



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROSTAT KANSERİNİN SERUM İRİSİN
VE DOKU MİR-511-5P VE MİR- 6856-5P
SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ**

BEKİR ERDOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SADRETTİN PENÇE**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ
ŞUBAT/2024**

İTHAF



Doktora eğitim sürecinde tüm zor zamanlarda yanımda olan sevgili eşim Züheyra
ERDOĞAN'a...

TEŞEKKÜR

İlk olarak doktora danışmanlığımı kabul eden ve bana yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Sadrettin PENÇE'ye,

Çalışma için gerekli olan hasta ve kontrol örneklerinin toplanmasında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR ve mesai arkadaşlarına,

Çalışmamız için gerekli olan ortam ekipman ve sarf malzemeler konusunda laboratuvarını bize açan başta Doç. Dr. Halime Hanım PENÇE olmak üzere tüm SBÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ekibine,

Akademik eğitim ve iş hayatı noktasında tecrübe ve desteklerini esirgemeyen kayınpederim Ahmet ECİRLİ'ye,

Beni yeniden eğitim-öğretim ortamına kazandırmak için mücadele etmiş çıraklı eğitimi matematik öğretmenim Cevdet AYDIN'a,

Çalışmayı 2021/086 proje numarası ile destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Ayrıca tüm hayatım boyunca ve eğitim sürecinde bir şekilde emeği geçmiş tüm aileme ve dostlarıma en derin duygularıyla teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2 KANSER.....	4
2.3. PROSTAT KANSERİ.....	5
2.3.1. Prostat Kanser Tanısı.....	8
2.3.2. Gleason Skorlama Sistemi.....	11
2.3.3. Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri	13
2.4. İRİSİN	14
2.5. MİKRO RİBONÜKLEİK ASİT	15
2.5.1. Kanser ve miRNA	16
2.6. MİR-511	16
2.7. MİR-6856.....	18
2.8. “REAL-TIME” PCR	18
2.9. ELISA	19
2.9.1. ELISA Türleri.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. DOKU VE SERUMLARIN TOPLANMASI	21
3.2. TOTAL RNA İZOLASYONU	21
3.3. CDNA (“COMPLEMENTARY DNA”) SENTEZİ	22
3.4. REAL-TIME PCR.....	22
3.5. ELISA	25
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26

4. BULGULAR.....	28
4.1. TÜM GRUPLARIN ÇOKLU KARŞILAŞTIRILMASI	28
4.2. TÜM GRUPLARIN İKİLİ KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.3. HASTA BİREYLERDE KORELASYON ANALİZİ	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	49



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: WHO'nun verilerine göre 2020'deki kanser vakalarının 2040'ta beklenen değişimleri	6
Tablo 3.1: cDNA sentezi için gereken ısı döngüsü protokolü	22
Tablo 3.2: PCR reaksiyon karışım miktarları	24
Tablo 3.3: PCR reaksiyonu için kullanılan döngü koşulları	24
Tablo 4.1: Demografik verilerin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	29
Tablo 4.2: Kan değerlerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	30
Tablo 4.3: miR-511-5p, miR-6856-5p ve irisin anlatım düzeylerinin gruplar arasındaki farklar	31
Tablo 4.4: Gleason skorlarına göre grupların kontrole göre kat değişimleri	32
Tablo 4.5: Demografik verilerin iki karşılaştırılmaları	33
Tablo 4.6: Kan değerlerinin ikili karşılaştırılması	35
Tablo 4.7: Deney sonuçlarının ikili karşılaştırılması	36
Tablo 4.8: PSA'nın diğer değişkenlerle korelasyonu	37
Tablo 4.9: Δ Ct-miR-511-5p'in diğer değişkenlerle korelasyonu	38
Tablo 4.10: Δ Ct-miR-6856-5p'nin diğer değişkenlerle korelasyonu	38
Tablo 4.11: FNDC5(irisin)'in diğer değişkenlerle korelasyonu	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Prostatın zonal anatomik yapısı	4
Şekil 2.2: WHO'nun 2020 verilerine göre dünya genelinde erkeklerde en sık görülen 10 kanserin insidans ve mortalite dağılımı	6
Şekil 2.3: Gleason çizelgesi.....	11
Şekil 2.4: miRNA oluşum ve etki mekanizmasının şematik gösterimi	16
Şekil 3.1: miR-511 saç tokası yapısı ve nükleotid dizisi.....	23
Şekil 3.2: miR-6856 saç tokası yapısı ve nükleotid dizisi.....	23
Şekil 3.3: Standart stoğunun sulandırma aşamaları.....	25
Şekil 4.1: Gleason Skor grubuna göre miR-511-5p ve miR-6856-5p kat değişimleri	32
Şekil 4.2: İrisin miktarının gruplara ortalama dağılım grafiği	32
Şekil 4.3: PSA gruplara göre ortalamaları.....	34
Şekil 4.4: PSA'nın kilo ve trigliserit ile korelasyon grafiği.....	36
Şekil 4.5: miR-511-5p ile miR-6856-5p arasındaki korelasyon grafiği	37
Şekil 4.6: İrisin (FNDC5) ile trigliserit arasındaki korelasyon grafiği.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK	:Adenosine Monophosphate Protein Kinase
AP	: Alkalın Fosfataz
ATP	:Adenosine Triphosphate
BT	:Bilgisayar Tomografisi
BTG1	:B Hücresi Translokasyon Geni 1
CAPB	:Cancer Prostate and Brain
cDNA	:Complementary DNA
circZFR	:Circular Zinc Finger RNA
COX-2	:Siklooksijenaz-2
CPHD	:Combined Pituitary Hormone Deficiency
Ct	:Cycle Threshold
DGCR8	:DiGoerge Critical Syndrome Region 8
DNA	:Deoksiribonüleik Asit
ELISA	:Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERK1/2	:Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2
EtOH	:Etanol
FDG	:Florodeoksiglikoz
FNDC5	:Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5
HCC	:Hepatosellüler Karsinom
HDL	:High Density Lipoprotein
HPC1	:Hereditary Prostate Cancer-1
HPC2	:Hereditary Prostate Cancer-2
HPC20	:Hereditary Prostate Cancer-20

HPCX	:Hereditary Prostate Cancer-X
HRP	:Horseradish Peroxidase
IBM	:International Business Machines Corporation
IGF-1	:Insulin-Like Growth Factor
LDL	:Low Density Lipoprotein
LINC01559	:Uzun Kodlanmayan RNA 01559
mAb	:Monoclonal Antibodies
MAPK1	:Mitogen-Activated Protein Kinase 1
MikroRNA	:Mikro Ribonükleik Asit
miRDB	:Mirna Database
miRNA	:Mikro Ribonükleik Asit
MK	:Mide Kanseri
MR	:Manyetik Rezonans
MRC1	:Mannose Receptor C-Type 1
mRNA	:Mesajcı Ribonükleik Asit
mTOR	:Mammalian Target Of Rapamycin
NSAID	:Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
OATP1B1	:Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
PBS	:Phosphate-Buffered Saline
PCAP	:Predisposing for Cancer Prostate
PCOS	:Polikistik Ovaryum Sendromu
PCR	:Polimerase Chain Reaction
PET	:Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	:Phosphoinositide 3-Kinase
PI3KR3	:Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 3
PIA	:Proliferatif İnflamatuvar Atrofi

PSA	:Prostat Spesifik Antijen
PSAD	:PSA Yoğunluğu
PSMA	:Prostat Spesifik Membran Antijeni
RISC	:RNA-Induced Silencing Complex
RNA	:Ribonükleik
RNaz	:Ribonükleaz
RTK	:Real-Time Kinematic
SOX9	:Sex Determining Region Y-box 9
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
TGF-β1	:Transforming Growth Factor Beta 1
TKİ	:Tirozin Kinaz İnhibisyonu
TLR3	:Toll-Like Receptor 3
TLR4	:Toll-Like Receptor 4
TRIB2	:Tribbles Pseudokinase 2
TRIM24	:Tripartite Motif-Containing 24
TRUS	:Transrektal Ultrason
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
WHO	:World Health Organisation
XPO5	:Exportin-5

PROSTAT KANSERİNİN SERUM İRİSİN VE DOKU MİR-511-5P VE MİR- 6856-5P SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Çalışmada prostat kanseri hastalarının hem Gleason skoruna göre (Gleason skor 6, 7, ve 8 ve üzeri olacak şekilde) 3 gruba ayrılmış hasta gruplarının kendi aralarında hem de kontrol grubu ile bu gruplar arasında serum irisini seviyesi ile prostat dokusu miR-511-5p ve miR-6856-5p anlatım seviyelerinin değişiminin anlamlı olup olmadığı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: miR-511-5p ve miR-6856-5p anlatım seviyeleri prostat dokularında “real time” PCR (“Polimerase Chain Reaction”) ile incelenmiştir. Ayrıca irisini seviyesi ELISA (“Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”) kiti ile ölçüldü.

Histolojik incelemelere dayalı teşhislerden yola çıkarak 20 kişilik kontrol grubuna ek olarak 58 hasta birey gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bireyler Gleason skorlarına 3 gruba ayrıldı. 20 hasta Gleason skoru 6, 20 hasta Gleason skoru 7 ve 18 hasta da Gleason skoru 8 ve üzeri olarak belirlendi.

Bulgular: Yapılan çalışma ve hesaplamalar sonucunda, prostat spesifik antijen (PSA) değeri kontrol grubu sadece en ileri düzeydeki prostat kanseri hasta grubu ile istatistiksel farklılık göstermekle birlikte diğer gruplar arasında bir fark gözlemlenmedi.

Dokudaki miR-511-5p ve miR-6856-5p hasta gruplarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ve her ikisi arasında doğru orantılı olarak bir bağlantı tespit edilmiştir. Ancak irisini serum seviyesi gruplar arasında bir fark göstermediği gibi diğer değişkenlerden sadece kolesterol ile anlamlı korelasyon göstermektedir.

Sonuç: PSA’nın seviyesi özellikle hastalık ilk evrelerinde tam belirleyici eleman olamamakla birlikte miR-511-5p ve miR-6856’nın hasta bireylerde yüksek anlatım yapması hem ilerleyen çalışmalarda biyobelirteç çalışmalarına hem de genetik tedavi çalışmalarına ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İrisini, Mir-511-5p, Mir-6856-5p, Prostat Kanseri

RELATIONSHIP OF PROSTATE CANCER BETWEEN SERUM IRISIN, TISSUE MIR-511-5P AND MIR-6856-5P LEVELS

ABSTRACT

Aim: In the study, prostate cancer patients were divided into 3 groups according to Gleason score (Gleason score 6, 7, and 8 and above), and It was aimed to determine whether the change in serum irisin levels, prostate tissue miR-511-5p and miR-6856-5p expression levels was significant between control and three patient groups,

Materials and Methods: miR-511-5p and miR-6856-5p expression levels were examined in prostate tissues by “real time” PCR. Irisin level was also measured by ELISA kit.

Based on diagnoses and histological examinations, 20 healthy and 58 patients, were included in the study on a voluntary basis. Patients were divided into 3 groups according to their Gleason scores. 20 patients had a Gleason score of 6, 20 patients had a Gleason score of 7, and 18 patients had a Gleason score of 8 and above.

Results: As a result of the study and calculations, the PSA value showed a statistical difference only with the control group and the most advanced prostate cancer patient group, but no difference was observed between the other groups.

miR-511-5p and miR-6856-5p were statistically significantly higher in the patient groups compared to the control, and a directly proportional connection was detected between both. However, no difference were detected for the serum level of irisin and showed a significant correlation only with cholesterol.

Conclusion: Although PSA level can not be an exact determining factor, especially in the early stages of the disease, it is thought that the high expression of miR-511-5p and miR-6856 in patient individuals will shed light on both biomarker studies and genetic treatment studies in future studies.

