi.
Dr. Oğuz Mehmet ÇEVİK	GTF Çocuk Cerrahi AD.Bşk.lığı	Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeksin (SII) testis torsiyonu ve epididimoorsit ayırıcı tanısındaki etkinliği	Kabul Edildi.
Dr.Büşra ŞEN YILDIRIM	GTF Kadın Hst ve Doğ AD.	Pan-İmmün inflamasyon değerinin (PIV) over kanseri prognozunun öngöründeki yeri	Kabul Edildi.
Dr.Çizel PALAS	Ankara Sağlık SUAM	NonEktazik Kornea Patolojilerinde,DALK ve PKP Cerrahisinin, Yüksek Sıralı Aberasyonlara ve Görsel Fonksiyonlara Etkisi	Kabul Edildi.
Dr.Bekem GÜVENİR	Ankara Sağlık SUAM	Çocukluk Çağı Katarakt Cerrahisi ve Görsel Rehabilitasyon Sonuçlarımız	Kabul Edildi.
Dr.Ömer Faruk ÇELİK	Ankara Sağlık SUAM	Resveratrol ve hyaluronik asitin ratlarda oluşturulan deneysel osteoartrit modelinde tedavi edici etkinliğinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
Dr. Aylin VAR	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD	Akciğer Tüberkülozunun laboratuvar tanısında Xperd MTB/RIF ultra testinin dışı örneklerinde tanılmal performansının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
Dr.Atakan ERDOĞAN	Ankara Sağlık SUAM	2-15 Yaş Arası Onkolik kırıklarında plak ile osteosentez ve TEN uygulama tedavilerinin sonuçlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
Dr. Efe Volga ÖZKAN	Ankara Şehir SUAM	Koroner arter bypass cerrahisinde total intravenöz anestezi veya inhalasyon anestezisinin inflamatuvar bio belirteçlere etkisi ve bunların erken postoperatif komplikasyonlara ilişkisi	Kabul Edildi.
Dr.Ayşe Güliz KIRIKÖZ	Ankara Sağlık SUAM	Supraspinatus tendinopatisinde fizik tedaviye eklenne kuru iğnelemenin etkinliğinin araştırılması	Kabul Edildi.
Dr. Eda Nur ALDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Term gebeliklerde Placenta Dekolmanı tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebelerin hemogram parametreleri ile delta nötrofil indeksi (DNI) düzeylerinin placenta dekolmanını öngörme ve kötü doğum sonuçlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
Dr. Meryem YILDIZ	Ankara Şehir SUAM	Ebeveynlerinde Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Olan Prediyabeti Olmayan Kişilerde Sarkopeni Sıklığının Tespiti ve Sarkopeni ile Trigliserid-Glukoz indeksi ve Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
Dr. Buse BAYAZIT GÖZKÜÇÜK	Ankara Şehir SUAM	Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Genlerin Mesanenin Papiller Ürotelyal Karsinomlarındaki Yeri	Kabul Edildi.
Dr. Reyhan İrem MUTLU	Ankara Şehir SUAM	'Acil Servislerde Sepsis Tanısı Alan Hastalarda Hızlı Seri Entübasyonda İndüksiyon Ajanı Olarak Ketamin ve Etomidatin Karşılaştırılması: Randomize Kontrollü Bir Çalışma	Kabul Edildi.
Dr. Ramazan Burak TOLU	Ankara Şehir SUAM	37 Hafta ve Üstü Gebeliklerde Kategori 3 Nst ile Dni (Delta Nötrofil Index) ilişkisi	Kabul Edildi.
Dr. Ufuk TAKAK	Ankara Şehir SUAM	'Geriatrik hastalarda propofol ile genel anestezi indüksiyonu için Gözlemci Uyanıklık / Sedasyon	Kabul Edildi.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Buse BAYAZIT GÖZÜKÜCÜK
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi (Bilkent)
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	13.05.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	13.05.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Fazlı ERDOĞAN
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Tuba Dilay KÖKENEK ÜNAL