Keywords: Irisin, Mir-511-5p, Mir-6856-5p, Prostate Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat erkeklerde üreme yardımcı organları sınıfına girmektedir (1), ancak; üretranın etrafını sarması sebebi ile prostattaki anormallikler ürinasyonda da anormalliklere yol açabilmektedir (2).

Prostat kanseri ise prostat dokusunda meydana gelen anormal hücre büyümeleri ve bu anormal büyüme gösteren hücrelerin başta çevredeki kemik dokular olmak üzere vücuda yayılmasıdır. Görülme sıklığı ve mortalite oranı olarak erkeklerde dünya geneline bakıldığında ilk onda yer almaktadır (3).

Prostat kanseri teşhisi için öncelikle kandan PSA değerlerine bakılır ve belli bir seviyenin üzerine çıkması halinde biyopsi yapılarak histolojik incelemeye alınır (4). Histolojik incelemeye göre Gleason skoru hesaplandığında eğer skor 6 ve üzeri olursa kanser teşhisi konulmaktadır (5).

Mikro ribonükleik asit (miRNA)'ler, protein sentezinde görev alan mesajcı ribonükleik asit (mRNA)'ların translasyonunu baskılayarak genetik anlatımı düzenlemekte görev almaktadır (6). MiRNA, bulunduğu doku ve hedef aldığı dokuya göre onkogen olabileceği gibi tümör süpresör olabilmektedir (7,8).

MiR-511-5p ve miR-6856-5p, daha önce yapılan çalışmalarda kanser ilişkili değişimler gösterdiği bilinen (9,10), fakat; prostat kanseri ile ilgili çalışılmamış iki miRNA olduğu için bu çalışmada her iki miRNA'nın da Gleason skorlarına göre 3 gruba ayrılmış prostat kanseri hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırma analizleri planlandı.

Hedef analizine göre, bazı kanser türleri ile ilişkili olduğu bulunan irisinin (11) mRNA'sını miR-511-5p ve miR-6856-5p'nin hedef aldığı görüldüğünden bu miRNA'lar ile irisin seviyesi arasında bir prostat kanserine bağlı bir bağlantı olup olmadığını anlamak için ELISA çalışması hedeflendi.

Bu doğrultuda bu çalışmada Gleason skorlarına göre 3 gruba ayrılmış prostat kanseri hastalarının dokularında “real-time” PCR ile miR-511-5p ve miR-6856-5p seviyelerinin değişimi ve yine aynı grupların ELISA ile serumda irisin değişimi ile bu değişimler arasında ilişki olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin demografik verilerine ait ham veriler EK-1’de, kan testi sonuçları EK-2’de verilmiştir. Ayrıca deneysel çalışma sonucunda elde edilen Ct değerleri ve ELISA ham verileri EK-3’te yer almaktadır.

Çalışma için gerekli etik kurul onay belgelerinin tarama görüntüleri EK-8.4’te yer almaktadır.

Hipotez: Prostat kanseri hastalarının doku miR-511-5p ile miR-6856-5p ekspresyon seviyelerinde ve irisin serum ekspresyon seviyesinde sağlıklı bireylere değişim vardır.

Hipotez: Gleason skorunun artmasıyla miR-511-5p ile miR-6856-5p ekspresyon seviyelerinde ve irisin serum ekspresyon seviyelerinde değişim gösterir.

Hipotez: Serum irisin seviyesi kontrol ve prostat kanseri hasta bireylerde farklıdır.

Hipotez: Serum irisin seviyesi prostat kanseri hastalarında Gleason skoruna bağlı olarak değişim göstermektedir.

Hipotez: Prostat kanseri bireylerde doku miR-511-5p, miR-6856-5p ve serum irisin ekspresyon seviyeleri arasında korelasyon vardır.

2. GENEL BİLGİLER

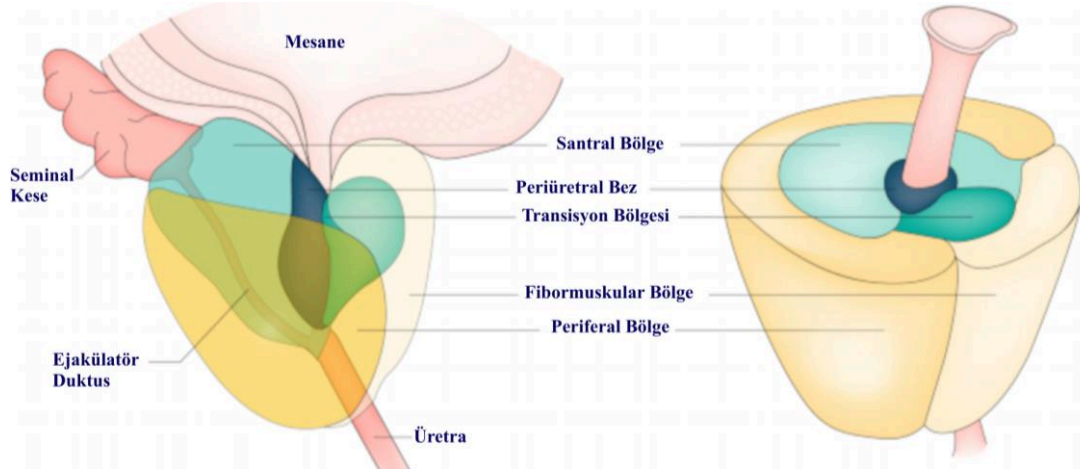
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Prostat, vajinanın asidik ortamından spermi koruyan hem de sperm beslenmesi için gerekli protein ve enzim içerikli alkali sıvı salgılayarak erkek üreme sistemine yardımcı ceviz büyüklüğünde yoğun fibromusküler bir bezdir (12). Ejakülasyon ile atılan semenin üçte birini prostat salgısı oluşturmaktadır (13). Rektumun önünde küçük pelviste yer alan prostat, mesane tabanı ile mesanenin boyun kısmını çevreler ve ters konik bir yapıdadır. Tepe noktası ise daha aşağıda yer alan dış üretral sfinkter üzerindedir (12). Normal prostatın ölçüleri 4*3*3 cm civarındadır ve 15-20 gr. ağırlığındadır (14).

Anatomik olarak anterior ve posterior loblar, iki lateral lob ve bir medyal lob olmak üzere 5 lobdan oluşmakla birlikte klinik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lateral lob ve bir medyal loba ayrılır (12). Histolojik olarak bakıldığında ise prostat bezi 4 farklı anatomik bölgeye ayrılır: Hacimsel olarak %25'ini oluşturan santral bölge, %5'ini oluşturan transisyon bölgesi ve %70'ini oluşturan periferik bölge (15). Ayrıca düz kaslardan meydana gelen ve bez işlevi olmayan anterior fibromusküler stroma bölgesi de bulunur (Şekil 2.1). Bir kas dokusu önlüğü şeklinde prostatın tüm ön yüzeyini meydana getirir ve distal apekte üretra ile temas eder (14). Santral bölge ejakülatör kanalın etrafını saran bir yapıdır (16). Transisyon bölgesi ise prostatın taban antromedyalinde üretrayı saran iki lobdur. İyi huylu prostat hiperplazide transisyon bölgesi büyüme gösterir ve bu da prostat deformasyonuna yol açar (14).

Embriyonik olarak fetal testislerin 12. haftadan itibaren salgıladığı hormonlar vasıtasıyla prostat gelişmeye başlar ve androjenler, östrojen, prolaktin gibi birçok nörohormon prostat bezi fonksiyon ve boyutu açısından etkili olmaktadır (13).

İnsanda prostat gelişimi, embriyonik ürogenital sinüs öncesi tomurcuklanma, katı epitel tomurcuklarının ürogenital sinüs epitelinden çıkması, tomurcuk uzayıp dallanması, katı epitel kordonlarında kanal oluşumu, bazal epitel hücrelerinde ve lümende farklılaşma, salgı hücrelerinin farklılaşması şeklinde aşamalara ayrılmaktadır ve testosteron üretimi fetal testislerde tomurcuklanma öncesi aşamasında başlar (17).



Şekil 2.1: Prostatın zonal anatomik yapısı

Prostat epiteli 3 farklı hücre yapısı içermektedir. Her biri özgün keratin üreten lüminal epitel hücreler ile bazal epitel hücreler ve serotonin ve kromogranin A salgılayan nöroendokrin hücreler (17).

2.2 KANSER

Bazen çevresel faktörler kademeli olarak Deoksiribonükleik Asit (DNA)’te değişiklikler meydana getirebilir. Bu değişiklikler genlerde meydana gelip hücre bölünmesinin kontrolsüz bir hale gelmesine yol açarak olmaması gereken bir yapı meydana getirir. Bu kontrolsüz yapı daha sonra diğer dokulara yayılmaya başlar. Bu mekanizma kanser olarak adlandırılır (18).

Dünyada iskemik kalp hastalığından sonra en yüksek ölüm sebebi kanserdir. Ve 2060 yılında ilk sırada yer alacağı öngörülmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO)’nın 2016 verilerine göre kanserden en fazla ölüm oranı Batı Pasifikte görülürken en az ölüm oranı Doğu Akdeniz’de görülmektedir (19).

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kanser Topluluğunun verilerine göre 2018’de 0-74 yaş arası genel kanser gelişme riski %20,2’dir ve erkekler tiroit dışındaki tüm kanser tiplerinde kadınlara göre daha yüksektir. Yine aynı verilere göre ilk 3 sırada, sırasıyla akciğer, meme ve prostat kanserleri yer almaktadır (19).

Kanser oluşum teorileri arasında virüslerden, kromozomal anormalliklerden, somatik mutasyonlardan, birikmiş çoklu mutasyonlardan, immünolojik gözetimlerden,

iyileşmeyen yaralardan, mutajenik olmayan mekanizmalardan ve doku organizasyon bölge anormalliklerinden kaynaklanması bulunmaktadır (20).

Kanser oluşumunda yeni bir hipoteze göre kansere sebep olan mekanizmalar ya yara iyileştirir veya kişiyi kanser ile ölüme götürür. Çünkü onkogen olarak adlandırılan genler normal hücrelerde de görülmektedir. Ayrıca sitokin salınımı, kök hücre farklılaşması, doku yeniden modellemesinde görev alan mekanizmalar da kansere yol açabilmektedir (20).

Farelerde yapılan bir araştırmaya göre tümör taşıyan farelerde normal farelere göre yara iyileşmesi daha hızlı gerçekleşmektedir (21).

Onkogenler yara iyileşmesinin başlangıcında aktifken tümör baskılayıcı genler yara iyileşme sonunda aktif hale gelmektedir. İyileşen yara bölgelerinden gerekli moleküller salgılandıkça kanser hücreleri çalışmayı bırakır (20).

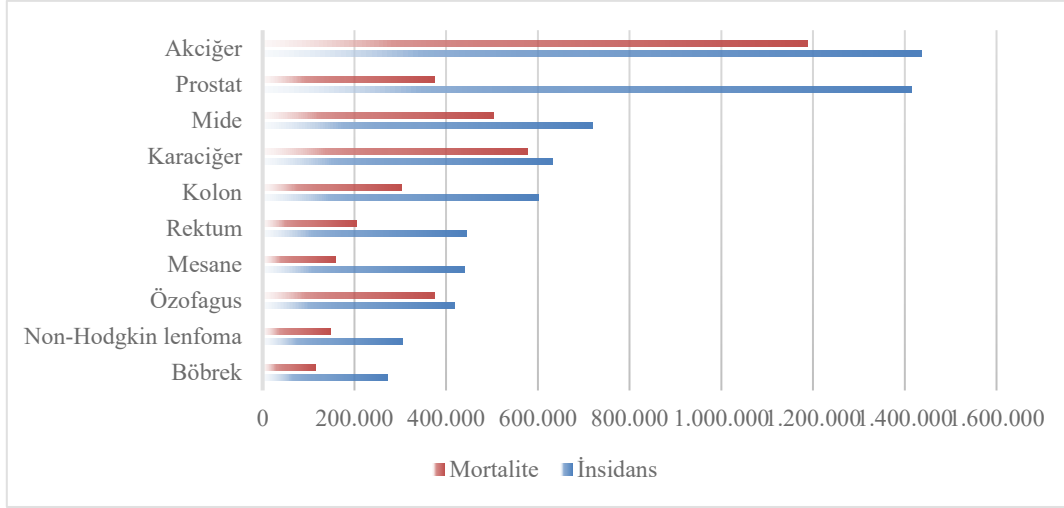
Yaşlandıkça yara artışı fazla olmasından dolayı iyileşmeyi başlatan kanser hücresi aktivasyonu artışı olması; ancak, iyileşmenin zor olmasından dolayı aktivasyon durmasında gecikme olması yaşlandıkça kanser riskinin artması ile uyusmaktadır. Ayrıca kadınlarda erkeklere oranla iyileşme daha iyi olduğu için kanser oranı erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olduğu düşünülüyor (20).

2.3. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri erkeklerde dünya geneline bakıldığında en sık görülen ikinci kanser tipidir. 2018’de 1,3 milyon prostat kanser vakası görülmüş ve 359 bin kişi bu hastalıktan vefat etmiştir (22). WHO’nun 2020’deki verilerine göre prostat kanseri vaka sayısı 1,4 milyonun üzerine çıkmış vefat sayısı ise 375 bini aşmıştır (23). Dünya genelindeki erkeklerde tüm kanser türleri arasında prostat kanseri insidansı en yüksek ikinci sırada yer alırken mortalite bakımından 4. sırada yer almaktadır (Şekil 2.2).

WHO’nun tahminlerine göre cinsiyet ayrımı olmaksızın 2040 yılında beklenen vaka artışında ilk on sırada yer alan kanser türleri

Tablo 2.1’de yer almaktadır. Prostat kanseri 2020’ye göre 2040’ta %71,6 artış beklentisi ile 4. sırada yer almaktadır (24).



Şekil 2.2: WHO'nun 2020 verilerine göre dünya genelinde erkeklerde en sık görülen 10 kanserin insidans ve mortalite dağılımı

Tablo 2.1: WHO'nun verilerine göre 2020'deki kanser vakalarının 2040'ta beklenen değişimleri

	Kanser Türü	2020	2040*	Değişim (N)	Değişim (%)
1	Melanom dışı cilt kanseri	722.348	1.355.007	632.659	%87,58
2	Mezotelyoma	21.560	38.304	16.744	%77,66
3	Mesane	440.864	768.103	327.239	%74,23
4	Prostat	1.414.259	2.426.825	1.012.566	%71,60
5	Pankreas	262.865	442.955	180.090	%68,51
6	Kolon	600.896	1.012.065	411.169	%68,43
7	Safra kesesi	41.062	69.090	28.028	%68,26
8	Multipl miyelom ve immünproliferatif hastalıklar	98.613	163.845	65.232	%66,15
9	Trakea, bronş ve akciğer	1.435.943	2.377.280	941.337	%65,56
10	Mide	719.523	1.179.070	459.547	%63,87

*tahmini verilerdir

Prostat kanseri vakalarının üçte biri prostatın periferik bölgesinden kaynaklanmakla birlikte geriye kalanın neredeyse tamamı transisyon bölgesinde oluşmaktadır. İyi huylu prostat hiperplazisi ise neredeyse tamamen transisyon bölgesinde meydana gelmektedir. Santral bölgede ise atropinin görüldü yeridir (14).

Herhangi bir mikrobiyal ajanın prostat kanseri gelişiminde henüz kanıtlanmış bir etkisi olmasa da bazı bilimsel veriler enflamatuvar sürecin önemli etkisi olduğunu göstermektedir (25).

40-79 yaş arası semptomatik prostatit %9 oranla karşılaşılrken tüm prostat biyopsilerinde asemptomatik prostatit görölmektedir. Bu nedenle enflamasyonsuz prostat kanseri kontrol grubu yok gibi göröndüğünden prostatik enflamasyon ve prostat kanseri arasındaki bağlantıyı ölçmek çok zordur (26).

Bazı Asya ölkelerinde klinik prostat kanseri hastalığı son derece nadir olmakla birlikte, neredeyse tüm batı uygarlıklarında, 100.000 erkekte ortalama 60 vaka ile önemli ölçüde daha yüksek bir hastalık oranı yaşanmaktadır (27).

İlginç bir şekilde, Asyalı bir adam Amerika Birleşik Devletleri'ne taşındığında, prostat kanseri riski Amerikalı bir erkeğinkinin neredeyse yarısına çıkıyor; bariz çıkarım, çevresel faktörlerin muhtemelen bir rol oynadığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde siyahlarda beyazlara göre prostat kanseri insidansının daha yüksek olması ve hastalığın siyahlarda daha belirgin morbidite ve mortalitesi olması, genetik faktörlerin de hastalığa katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (28).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında birinci derecede akrabaları arasında prostat kanseri olanlarda iki kat, iki akrabasında olan kişide ise beş kat risk artmaktadır (29,30).

55 yaşından önce prostat tanısı konulan bireylerin %40'ının kalıtsal sebeplerden olduğu ileri sürölmektedir (30). Erkek kardeşler arasındaki prostat kansere yakalanma oranları, baba-oğul yakalanma oranından fazla olduğundan X'e bağılı bir resesif kalıtım gösterebileceğı düşünölmektedir (31).

Prostat kanserinin ilk kuşakta en az 3 kişide görünmesi, maternal ya da paternal dalda 3 kuşakta bu kanserin görölmesi ve bu kanser teşhislerinden en az iki kişide 55 yaşının altında olması durumunda kişi kalıtsal prostat kanseri riski bulunan kişiler listesinde yer alır ve bu şartlar Hopkins kriterleri olarak adlandırılır (32).

Telomeraz aktivitesinin artmasıyla telomer kısalması durdurulduğundan kanser hücreleri ölümsüz hale gelmektedir. Prostat kanser vakalarının da %80'den fazlasında telomeraz aktivitesinde artış gözlemlenmiştir (33).

Kalıtsal prostat kanser lokusları, 1. Kromozom üzerinde yer alan HPC1 ("hereditary prostate cancer-1"), CAPB ("Cancer Prostate and Brain"), PCAP

("Predisposing for Cancer Prostate"); 17. Kromozomda yer alan HPC2 ("hereditary prostate cancer-2")/ELAC2; 20. Kromozomda yer alan HPC20 ("hereditary prostate cancer 20") ve X kromozomunda bulunan HPCX ("hereditary prostate cancer X")'tir. Kemik metastazı yapan prostat kanserlerinde p53 mutasyonları görülmektedir. E-cadherin geninin anlatımında azalma da metastatik kanser ile ilişkilidir. Prostat kanserine spesifik metastaz teşvik edici genler ise 11p ve 17pter-q23 bölgelerinde yer alır (33).

Prostaglandin metabolizmasında önemli bir enzim olan Siklooksijenaz-2 (COX-2) fazla anlatımı yapıldığında kanser süreciyle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (26).

2.3.1. Prostat Kanser Tanısı

Prostat kanseri tanısı biyopsi ile elde edilen prostat dokusunun histolojik analizi ile konulur. Transrektal olarak uygulanan mevcut biyopsi teknikleri, dijital olarak yönlendirilebilen veya prostat bezinin eşzamanlı transrektal ultrason (TRUS) incelemesiyle yönlendirilebilen bir dizi biyopsi iğne tabancasından birini kullanır (34).

İkincisi ile ilgili olarak, PSA testi, prostat kanseri için standart bir tarama aracı olarak popüler hale geldi (35). Özel olarak prostat epitel hücreleri tarafından üretilen bir protein olan PSA'nın ölçümü(36), prostat kanserinin tedaviye yanıtını izlemenin yanı sıra hastalık ilerlemesini takip etmek için en hassas yöntem olarak kabul edilmiştir (37,38).

PSA hem iyi huylu hem de kötü huylu doku tarafından üretilen bir protein olduğundan, biyopsiyi garanti etmek için "açma noktası" işlevi gören taban çizgisi normal seviyenin kendisi tartışmalı bir konudur. PSA için bir dizi test ticari olarak mevcuttur. En sık kullanılan "Hybritech Corporation" tarafından geliştirilmiştir. Çoğu ticari laboratuvar bu testi kullanır (39).

Hybritech PSA değeri 10 ng/ml'yi aşan bir erkeğin daha ileri testlerden geçmesi gerekiyor. İyi huylu prostat büyümesi olan hastaların yalnız %2'sinin 10 ng/ml üzerinde PSA seviyelerine sahip olduğu bulunmuş; aksine, prostat kanserli hastaların %44'ünde yüksek seviyeler görülmüştür (40).

PSA değerinin 4 ng/ml ile 10 ng/ml arasında olan bir hastanın nasıl yönetileceği sorusu halen tartışmalıdır. Buradan yola çıkarak "PSA yoğunluğu" kavramını geliştirildi. Prostat hacmi (cc cinsinden) TRUS ölçümü ile tahmin edilir ve serum PSA seviyesi bu değere bölünerek prostatın birim hacmi başına üretilen PSA miktarı, yani prostat spesifik antijen yoğunluğu (PSAD) elde edilir. Daha sonra bir nomogram, hekimin bireysel hasta

için pozitif ve negatif prediktif değerler türetmesine izin verir. 523 hastayı kapsayan analizde PSAD 0,15 ng/ml/cc ise sadece %8'inde kanser görüldü; PSAD 0,25 ng/ml/cc ise %20 kanser bulundu ve PSAD 0,6 ng/ml/cc ise, %84'ü prostat kanseri geliştirmiştir (39).

Orta düzeyde PSA yüksekliği olan hastaları basitçe takip eden başka bir yaklaşım, zaman içindeki PSA değişiminin izlenmesini içerir (4).

50 yaş üzeri 1650 erkekte yapılan bir çalışmada, mutlak olarak, prostat kanseri olan hastaların sayısı, PSA sonucu orta değerlere sahip olanlarda ve 10 ng/ml'den büyük değerlere sahip olanlarda neredeyse aynıydı (41). PSA düzeyi tek başına prostat kanseri taraması için yetersizdir. Normal PSA değerleri, prostat kanseri olan erkeklerin %20 ila %30'unda görülür (41,42).

Bununla birlikte, eskiye dayanan parmakla rektal muayene de yeterli bir tarama olmayabilir. Parmakla rektal muayenesi normal ancak PSA ve TRUS'ta anormallikler olan erkeklerin %28'inde biyopsi kanser vardı; bu çalışmadaki herhangi iki tarama testinin kombinasyonları arasında, parmakla rektal muayene ile PSA ölçümü en düşük hata oranına sahipti (41).

Pozitron emisyon tomografi (PET), onkolojide hastalık tanısı, hastalık evrelerini belirleme, tedaviye yanıt durumu ve yeniden evre belirleme gibi durumları için moleküler düzeyde nükleer tıp görüntülemesidir. Bu yöntem sayesinde hücre yayılması, bazı moleküllerin metabolizmaları, hücre membran metabolizması ve reseptör anlatım düzeyi gibi birçok hücresel olaylar görüntülenebilir. Bir moleküle özgü radyoaktif ilaçların vücuda verilmesi ve radyo izotopun görüntülenmesi temeline dayanan PET morfolojik bilgi vermediğinden düşük doz bilgisayar tomografisi (BT) ile desteklenerek kanser hastalığının tanı ve tedavisinde birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır (PET/BT) (43).