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Genlerin Mesanenin Papiller Ürotelyal Karsinomlarındaki Yeri
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Mesanenin papiller ürotelyal karsinomu ile normal ürotelyal epitel karşılaştırıldığında UCP1, UCP2 ve FNDC5 genlerinin ekspresyonlarında farklılık var mı?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Mesane kanseri dünyada izlenen kanserlerin %3,2'sini oluşturmaktadır olup, erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Kanserlerin sıklık sıralamasında 9. sırada yer alırlar ve erkeklerde kanser ilişkili ölümlerin 8. en sık nedenini oluştururlar. Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir ve bunların da büyük bölümü papiller morfolojidedir. Geriye kalan %10 oranındaki tümörler ise diğer epitelyal tümörler (skuamöz hücreli karsinom, adenokanser ve küçük hücreli kanser), mezenkimal tümörler ve komşuluk veya uzak metastaz yolu ile gelen sekonder tümörlerdir. 2022 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre ürotelyal tümörler invaziv ve non-invaziv ürotelyal neoplaziler olmak üzere iki kategoride incelenmektedir. Muskularis propria invazyonu göstermeyen mesane tümörlerinin %70'i non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, %20'si lamina propriaya invaze ürotelyal karsinom ve %10'u ürotelyal karsinoma in-situ olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak muskularis propria invazyonu bulunmayan olguların prognozu iyi olmakla birlikte bu olguların %30-80'i rekürrens, %10-45'i 5.yıl içinde progresyon (muskularis propria invazyonu) göstermektedir. Bu kanserler sık takip gerektiren ve prognozu değişkenlik gösteren kronik bir hastalık olarak kabul edilmekte olup tekrarlayan kontroller ve tedaviler gerektirirler. Muskularis propriaya invazyon gösteren tümörler daha agresif bir seyre sahip olup, tedavide operasyon ve kemoterapi yer almaktadır.

Tümörlerin oluşum ve gelişim süreçleri sırasında pek çok biyokimyasal ve metabolik olay gerçekleşmektedir. Özellikle malign neoplaziler sonsuz replikasyon kapasitesine sahip olup hücrelerin hayatta kalması ve çoğalması için sürekli bir enerji kaynağına ve hücresel metabolik olayların düzenlenmesine ihtiyaç duymaktadır. Malign hücrelerdeki metabolik yeniden programlama, tümör hücrelerinin enerji kullanımının düzenlenmesinde ve tümör gelişiminde önemli katkısı olan bir süreçtir. Bu süreç pek çok farklı faktör tarafından düzenlenmektedir. *UCP* ailesi mitokondriyal membranda molekül taşıyıcı olarak yer almakta olup, oksidatif fosforilasyon ve enerji üretimi regülasyonunda rol oynamaktadır. *UCP1* ve *UCP2* sağlıklı dokuda termoregülasyon, ATP üretimi ve reaktif oksijen substratlarının (ROS) düzenlenmesi ile ilişkili olup, tümörlü dokularda tümörögenез ve hatta kemoterapiye direnç ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. "Warburg etkisi" olarak da bilinen aerobik glikoliz, malign hücrelerin metabolik strese uyum sağlaması için kazanılmış önemli bir yetenek olup *UCP2* aerobik glikoliz sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. *UCP1* de solunum zincirinde adenosin trifosfat (ATP) üretiminin inhibisyonuna neden olur. *UCP2*, *PRPF40A* ve *COL1A1* artışı daha önce malign dokularda gözlenmiş ve hipoksi ve oksidatif strese yanıtla ilişkilendirilmiştir.

Fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (*FNDC5*), irisin salınmasına sebep olan transmembran yerleşimli bir prohormondur. İrisin, metabolik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan bir adipomiyokindir. İnflamasyon başta olmak üzere kanser de dahil pek çok süreçte etkili olduğu gösterilmiştir. İrisin'in, mitokondriyal membranda termogenin (*UCP1*) ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Malign tümörlerde artan irisin düzeylerinin lokal hipertermiye yol açabileceği, bunun sonucunda protein denatürasyonuna ve mitokondriyal solunum zincirinde ATP oluşumunu bloke ederek tümör büyümesinin inhibisyonuna yol açabileceği düşünülmektedir. İrisinin in vitro çalışmalarda tümör proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca epitelyal-mezenkimal transizyonun (EMT) inhibisyonunda da rol oynamaktadır.