Çok sayıda molekül radyoizotoplar ile etkileşerek radyoaktif moleküler belirteç olarak kullanılabilir. Prostat kanserinde en fazla kullanılan moleküller florodeoksiglikoz (FDG), kolin, asetat, metionin, timidin, androjen, lösin analogları ve prostat spesifik membran antijendir (PSMA). FDG ise bu moleküller arasında en yoğun kullanılanıdır ve glikoz gibi davranır (43).

F-18 ile bağlanan FDG malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından bu hücrelerde daha çok birikir (44). Ancak prostat kanser hücrelerinde

diğer kanser hücrelerine göre glikoz metabolizması daha azdır. Bu nedenle FDG prostat kanser için iyi bir belirteç değildir (45).

Prostat kanserinin kemiğe metastaz yapıp yapmadığını anlamak için kemik sintigrafisi uygulanmaktadır. Ancak, PSA değeri 2ng/ml altında olduğunda kemik metastazı görülmezken 10 mg/ml altı PSA değerine sahip hastaların %1-2 kemik metastazı yaptığı görülmektedir (46). Bundan dolayı PSA 2 ng/ml altındaki hastalara kemik sintigrafisi uygun görülmemekle birlikte kemik sintigrafisi için uygun PSA eşik değeri henüz tanımlanmamıştır (46,47). Bu nedenle eğer PSA değeri ani yükselir veya kemik ağrıları başlarsa kemik sintigrafisi yapılması uygun görülür (43).

PSMA, Ga-68 ve I-124 gibi radyoizotoplara bağlanabilen ve prostat kanser dokularında diğer dokulara göre daha fazla bulunan hücre yüzeyi proteinidir. PSA seviyesi 2.2 ng/ml olan hastalarda PSMA Ga-68 bağlanmasının PET/BT görüntülemesi ile %60, üzerinde olanlar için se %100 saptama yapılabilmektedir (48). F-18 kolin ile PSMA Ga-68 lezyon saptamaları karşılaştırıldığında PSMA Ga-68 daha yüksek saptama göstermiştir. Tüm bunların ışığında PSA 2 ng/ml altında ise PET/BT uygulaması katkıda bulunamayabilir. Eğer ikinin üzerinde ise en etkili PET/BT sonucu PSMA Ga-68 radyoizotop eşleşmesinde görülmektedir (43). Galyum 68- PSMA ile yapılan PET-BT incelemelerinin lokal ve uzak lenf tutulumu ve kemik metastazı gösteriminde de diğer yöntemlere göre daha duyarlı ve daha özgül olduğu gösterilmiştir (49,50).

Prostat kanserinin bölgesel evrelemesinde ise kullanılan en duyarlı yöntem manyetik rezonanstır (MR). 1,5 veya 3 tesla MR cihazları kullanılmakla birlikte 3 tesla MR cihazları özgüllük ve duyarlılığı daha yüksektir. Ayrıca doğru verileri alabilmek için rektumun gaz ve gaitadan temizlenmiş olması ve biyopsinden en az 4 hafta sonra yapılması gerekir (51).

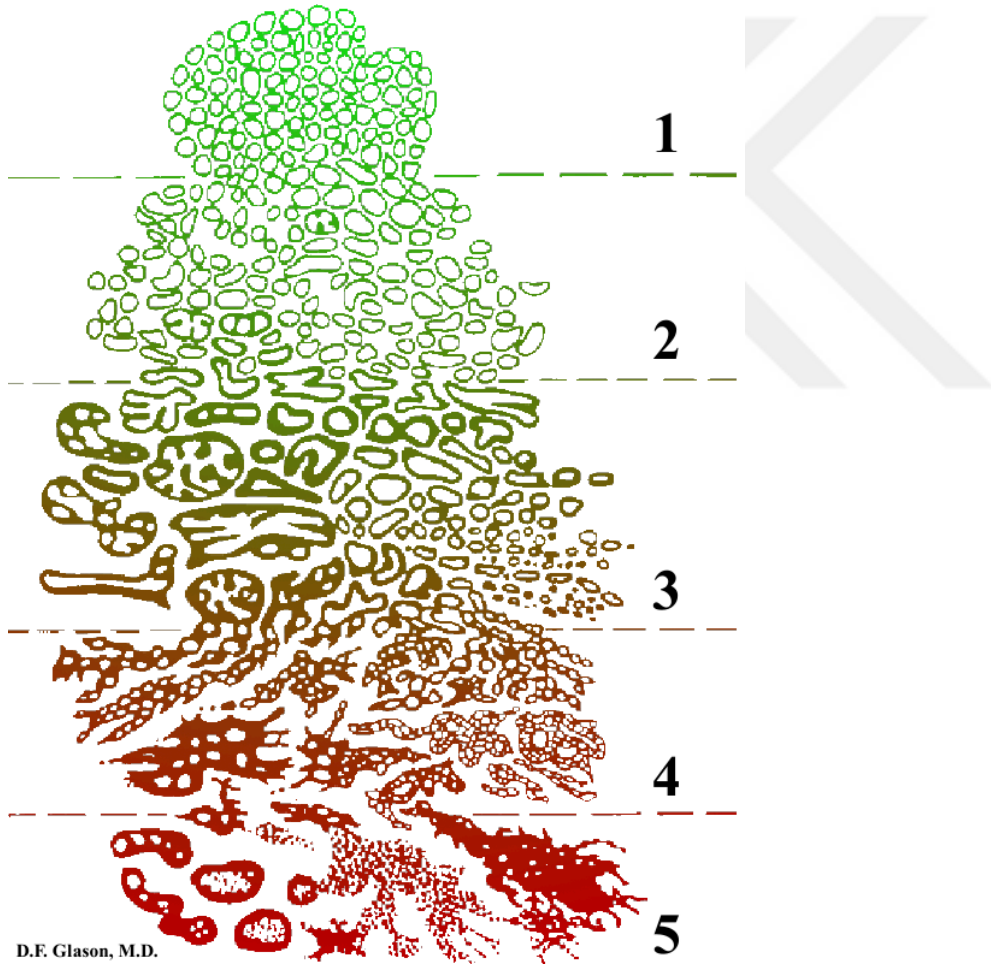
Uzak dokulardan karaciğer, akciğer, mesane, sürrenal bez, gibi organlara prostat kanserinden metastaz görülebilir. Kafa kemiği, dura ve nadir de olsa beyin parankiminde de metastazlar bilinmektedir. Özellikle küçük hücreli nöroendokrin tümör grubunda metastatik yayılım ve uzak organlara tutunma daha yaygındır (51).

Histolojik olarak ise proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA), prostat kanserinin bazı moleküller ile bağlantılı olarak prostat kanseri ilişkili olduğu bilinmekle birlikte başlatıcı mı yoksa uygun zemin hazırlayıcı olarak mı rol aldığı bilinmemektedir (26).

2.3.2. Gleason Skorlama Sistemi

Prostat kanserinde bazal hücrelerin kaybı gözlenir. Prostat bezlerinde normal epitel-stroma yapısı bozulur ve anormal arkitektür ve regülasyon görülür (52).

Prostat kanserinde global düzeyde en çok kullanılan histolojik derecelendirme Gleason skorlama sistemidir ve ilk olarak 1966'da Donald F. Gleason tarafından keşfedilmiştir (53). Şema tamamen karsinomun arkitektürel yapısına dayanır (Şekil 2.3). Prostat içerisindeki bezlerin sergilediği farklı paternler Gleason derecelendirme sistemlerinin esaslarını oluşturur (52).



Şekil 2.3: Gleason çizelgesi

Prostat kanseri tanısı için özgül histolojik durumlar; Perinöral invazyon, Kollajenöz mikronodüller, Glomerüloid intraglandüler projeksiyonlar, Bezlerin ekstraprostatik yayılımları şeklindedir (54).

Prostatik kristaloidler, adenokarsinomlarda bening hücrelere göre daha fazla görülmektedir ve korpora amilasea'dan parlak eozinofilik intralüminal yapılarıyla ayrılır. İğne benzeri veya üçgen ve altıgen gibi geometrik şekilleri vardır (55,56). Görülme sıklıkları ile adenokarsinom farklılaşma derecesi ile ters ilişkili olup Gleason değeri yükseldikçe saptanması ihtimali düşer (57).

Gleason Patern 1 (Grade 1)

Eşit mesafelerle ayrılmış benzer boyutlu yuvarlak asinüslerin oluşturduğu, sınırları çok iyi nodüllerdir. Prostatik adenokarsinom varlığından bahsedilmez. Gleason skoru $1+1=2$ 'dir.

Gleason Patern 2 (Grade 2)

Pattern 1 gibi düzgün sınırlı nodüllerdir ancak dışı doğru minimal çıkıntılar gözlemlenebilmektedir. Asinüslerde bir miktar heterojen yapılaşma görünse de şekiller hala yuvarlak ve düzgündür. Gleason skorları $1+2=3$, $2+1=3$ veya $2+2=4$ olabilir. İğne biyopsisi tanısında bu skorların alanında uzmanlaşmamış genel patologlarca verilmemesi gerektiği savunulur.

Gleason Patern 3 (Grade 3)

En çok gözlemlenen paternidir. Asinüsler stroma içerisinde gelişi güzel dağılmışlardır. Genişliği ve bezler arasındaki uzaklık değişkenlik gösterir. Tümör nodülü iyi sınırlı değildir, düzensiz girintili çıkıntılı konturları vardır. Birbirinden farklı görünümde neoplastik bezler bulunur. Keskin açılanmalarla sert, düzensiz görüntülenebilirler ve kıvrıntılanan uzun bezler gözlemlenebilir.

Gleason Patern 4 (Grade 4)

Belli belirsiz lümene sahip kötü oluşmuş abortif bezler bu paterne dahil edilir. Bazen bezler birleşip ağ şeklinde süngerimsi adalar meydana getirebilir. Kribriform ve glomerüloid şekilli tüm bezler şekil ve boyuttan bağımsız patern 4'e dahil edilir.

Gleason Patern 5 (Grade 5)

Stroma içinde tek tek infiltrasyona rastlanan hücreler, hücre kordonları veya glandüler yapı oluşturmayan katı hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar ya itilmiş ya da kaybolmuştur. Komedonekroz sergileyen kribriform bezler de bu paterde yer alır.

Gleason Skoru Hesaplama

Değerlendirilen dokuda en sık ve en yaygın olmak üzere sırasıyla birincil ve ikincil grade değerleri matematiksel olarak toplanır. 2-10 arası bir skor elde edilir. Primer grade+sekonder grade= Gleason Skoru olarak bulunur. Eğer birincil ve ikincil patern aynı değeri veriyorsa yani üniform bir yapı varsa bulunan değer iki ile çarpılır. 4 ve 5. Paternlerde düşük dereceli patern oranı %5 altındaysa hesaplama katılmaz yüksek olan iki ile çarpılır.

Tümörü oluşturan 4. ve 5. Patern oranı ciddi prognostik belirteçtir (58,59).

Gleason skorları da grade gruplarına dağıtılmaktadır (60):

Gleason skor $\leq 6 \rightarrow$ “Grade” Grup 1

Gleason skor $3+4=7 \rightarrow$ “Grade” Grup 2

Gleason skor $4+3=7 \rightarrow$ “Grade” Grup 3

Gleason skor 8 ($3+5, 5+3, 4+4$) $\rightarrow$ “Grade” Grup 4

Gleason skor 9 ($4+5, 5+4$) ve 10 $\rightarrow$ “Grade” Grup 5

Grade grupları standart Gleason skorlamasıyla karşılaştırıldığında daha iyi bir risk ayrımı sergilemektedir. Gleason derecesinin artması yüksek hacimli birincil tümör, prostat dışı uzanımlar, pelvik lenf nodlara metastaz ile bağlantılıdır (52).

2.3.3. Prostat Kanseri Tedavi Yöntemleri

Prostat kanseri tanısı konulan hastaların %30’u ileri evredir; %25’i ise takip esnasında ileri evreye kaymaktadır (61).

Prostat bezi ile sınırlı kanser hem cerrahi hem de radyasyon tedavisine yanıt verirken, metastaza uğramış prostat kanserinde henüz beklenen seviyede etkili bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir (62,63).

Bölgesel olarak radikal tedavi ile kür sağlanamayacak kişiler için başlangıçta hormon tedavisi uygulanır. Ancak genellikle zamanla hormona direnç kazanmasıyla tedaviye yanıt verme durur ve ilerleyen aşamada kemoterapi uygulamaları devreye girer (64). Prostat kanserinde kemoterapi ise ilk 1989’da yapılmıştır (65).

2004’e kadar palyatif bakımdan öteye gidemeyen prostat kanseri kemoterapisi iki farklı faz III çalışmasında sağkalımın uzatılabileceği belirtilmiştir (66,67).

Hormon dirençli prostat kanseri vakalarında uygulanan kemoterapik ajanlardan sadece dosetaksel sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır. Tabi sadece sağ kalım yeterli olmamakla birlikte bireyin yaşam kalitesi ve ağrı düzeyi de dikkate alınmalıdır (68).

Aspirin ve NSAID (“non-steroidal anti-inflammatory drug”) ilaçların kullanımı bazı kanser risklerini azalttığı görülmektedir (69). Prostat kanserinde ise NSAID ilaçların engelleyici rolü kesin olmasa da yapılan bir çalışmada ibuprofen ve aspirin kullanımının prostat kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (70).

Kanserde hedefe yönelik tedavilerden en başarılı yöntem şimdiye kadar RTK (“Real-time Kinematic”) sinyal inhibisyonu ile sağlanmıştır. Bunun için de ya reseptör katalitik kısmındaki adenosin trifosfat (ATP) bağlama bölgesine yarışmalı bağlanmaya dayalı tirozin kinaz inhibisyonu (TKİ) veya sadece hücre yüzeyindeki moleküllere etki edebilen yani hücre içerisine giremeyen monoklonal antikorlar (mAb) olmak üzere iki moleküler yöntem kullanılmaktadır (71). Akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada ise miR-511-5p’in TRIB2 (“Tribbles Pseudokinase 2”)’yi hedef aldığı ve azalmasının TRIB2 artmasına ve hücre proliferasyonuna neden olduğu bulunmuştur (72).

2.4. İRİSİN

İrisin beyaz yağ dokularının kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini indükleyen metabolizma düzenleyici bir 112 amino asit içeren bir polipeptittir (73). Bu nedenle obezite, tip 2 diyabet, lipid metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, polikistik ovaryum sendromu (PCOS) ve metabolik kemik hastalıkları gibi metabolizmaya bağlı hastalıklarla ilişkilidir (74). Ayrıca öğrenme ve hafıza oluşum düzenlenmesinde de metabolik olarak görev aldığı ve Alzheimer Hastalığında etkili olduğu iddia edilmektedir (75). Bunların yanında irisinin bazı kanser tipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. AMPK (“Adenosine monophosphate protein kinase”) - mTOR (“Mammalian target of rapamycin”) yolağının aktivitesini baskılayarak prostat kanserini önlediği gösterilen (76) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korelasyon gösteren irisinin kanda miktarının artmasının meme kanserinin spinal metastazı önlediği de gözlenmiştir (77).

Prostat ve meme kanserlerinde yüksek olması olumlu sonuçlara yol açarken böbrek kanseri hastalarında irisin seviyesinin serumda yüksek olduğu tespit edilmiştir (78).

Yeni bir molekül olan irisin prostat kanserinde de serumda önemli düşüş göstermiştir (79).

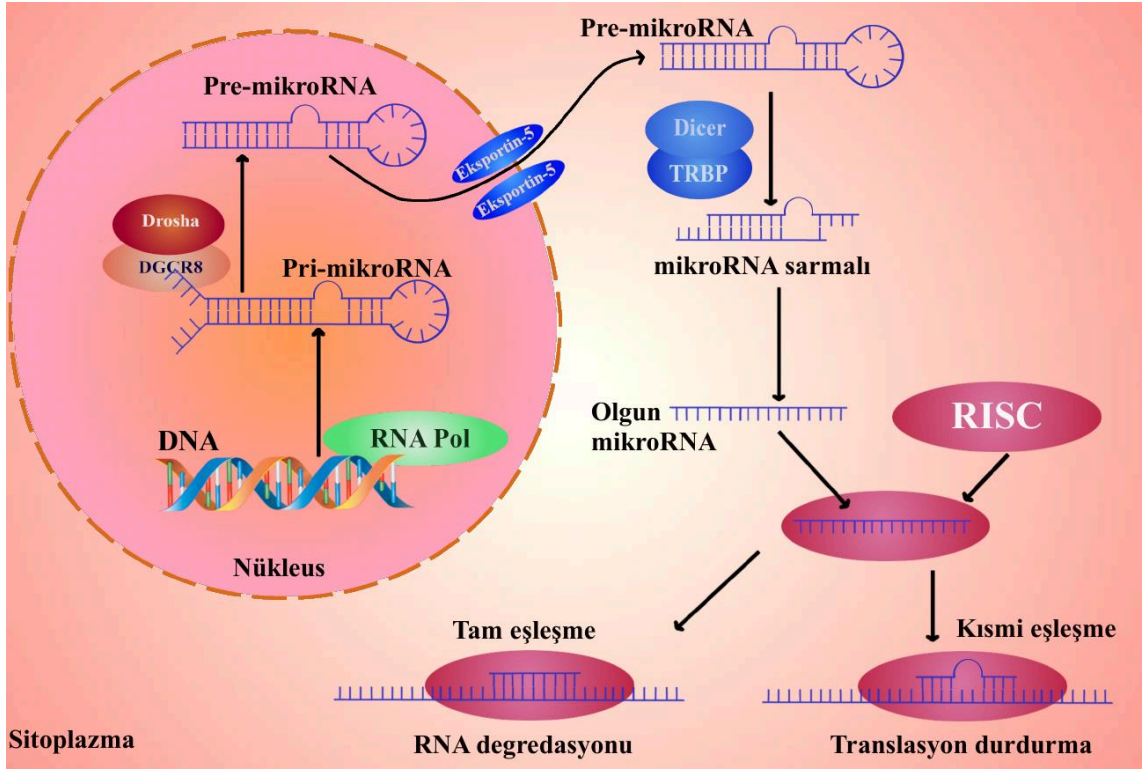
2.5. MİKRO RİBONÜKLEİK ASİT

MiRNA'lar ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* üzerinde yapılan iki bağımsız çalışmanın sonucunda keşfedilmiş (80); ancak, 2001'de ilk defa mikro ribonükleik asit (mikroRNA) olarak isimlendirilmiştir (81). Bu ribonükleik asit (RNA)'ler transkripsiyon yapmayan; ancak, mRNA'ların transkripsiyonunu düzenleyen moleküllerdir (80). Memelilerdeki genlerin yaklaşık %1-2 sini oluşturan miRNA'lardan her birinin çok sayıda hedef geni olabilir (82).

MiRNA, hücre çekirdeğinde RNA polimeraz II enzimi aracılığı ile transkripsiyonu gerçekleşir. Transkripsiyon sonrası pri-miRNA adı verilen henüz olgunlaşmamış uzun zincirli saç tokası yapısı oluşur (83). Drosha adlı ribonükleaz (RNaz) III enzimi ile saç tokası yapısı DiGoerge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8)'den kesilerek pre-miRNA oluşturulur. 60-70 nükleotitlik pre-miRNA çekirdekten Exportin-5 (XPO5) ile sitoplazmaya taşınır. Son kesim işlemi de başka bir RNaz III enzimi olan Dicer ile gerçekleşir ve 21-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA meydana gelir. RNA ile indüklenmiş sessizleştirme kompleksine (RISC) bağlanan miRNA'da zincirler birbirinden ayrılır ve tek zincir kompleks içerisinde kalır. RISC ve miRNA, mRNA'ya tutunur. mRNA ile miRNA eşleşmesi tam ise mRNA parçalanmaya gider; ancak, eşleşme tam değilse sadece transkripsiyonel baskılama gerçekleşir (Şekil 2.4) (84).

Bazen miRNA'lar uzun transkripsiyonel üniteler halinde yer alırlar ve bu üniteler "kümeler" olarak bilinir (75).

2-7 nükleotitlik ortak dizisi bulunan miRNA'lar kodlandıkları genetik lokalizasyona bakılmaksızın miRNA ailesi üyeleri olurlar (72). Örneğin Let-7 ailesinin bilinen 13 üyesi bulunmaktadır ve bunlardan 7 tanesi aynı küme içerisinde yer alır (76). Aynı ailede bulunan miRNA'lar ortak genleri düzenleyebilirler (77).



Şekil 2.4: miRNA oluşum ve etki mekanizmasının şematik gösterimi

2.5.1. Kanser ve miRNA

MiRNA'lar eğer bir onkogen protein mRNA'sını hedef alıyorsa tümör süpresör miRNA olarak anılır. Ancak bir tümör süpresör genini hedef alıyorsa onkogen olduğunu ifade eden onko-mir adını almaktadır. Tümör süpresör miRNA'lara Bcl-2 ile ters orantılı olan miR-15a ile miR-16-1, Ras onkogen ile ilişkili let-7 aile üyeleri, miR-29 ve miR-143 örnek olarak verilebilir. miR-155, miR-21, miR-17-92 gen kümesinde yer alan miR-17, -18a, -19a, -20a, -19b-1, -92-1 mikro-RNA'ları ise onko-mirlerdendir. Fakat bazı miRNA'lar kimi kanser tipinde artış gösterirken kiminde ise azalma gösterebilmektedir. miR-223 bu olaya örnektir, çünkü erişkin T hücreli lösemide artış gösteren bu miRNA, insan T hücre lösemi virüs tip-1'de azalmıştır (85).

2.6. MİR-511

MiR-511 mannoz reseptör geni MRC1 ("Mannose Receptor C-Type 1")'in 5. intron bölgesinde gömülü olarak yer almaktadır (86). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ekspresyonu, miR-511-5p tarafından azaltılmıştır. AKT ve ERK1/2 ("extracellular signal-regulated kinase 1/2") fosforilasyonunu da azaltarak hücrelerin

apoptozunu desteklediği bulunmuştur (87). Kombine hipofiz bezi eksikliği (CPHD) olan çocuklarda miR-511-5p seviyesi artış göstermektedir (88).

MiR-511-5p, circZFR (“Circular Zinc Finger RNA”) ve uzun kodlanmayan RNA 01559 (LINC01559) ile doğrudan ekspresyonu azaltılır. Hepatoselüler karsinomda circZFR ve LINC01559 ile anlatımının artışı ve miR-511-5p azalmasına bağlı hücre canlılığını ve yayılmasını teşvik eder (89). Meme kanserinde de ekspresyonun azaldığı görülen miR-511-5p, SOX9 (“Sex Determining Region Y-box 9”)’u doğrudan hedef alıp PI3K (“Phosphoinositide 3-kinase”)/Akt yolağını baskılayarak meme kanserini baskılar ve maligniteyi engeller (90). Cao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise PI3KR3 (“Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 3”) miR-511-5p’in doğrudan hedefi olarak gösterilmektedir. Böylece miR-511-5p, AKT/mTOR yolağındaki AKT ve mTOR fosforilasyonlarını inhibe eder ve klinik hepatosellüler karsinom (HCC) dokularında hücre çoğalma, göç ve istilaya yol açan miR-511-5p azalmasına bağlı PI3KR3 artışı görülmektedir (91). Ancak miR-511-5p, proliferatif gen ailesi üyesi olan ve tümör baskılayıcı olan B hücresi translokasyon geni 1 (BTG1)’in 3’UTR bölgesini hedef almaktadır. Aşırı anlatımı yapılan miR-511-5p, BTG1’i baskılayarak hücre proliferasyonunu artırıp HCC’ye yol açmaktadır (92).

miR-511-3p astım hastalarında da düşük düzeyde anlatım yapmaktadır (93). Deney farelerinde, miR-511-5p eksikliği, TLR3 (“Toll-like receptor 3”) ve TLR4 (“Toll-like receptor 4”) yanıtlarını azaltarak fareleri kolitten korur (94). Çocuklarda ve ergenlik dönemindeki bireylerde görülen ve agresif kanser tiplerinden osteosarkom hücrelerinde miR-511-5p seviyesinde düşüş görülmektedir ve MAPK1 (“Mitogen-activated protein kinase 1”)’in miR-511-5p hedefi olduğu öngörülmektedir (95). Mide kanserinde (MK) de miR-511-5p anlatımında azalma görülmektedir ve birincil MK doku hücre hatlarında miR-511-5p ve PI3K/AKT yolağının bir diğer elemanı olan TRIM24 (“Tripartite motif-containing 24”) ters oranda korelasyon göstermektedir. Ek olarak da biyoinformatik veri analizine göre miR-511-5p ile TRIM24 arasında hedef olma potansiyeli yüksek eşleşme görülmüştür (96).