UCP1, *UCP2* ve *FNDC5* mitokondri membranında yerleşmiş enerji metabolizmasında rol oynayan ve tümör gelişimine önemli katkısı olan birbirleriyle ilişkili genlerdir. Bu genlerin farklı tümörlerdeki ekspresyonları literatürde az sayıda çalışmada incelenmiş olup daha önce mesane kansinomlarıyla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde kolon, deri ve pankreas kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde aktif glikolizin eşlik ettiği anormal *UCP2* ekspresyonu gözlemlenmiştir. Safra kesesi kanserlerinde *UCP2* ekspresyonunun amplifiye olduğu ile ilgili anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. *UCP* ailesinin over kanseri hastalarında sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada diğer çoğu malignitenin aksine over kanserlerinde artmış *UCP1* seviyesinin tümör invazyonu, EMT'yi, metastazi, DNA onarımını ve anjiyogenezi downregüle edebileceğini göstermektedir.

UCP2'nin ayrıca tümörün ilerlemesinde paradoksal bir rolü vardır. Metabolizmayı teşvik ederek, ROS'u düzenleyerek, tümör apoptozunu önleyerek ve kemoterapiye tümör direncini artırarak meme kanserinde tümörün ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. *FNDC5*, böbrek, kolorektal ve meme kanserinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Meme kanseri hastalarında, tümör dokusunda artmış *FNDC5* / irisin ekspresyonu sağkalım ile ilgili iyi bir prognostik faktördür. Bir çalışmada Sorafenibe dirençli hepatoselüler karsinom (HCC) hücrelerinde *FNDC5* ekspresyonunun arttığı ve *FNDC5*'in yıkılmasının, sorafenibe dirençli HCC hücrelerinde ferroptoz seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. Adrenal kortikal karsinomlu hastaların tümör dokularında ise *FNDC5* ekspresyonu azaldığı tespit edilmiştir.

Ancak literatürde mesane tümörlerinde *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5* ekspresyonları ile ilgili daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Literatürde bazı tümörlerde *UCP1*, *UCP2* ve *FNDC5*'in farklı şekilde ekspresyon değişikliğine uğradığını gösteren çalışmalar mevcut olup mesane tümörlerinde daha önce yapılmış herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada mesanenin papiller ürotelyal karsinomlarında <i>UCP1</i>, <i>UCP2</i> ve <i>FNDC5</i> ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca ; • Normal ürotelyal epitel ile ürotelyal karsinom arasında ekspresyon farklılığının olup olmadığının araştırılması • İnvaziv yüksek dereceli ve non invaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar arasında ekspresyon farkı olup olmadığının araştırılması • Ekspresyon düzeylerinin tümörün diğer patolojik parametrelerle korelasyonunun araştırılması • Dolayısıyla bu belirteçlerin prognozu öngörmeye yardımcı olup olamayacakları, tedaviye yol gösterici olup olmayacaklarının ortaya konması amaçlanmaktadır.
4-Hipotez (Hypothesis) Mesane papiller ürotelyal karsinomunda, normal ürotelyal epitele kıyasla <i>UCP1</i>, <i>UCP2</i> ve <i>FNDC5</i> genlerinin ekspresyonlarında fark vardır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Çalışmamız tek merkezlidir. Mevcut araştırmamız tipik bir “retrospektif kohort” çalışmasıdır. Retrospektif çalışmalar aynı zamanda gözlemsel, analitik araştırmalardır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) 2020-2023 arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü’nde mesane TUR spesmenleri bulunan yaklaşık 90 olgu değerlendirilecektir. Seçilen spesmenler, mümkün olduğu kadar yeterliliği olan, net değerlendirilebilen, en az artefakta sahip olgular olacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Tanı grubu için rutin kullanılan parametreler - Hasta yaşı - Hasta cinsiyeti - Morfolojik yapısal atipi kriterleri (düşük dereceli-yüksek dereceli) - Muskülaris propriaya invazyonu - Nekroz varlığı - Lenfovasküler invazyon varlığı Araştırmaya özel parametreler: -<i>UCP1</i>, <i>UCP2</i> ve <i>FNDC5</i> genlerinin ekspresyonları
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Hasta yaşı, cinsiyeti, histolojik tipi ve derecesi gibi veriler hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) kayıtlı patoloji raporlarından elde edilecektir. Olgulara ait rutin inceleme sırasında yapılan parafin bloklar ve hematoxilen&eozen (H&E) yöntemle boyanmış patoloji laboratuvarı lam arşivinde bulunan lamalar arşivden alınarak yeniden değerlendirilecektir.