Organik anyon taşıyıcı olarak görev alan ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesi için karaciğere alımını kolaylaştıran, bu nedenle ilaç sektöründe önemi olan, OATP1B1 (“organic anion transporting polypeptide 1B1”) (97) mRNA’sı miR-511-5p

tarafından hedef alınmaktadır ve serbest yağ asit molaritesine bağılı olarak miR-511-5p seviyesi değişkenlik gösterebilmektedir (98).

Prostat kanseri ile ilgili dokuda miR-511-5p ekspresyon seviyesine dair çalışmalara literatürde rastlanmamıştır.

2.7. MİR-6856

miR-6856-5p için literatürde fazla yayın bulunmamakla birlikte mide kanseri ile ilgili yapılan çalışmada anlatım seviyesinde artış olduğu görülmektedir (99).

miR-6856-5p, hücre büyümesi, yayılması farklılaşması ve apoptoz gibi hücrel olaylarda görev alan ve aterosklerozda gelişimde sorumlu olan TGF- β 1 (“Transforming growth factor beta 1”) mRNA’sını hedef almaktadır (100).

Aktif ve gizli tüberküloz hastalarının tam kan örneklerinde miR-6856-5p seviyelerinde artış görülmektedir. Tedavi sürecinde önce azalma gösterse de ilerleyen zamanda tekrar artış göstermiştir (101).

Ancak, miR-6856-5p için prostat kanseri ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

2.8. “REAL-TIME” PCR

“real time PCR”, her amplifikasyon sonrası üretim miktarı ölçmek için floresan boya moleküllerinde faydalanan bir teknolojidir. Bu yöntem sayesinde jel elektroforez ihtiyacı ortadan kalmış olmasıyla birlikte daha nicel veriler vermektedir. Basit, özgül, duyarlı ve verimliliği yüksel olmasından dolayı DNA ve RNA çalışmaları için referans teknolojileri haline gelmiştir (102).

Real time PCR ölçümü için “SYBR green” gibi özgülük içermeyen ve çift zincirli yapıda ışımaya yapan floresan boyalar kullanılabildiği gibi TaqMan gibi diziye özgü problemler kullanılmaktadır (103). Özgülük göstermeyen floresan boyalar diğerlerine göre tekrar kullanılabilir olması ve düşük ücretli olması avantajına sahiptir (102).

Real time PCR amplifikasyon aşaması çözülme (denatürasyon), primer eşleşmesi veya bağlanması ve uzama (polimerizasyon) olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır; ancak, bazı kitler primer eşleşmesi ve polimerizasyon aşamasını aynı sıcaklıkta yapmaktadır. Bu aşamaların tekrar sayısı kullanılan doku ve gene göre değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 40-45 döngü kullanılmaktadır(102).

“Real time PCR” amplifikasyon sırasında her döngü sonrası optik sistemle ölçüm yapar. İlk döngüler sırasında ölçtüğü floresan seviyesi taban çizgisi olarak hesaplanır. Taban çizgisine bağlı olarak da istatistiksel olarak anlamlı bir eşik düzeyi (“treshold”) cihaz tarafından belirlenir. Floresan ışımanın eşik düzeyini aştığı ilk döngü, döngü eşiği (Ct) olarak adlandırılır.

“Real time PCR” klinik ve gıda mikrobiyolojisinde bulaşıcı ajan tespitinde, klinik onkolojide, gen anlatım düzeyi belirlemede etkin olarak kullanılmaktadır (104).

2.9. ELISA

İlk olarak 1971’de Engwall ve Perlmann tarafından tanımlanmış olan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), bir örnekteki antikor veya antijen özellikte molekülleri tespit edebilmek için antikorları ve renk değişimine yol açan enzimleri kullanan biyokimyasal bir testtir (105). Enzim olarak ise genellikle alkalın fosfataz (AP) veya yabanturpu peroksidaz (HRP) kullanılmaktadır (106). Renk değişimi gözle görülebilir olmakla birlikte miktar için kolorimetrik ölçümler yapılabilmektedir (107).

ELISA çalışmasında, varlığı ve miktarı araştırılan moleküle özgü antikorun kuyu yüzeyine yapıştırılması (ya da hareketsiz hale getirilmesi) yoluyla doğrudan ya da dolaylı tespit esas alınır (107).

2.9.1. ELISA Türleri

ELISA teknik türlerine bakıldığında direkt, indirekt, sandviç ve rekabetçi olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (108).

Direkt ELISA’da tespit edilmek istenen antijen pasif absorpsiyon ile doğrudan plakaya immobilize edilir. Daha sonra bloklama tamponu boş kalan bölgeleri kapatmak için eklenir ve enzim bağlı monoklonal veya poliklonal primer antikorla konjuge edilir. Daha sonra bağlı enzimlerle reaksiyona girerek renk değişimine yol açacak substrat eklenir (109). Direkt ELISA, bir örneğin nitel ve nicel antijen tespitinde, antikor taramasında ve epitop haritalamasında kullanılabilir (110). Tek bir antikor içerdiğinden dolayı başka antikorlarla çapraz reaksiyona girme riski yoktur. Aşamaları az olduğundan kısa sürede de tamamlanır (109).

İndirekt ELISA, direkt ELISA’ya benzerlik göstermekle birlikte primer antikor işaretlenmemiştir ve antijen spesifik antikordur. Antijen kuyulara immobilize edildikten

sonra bloklama solüsyonu eklenir. Antijen özgü primer antikor eklenerek gerekli inkübasyon sonrası yıkama yapılır ve enzim bağlanmış ikincil antikor eklenir. Bağlanmayan ikincil antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra substrat eklenerek enzimatik reaksiyon sonucu meydana gelen renk değişimi gözlemlenir (108). İndirekt ELISA yöntemi daha çok adım gerektiren ve bulaşıcı hastalıklarda hastalık etmenini teşhis etmek için kullanılır (111).

Bir diğer ELISA yöntemi olan sandviç ELISA ise direkt ve indirekt olmak üzere iki farklı uygulaması vardır (112). Primer antikor plaka yüzeyine sabitlenir. Bu antikor numunede araştırılan antijene özgü proteindir. Primer antikorun plakaya tutturulması dışında uygulama olarak aşamaları olarak direkt ve indirekt ELISA'lara benzerlik göstermektedir. Ancak hassasiyet açısından diğer ELISA yöntemlerinden 2-5 kat daha fazla etki gösterebilmektedir (111).

Rekabetçi ELISA diğer tekniklere göre ters çalışmaktadır. Yani renk değişimi ne kadar az ise numunede o kadar çok araştırılan antijen var demektir. Örnek antijene benzer yapıdaki referans antijen plaka yüzeyine sabitlenmiştir. Önce numune ile primer antikor aynı ortamda etkileşime sokulur, inkübasyon sonrasında numune-antikor karışımı kuyucuğa eklenir. Numune içerisinde yer alan ilgili antijenlerin tamamı primer antikora bağlandığında açıkta kalan primer antikorlar plakadaki referans antikora bağlanır. Yıkama yapıldığında örnek antijenine bağlanan enzim bulunduran antikorlar ortamdan uzaklaştırılır. Sonrasında substrat eklenir. Ortamda ne kadar çok örnek antijeni varsa o kadar az enzim bağlı antikor referans antijene bağlanabileceğinden ve örnek antijene bağlananlar yıkama ile uzaklaştırılacağından, substratlar o kadar yavaş ve az miktarda reaksiyona girip düşük renk değişimi verecektir (111,112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DOKU VE SERUMLARIN TOPLANMASI

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nin 48670771-514.10 sayılı ve "Etik Kurul" konulu, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 48670771-514.10 sayılı ve "Etik Kurul" konulu (EK-4) etik kurul izinleri ile, doku ve kan örnekleri Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi amaçlı gelen bireylerden rızası dahilinde (EK-5) çalışma için toplandı.

Örnek toplama kriterleri, 18 yaşını doldurmuş olmak, daha önce prostat kanseri tedavi uygulaması ve kanser ilişkili ilaç kullanımı olmaması, prostat kanseri dışında bir kronik hastalığı teşhisi olmaması, kan PSA değerinin 3 ng/μl ve üzeri olması, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" (EK-5) onaylamış olması olarak belirlenmiştir.

Gleason skorlarına göre gruplandırılan hastalar 3 gruba ayrıldı. Gleason skoru 6 olan birinci grup, skoru 7 olan ikinci grup ve 8, 9 ve 10 olanlar üçüncü grup olarak değerlendirildi. Ayrıca Gleason skoru 6'dan düşük olanlar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Her gönüllü bireyin doku ve serumlarının toplanırken demografik olarak yaş, kilo, boy, bel ölçüsü ile kan değerlerinden PSA, HDL ("High density lipoprotein"), LDL ("Low density lipoprotein"), trigliserit ve kolesterol değerleri de hastanede analiz edilerek kayıt altına alındı.

Örnekleme boyutu G*Power 3.1.9.4 yazılımı ile en %80 güç, 0,05 alfa ve 0,27 etki değeri ile 80 kişi olarak hesaplanmıştır. Gleason skorlama yöntemine bir grupta 20 birey olarak çalışılması planlansa da üçüncü hasta grubunda iki birey çalışma haricinde tutulmuştur. Toplanan kanlardan serum izole edildikten sonra serumlar ve dokular -80°C'de stoklandı.

3.2. TOTAL RNA İZOLASYONU

Toplanan dokulardan total RNA izole edebilmek için "QIAzol Lysis Reagent" solüsyonu ve bu solüsyona ait protokol uygulandı. Her bireyde eşit miktarda doku 1.5 ml'lik deney tüplerine aktarıldıktan sonra üzerine 1 birim örnek/10 birim QIAzol Lysis Reagent olacak şekilde Qiazol eklendi ve metal boncuklar eklenerek 5 dk homojenizatöre koyuldu. 1ml Qiazol/0,2 ml klorofom oranında kloroform eklenerek 3 dk çalkalama ve

sonrasında 3 dk homojenizatör uygulaması yapıldı. 4°C’de, 15 dk, 12000g’de santrifüj yapıldıktan sonra üst faz yeni tüpe aktarıldı.

Yeni deney tüpüne aktarılan üst faz üzerine 1ml/0,5ml Qiazol/izopropanol oranında izopropanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4°C’de, 10 dk, 12000g’de santrifüj yapıldı. Üst sıvı uzaklaştırıldıktan sonra 1 ml %75’lik etanol (EtOH) eklendi ve 4°C’de 5 dk 7500g’de santrifüj yapıldı. Üst faz uzaklaştırıldıktan sonra EtOH tam uzaklaşsın diye steril ortamda 15 dk kurutmaya bırakıldı. Saflaştırılan RNA üzerine 25µl RNaz içermeyen su eklenerek çözündürüldü. RNaz içermeyen suda çözündürülen RNA saflık ve miktarları nanodrop ile ölçüldü. Elde edilen RNA’lar -20°C’de depolandı.