Bu olgulara ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde UCP1, UCP2 ve FNDC5 genlerinin ifadesi (varlığı, yokluğu ve yoğunluğu) değerlendirilip, hasta yaşı, cinsiyeti, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi ile karşılaştırılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 2020-2023 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji laboratuvarlarında non-invaziv papiller ürotelyal karsinom düşük dereceli, invaziv papiller ürotelyal karsinom yüksek dereceli tanısı almış ve kontrol grubu olarak normal ürotelyal epitel içeren yaklaşık 90 olgunun araştırmaya dahil edilmesi hedeflenmiştir. Yukarıda belirtilen zaman aralığı içerisinde ve dışlama kriterlerine göre geriye dönük olarak maksimum sayıdaki olgunun çalışmaya dahil edilmesi planlandığından önsel bir güç analizi yapılmamıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 16.0 veya GraphPad paket program kullanılarak yapılacaktır. Karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, ManWithney U test ve Sperman korelasyonu testi uygun olduğu şekilde kullanılacaktır. Post hoc Tukey test ile power analizi yapılacaktır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırmamız Helsinki deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olup denek araştırma etik kuralları ile çalışmıyacak niteliktedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) UCP1, UCP2, FNDC5, mesane, papiller ürotelyal karsinom

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥ 500 mL/blood loss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmayacağı belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	BUSE BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK
Kurumu	ANKARA ŞEHİR HASTANESİ (BİLKENT)
Zamanlık Alanı	TIBBİ PATOLOJİ
	DEĞERLENDİRME
Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
-Arka Plan ve Gerekçe Background/rationale)	UYGUNDUR
-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç Değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
0-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
1- İstatistiksel yöntemler (Statistical Methods)	UYGUNDUR
2-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
3- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakem'in kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
AKEM ADI SOYADI: KURUMU: ARİH:	Doç. Dr. Aynur ALBAYRAK Ankara Şehir Hastanesi (Bilkent) 22.12.2023

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	BUSE BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK
Kurumu	ANKARA ŞEHİR HASTANESİ (BİLKENT)
Zamanlık Alanı	TIBBİ PATOLOJİ
	DEĞERLENDİRME
Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
-Arka Plan ve Gerekçe Background/rationale)	UYGUNDUR
-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç Çıktıları (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
0-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
1- İstatistiksel yöntemler (Statistical Methods)	UYGUNDUR
2-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
3- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
AKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Başasistan Esra UÇARYILMAZ ÖZKAN (Bilkent) 22.12.2023

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	BUSE BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK
Kurumu	ANKARA ŞEHİR HASTANESİ (BİLKENT)
Zamanlık Alanı	TIBBİ PATOLOJİ
	DEĞERLENDİRME
Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
-Arka Plan ve Gerekçe Background/rationale)	UYGUNDUR
-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç Değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
0-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
1- İstatistiksel yöntemler (Statistical Methods)	UYGUNDUR
2-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
3- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
AKEM ADI SOYADI: KURUMU:	Doç. Dr. Nuran SÜNGÜ Ankara Şehir Hastanesi (Bilkent)
ARİH:	22.12.2023

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.