3.3. CDNA (“COMPLEMENTARY DNA”) SENTEZİ

Öncelikle her bir RNA 5ng/µl olacak şekilde ayrı bir tüpte sulandırıldı. Total RNA’dan sadece mikro-RNA’ları DNA’ya çevirmek için miRCURY LNA RT Kit kullanıldı. Her bir örnek için 2 µl “miRCURY RT reaction buffer” 4,5 µl RNaz içermeyen su, 1 µl Reverse transkriptaz enzim karışımı ve 0,5 µl sentetik “RNA spike in” kullanıldı ve tüm karışım 10 µl olacak şekilde 2 µl sulandırılmış total RNA eklendikten sonra Tablo 3.1’deki ısı ve sürelerde inkübe edildi.

Tablo 3.1: cDNA sentezi için gereken ısı döngüsü protokolü

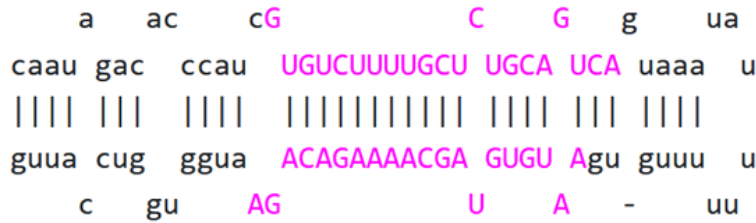
Adım	Süre	Sıcaklık
Revers transkripsiyon	60 dk	42 °C
Reaksiyon inaktivasyonu	5 dk	95 °C
Bekletme	Süresiz	4 °C

3.4. REAL-TIME PCR

Referans gen olarak U6 kullanılırken miR-511-5p ve miR-6856-5p deneysel genler olarak kullanıldı. Uygun primerler için “mirbase” veri bankaları üzerindeki diziler referans alınmaktadır.

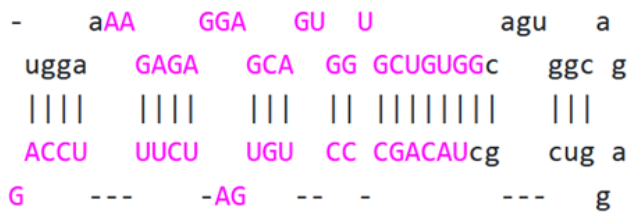
İnsan genomundaki lokasyonu Kromozom 10: 17,845,107-17,845,193 olarak veri bankalarında yer alan (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000207938;r=10:17845107-17845193;t=ENST00000385203,ET:27.09.2023) ve “mirbase” veri tabanı taramalarından elde edilen saç tokası ve

nükleotid dizisi Şekil 3.1’de gösterilen miR-511, 5p ve 3p olmak üzere iki farklı olgunlaşmış diziye sahiptir. Çalışmada anlatım seviyesi araştırılan miR-511-5p nükleotid dizisi ise 16-GUGUCUUUUGCUCUGCAGUCA-36 şeklindedir (<https://mirbase.org/hairpin/MI0003127>, ET:27.09.2023).



Şekil 3.1: miR-511 saç tokası yapısı ve nükleotid dizisi

Genomda Kromozom 9: 130,626,297-130,626,363 lokasyonunda bulunan (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000277713;r=9:130626297-130626363;t=ENST00000613330, ET:27.09.2023) ve Şekil 3.2’de saç tokası yapısı ve tam dizisi gösterilen miR-6856’nın, miR-6856-5p dizisi 6-AAGAGAGGAGCAGUGGUGCUGUGG-29 şeklinde “mirbase” taramalarından elde edilmiştir (<https://mirbase.org/hairpin/MI0022702>, ET:27.09.2023).



Şekil 3.2: miR-6856 saç tokası yapısı ve nükleotid dizisi

Eş zamanlı okuma yapan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (“Polymerase Chain Reaction”, PCR) için öncelikle cDNA’lar 1:30 oranında sulandırıldı ve reaksiyona hazır hale getirildi. “Real time PCR” için “QIAGEN miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit” ve veri bankalarından elde edilen miR-511-5p ve miR-6856-5p dizilerine özgü primerleri içeren “QIAGEN miRCURY LNA miRNA PCR Assay” kullanıldı.

Her bir örneğin 3 geni en az iki kez tekrar edildi. Erime eğrileri beklenen şekilde olmayan veya standart sapmanın dışında kalan örnekler en az bir kez daha tekrar edildi. Real time PCR döngüsü için kit karışım ölçüleri (Tablo 3.2) ve iki adımlı döngü protokolü (Tablo 3.3) uygulandı. Döngü ve okuma için ise “BIORAD CFX Connect Real-Time PCR” tespit sistemi kullanıldı. “CFX connect” SYBR ve ROX birlikte okuyamadığı için ROX referans boyası reaksiyonlarda kullanılmadı.

Tablo 3.2: PCR reaksiyon karışım miktarları

İçerik	2x miRcury SYBR Green Master Mix	PCR primer karışımı	cDNA örneği	RNaz içermeyen su	Toplam
Miktar (µl)	5	1	3	1	10

Tablo 3.3: PCR reaksiyonu için kullanılan döngü koşulları

Adım	Süre	Sıcaklık
PCR başlangıç aktivasyonu	2 dk	95°C
2 adımlı döngü		
Denatürasyon	10 sn	95 °C
Birleşme-uzama	60 sn	56 °C
Döngü sayısı	40 döngü	
Erime eğri analizi		60-95 °C

Her bir örneğin referans gen dahil 3 geni için de PCR sonucu alınan Ct değerleri kaydedildi. Her bir genin her örnek için ortalamaları alındıktan sonra ΔCt değerleri hesaplandı.

ΔCt ilgili genin referans gene göre Ct farklarıdır ve aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır. Bu nedenle ΔCt değerinin yüksek çıkması anlatım düzeyinin yani PCR karışımı içerisine eklenen örnekteki ilgili gen ürün miktarının az olduğunu göstermektedir (103).

$$\Delta Ct = Ct_{(ilgili\ gen)} - Ct_{(referans\ gen)}$$

ΔCt değerleri hesaplanan genlerin ekspresyon yönünü bulabilmek için iki aşamalı kat değişim hesaplaması yapıldı.

İlk olarak her hasta grubundaki her bireyin her gen için ortalama ΔCt değeri ile ortalama kontrol ΔCt değeri arasındaki fark ölçülerek $\Delta\Delta Ct$ hesaplandı (103).

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{(deney\ ortalama)} - \Delta Ct_{(kontrol\ ortalama)}$$

$\Delta\Delta C_t$ farkından logaritmik formülle kat değişimi hesaplanır (103).

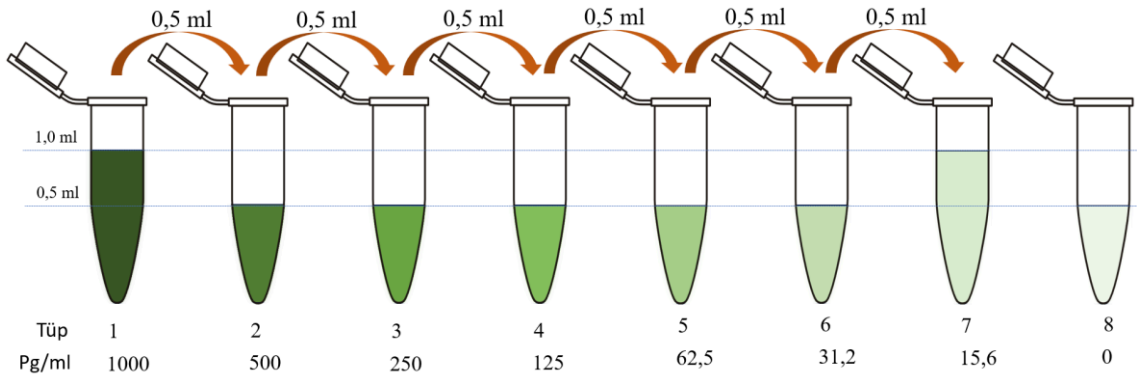
$$Kat\ değişimi = 2^{(-\Delta\Delta C_t)}$$

3.5. ELISA

ELISA testi için hastalardan alınan serum örnekleri ve “Human ELISA Kit for Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5 (FNDC5, irisin)” kiti kullanıldı. 96 örneklilik kitin 80 örneklilik kısmı kontrol ve hasta için kullanılırken 16 örneklilik kısım standart olarak kullanılmıştır.

Kit kullanılmaya başlanmadan önce serum örnekleri 1/10.000 olacak şekilde 0,01 mol/L’lik PBS (Phosphate-buffered saline) ile sulandırıldı. Sulandırma iki aşamalı gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada 10 µl örnek 990 µl PBS’e eklenerek 1:100 oranında sulandırma gerçekleştirilmiş daha sonra yeni tüpe 990 µl PBS konularak üzerine 1:100 oranında sulandırılan örnekten 10 µl eklenmiştir. Böylece 1:10.000 oranında sulandırma gerçekleştirilmiştir.

Kitte yer alan standart stoğuna 1 ml yine kitte yer alan standart sulandırıcı solüsyon eklendikten sonra 10 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı ve köpürtmeden dikkatlice karıştırıldı. 1,5ml’lik 7 steril deney tüpüne 0,5 ml standart sulandırıcı eklendi ve standart stoktan ilk deney tüpüne aktarımla başlayarak her tüpe bir öncekinden 0,5 ml kademeli sulandırma yapıldı. Böylelikle tüplerdeki standart stok konsantrasyonu pg/ml sırasıyla 1000 (sulandırılmamış stok)-500-250-125-62,5-31,2-15,6 ve 0 olmuştur (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Standart stoğunun sulandırma aşamaları

ELISA kitinin ilk 16 kuyucuğuna sulandırılmamış ve farklı oranlarda sulandırılmış standart stok 100'er µl konuldu. Her bir stok için iki kuyucuk kullanıldı. Diğer kuyucuklara ise 1:10.000 oranında sulandırılmış serum örnekleri eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübasyon yapıldı. Yıkama yapılmadan "Biotek 405 LS Washer" cihazı kullanılarak aspirasyonla üst sıvı uzaklaştırıldı.

Aspirasyon sonrasında 100 µl "Assay Diluent A" ile 100 kat sulandırılan "Detection Reagent A" solüsyonu eklenip kuyucukların üzeri özel yapışkan bant (sealer) ile kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübasyon yapıldı.

İnkübasyon sırasında yıkama solüsyonu hazırlandı. Kit içerisinde yer alan yıkama solüsyonunu 30 kat sulandırabilmek için 1 birim yıkama solüsyonu 19 birim distile su karıştırıldı.

İnkübasyon bittikten sonra "Biotek 405 LS Washer" ile önce aspirasyon yapılarak üst sıvı uzaklaştırıldı. Daha sonra 350 µl sulandırılmış yıkama solüsyonu eklenip uzaklaştırma yöntemi ile yıkama yapıldı ve bu işlem 3 kez tekrar edildi. Son tekrardan sonra kalan sıvıyı tamamen uzaklaştırabilmek için aspirasyon yapıldı.

"Assay diluent B" ile 100 kat sulandırdığımız "Detection Reagent B" kuyucuklara 100'er µl eklenip üzeri yapışkan ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında 5 kez yıkama tekrar edildi. Son yıkama bitince aspirasyon yapıldı ve kuyucuklara 90µl "substrate solution" eklendi. Üzeri yapışkan ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 20 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyonda sonra 50µl "Stop solution" eklenerek renk değişimi kontrol edilir. Renk değişimi gerçekleştikten sonra parmak izi veya damlacık olmadığı tasdik edilerek mikropate okuyucusuna yerleştirildi ve "biotek HTX Synergy" ile 450nm dalga boyunda ölçüm yapıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM ("International Business Machines Corporation") SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") Statistics 23 programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan örneklem sayısı 30'dan küçük olduğu için non-parametrik yöntemler uygulanmıştır. Kontrol ve grupları karşılaştırmak için ikiden çok bağımsız değişken karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi uygulanırken, kontrol ve hasta gruplarını ikişerli karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca hasta bireylerin verileri arasında bağlantı olup

olmadığını test etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerin tamamı %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. TÜM GRUPLARIN ÇOKLU KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmada yer alan bireylerin demografik verilerine bakıldığında; kontrol grubunun yaş ortalaması $64,90 \pm 8,69$, boy ortalaması $168,30 \pm 6,38$, kilo ortalaması $76,06 \pm 13,91$, VKİ ortalaması $26,74 \pm 4,05$, bel ölçüsü ortalaması ise $100,40 \pm 8,52$ olarak hesaplandı. Gleason skoru 6 olan grubunda yer alan 20 hasta bireyin yaş ortalaması $65,90 \pm 7,22$, boy ortalaması $169,80 \pm 7,94$, kilo ortalaması $82,05 \pm 14,87$, VKİ ortalaması $28,28 \pm 3,53$, bel ölçüsü ortalaması ise $103,45 \pm 11,66$ olarak hesaplandı. Gleason skoru 7 olan 20 hasta bireyin yaş ortalaması $67,20 \pm 6,72$, boy ortalaması $168,75 \pm 7,81$, kilo ortalaması $78,20 \pm 9,09$, VKİ ortalaması $27,57 \pm 3,69$, bel ölçüsü ortalaması ise $103,55 \pm 9,92$ olarak görülmektedir. Gleason skoru 8 ve üzeri olan hasta grubundaki 18 bireyin ise yaş ortalaması $70,11 \pm 8,65$, boy ortalaması $169,22 \pm 6,51$, kilo ortalaması $72,67 \pm 10,78$, VKİ ortalaması $25,36 \pm 3,32$, bel ölçüsü ortalaması ise $96,78 \pm 12,36$ 'dır.

Prostat kanseri hastaları ile kontrol grupları demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ortalaması kontrol grubunda en düşük olmakla birlikte Gleason skoru ile doğru orantılı olarak artış gösterse de bu artış gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Boy ortalaması ise tüm gruplarda birbirlerine çok yakın olduğundan istatistiksel bir fark göstermemektedir ($p > 0,05$). Kilo değerleri de hasta grupları ile kontrol grupları arasında da hasta gruplarının kendi aralarında da istatistiksel anlamlı bir değişim göstermemektedir ($p > 0,05$). VKİ hesaplamalarından elde edilen verilerin ortalaması da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p > 0,05$). Kontrol ve hasta gruplarının bel ölçüleri de istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p > 0,05$; Tablo 4.1).

Çalışmada yer alan bireylerin kan değerlerine ait verilere bakıldığında; kontrol grubunun PSA ortalaması $9,76 \pm 5,98$, HDL ortalaması $55,70 \pm 13,97$, LDL ortalaması $122,15 \pm 38,30$, trigliserit ortalaması $110,00 \pm 54,24$, kolesterol ortalaması ise $199,05 \pm 44,92$ olarak ölçülmüştür. Gleason skoru 6 olan grubun PSA ortalaması

9,83±9,69, HDL ortalaması 44,55±7,77, LDL ortalaması 115,00±43,15, trigliserit ortalaması 135,85±70,97, kolesterol ortalaması ise 186,65±47,06 olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.1: Demografik verilerin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

		Grup				p değeri*
		Kontrol (N:20)	Gleason Skor = 6 (N:20)	Gleason Skor = 7 (N:20)	Gleason Skor ≥ 8 (N:18)	
Yaş	Ortalama	64,90	65,90	67,20	70,11	0,138
	±	8,69	7,22	6,72	8,65	
	Minimum	52,00	52,00	53,00	50,00	
	Maksimum	83,00	77,00	76,00	86,00	
Boy	Ortalama	168,30	169,80	168,75	169,22	0,927
	±	6,38	7,94	7,81	6,51	
	Minimum	160,00	154,00	156,00	155,00	
	Maksimum	180,00	185,00	185,00	180,00	
Kilo	Ortalama	76,05	82,05	78,20	72,67	0,180
	±	13,91	14,87	9,09	10,78	
	Minimum	55,00	55,00	60,00	50,00	
	Maksimum	100,00	105,00	96,00	97,00	
VKİ	Ortalama	26,74	28,28	27,57	25,36	0,059
	±	4,05	3,53	3,69	3,32	
	Minimum	20,07	20,20	22,04	16,71	
	Maksimum	35,43	34,29	35,94	33,56	
Bel	Ortalama	100,40	103,45	103,55	96,78	0,119
	±	8,52	11,66	9,92	12,36	
	Minimum	81,00	76,00	82,00	65,00	
	Maksimum	117,00	119,00	122,00	125,00	

* Kruskal Wallis Testi

Gleason skoru 7 olan grubun PSA ortalaması 12,35±13,62, HDL ortalaması 47,80±9,39, LDL ortalaması 113,55±39,85, trigliserit ortalaması 141,90±69,63, kolesterol ortalaması ise 188,75±42,11 olarak ölçülmüştür. Gleason skoru 8 ve üzeri olan hasta grubunun ise PSA ortalaması 19,99±16,09, HDL ortalaması 50,11±11,59, LDL ortalaması 129,33±37,28, trigliserit ortalaması 151,50±72,92, kolesterol ortalaması ise 206,28±32,85 olarak ölçülmüştür.

Kan değerleri açısından kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında, PSA ortalaması kontrol grubunda diğer gruplara göre en düşük seviyede olmakla birlikte

hastalık derecesi ile doğru orantılı bir şekilde artış göstermektedir. PSA değerinin kontrol grubu dahil tüm gruplardaki genel değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış yönündedir ($p<0,05$).

Tablo 4.2: Kan değerlerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

		Grup				p değeri*
		Kontrol (N:20)	Gleason Skor = 6 (N:20)	Gleason Skor = 7 (N:20)	Gleason Skor $\geq$ 8 (N:18)	
PSA	Ortalama	9,76	9,83	12,35	19,99	0,006**
	$\pm$	5,98	9,69	13,62	16,09	
	Minimum	3,38	3,08	4,00	6,50	
	Maksimum	27,52	46,67	68,39	69,12	
HDL	Ortalama	55,70	44,55	47,80	50,11	0,031**
	$\pm$	13,97	7,77	9,39	11,59	
	Minimum	36,00	34,00	29,00	30,00	
	Maksimum	90,00	62,00	69,00	70,00	
LDL	Ortalama	122,15	115,00	113,55	129,33	0,355
	$\pm$	38,30	43,15	39,82	37,28	
	Minimum	62,00	51,00	61,00	50,00	
	Maksimum	193,00	211,00	232,00	176,00	
Trigliserit	Ortalama	110,00	135,85	141,90	151,50	0,170
	$\pm$	54,24	70,97	69,63	72,92	
	Minimum	50,00	55,00	49,00	76,00	
	Maksimum	233,00	360,00	290,00	356,00	
Kolesterol	Ortalama	199,05	186,65	188,75	206,28	0,267
	$\pm$	44,92	47,06	42,11	32,85	
	Minimum	110,00	110,00	122,00	150,00	
	Maksimum	271,00	284,00	320,00	274,00	

* Kruskal Wallis Testi ** $p<0,05$

Kontrol grubunda HDL ortalaması tüm hasta gruplarından yüksek olmakla birlikte hastalık derecesi ile doğru orantılı bir artış görülmektedir. Kontrol ve hasta gruplarının HDL değerleri Kruskal Wallis testine tabi tutulduğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı popülasyonlar olduğu görülmektedir ($p<0,05$). LDL ortalamaları da HDL gibi hastalık düzeyine göre artış gösterse de kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bir grup olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Kontrol grubunda en düşük ortalama sahip trigliserit değerleri hastalık düzeyine bağlı olarak artış görülse de bu artışta istatistiksel olarak

anlamlı farka sahip bir grup olmadığı gözlenmektedir ($p>0,05$). LDL ile ortalama sıralaması açısından benzerlik gösteren kolesterol değerleri de anlamlı istatistiksel fark göstermemektedir ($p>0,05$; Tablo 4.2).

Hasta bireyler ve kontrol grubu deneysel çalışmalar açısından değerlendirildiğinde ise ΔCt açısından hem miR-511-5p hem de miR-6856-5p seviyeleri anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir ($p<0,05$; Tablo 4.3).

Tablo 4.3: miR-511-5p, miR-6856-5p ve irisin anlatım düzeylerinin gruplar arasındaki farklar

		Grup				p değeri*
		Kontrol (N:20)	Gleason Skor = 6 (N:20)	Gleason Skor = 7 (N:20)	Gleason Skor $\geq$ 8 (N:18)	
ΔCt miR-511-5p	Ortalama	9,51	5,73	6,76	5,57	0,000**
	$\pm$	1,90	2,31	3,00	2,67	
	Minimum	6,95	,94	,02	,87	
	Maksimum	12,76	9,82	11,26	11,66	
ΔCt miR-6856-5p	Ortalama	9,02	5,69	6,65	6,36	0,032**
	$\pm$	3,99	2,54	2,47	2,17	
	Minimum	2,54	-,12	,95	3,49	
	Maksimum	14,08	11,43	10,79	11,56	
FNDC5 (pg/ml)	Ortalama	288,92	319,33	281,43	343,07	0,632
	$\pm$	172,74	186,66	150,25	210,79	
	Minimum	69,87	37,04	69,06	22,50	
	Maksimum	681,26	768,35	701,82	1006,67	

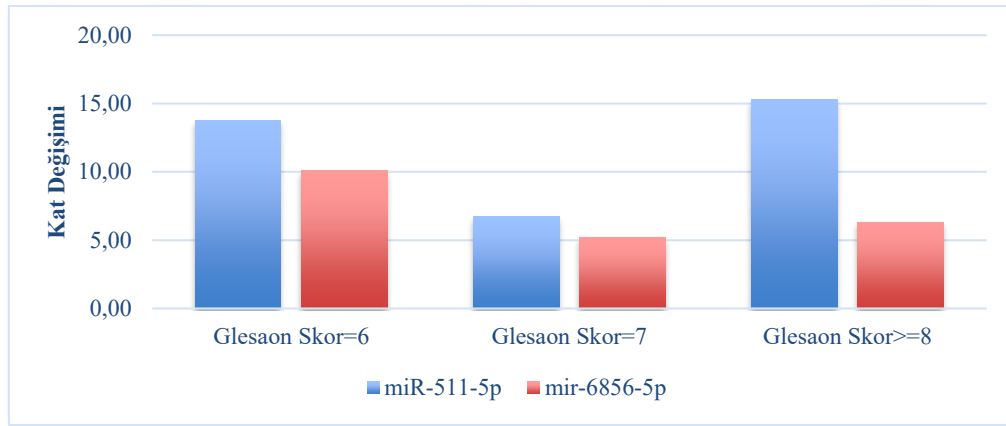
* Kruskal Wallis Testi ** $p<0,05$

Kat değişimi 0-1 aralığında ise deneyin ekspresyon seviyesinin kontrole göre daha az olduğunu gösterirken 1'den büyük olması deneyin ekspresyonun kontrolden daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu da iki miRNA'nın da kat değişimine bakıldığında hasta bireylerde kontrole göre artış olduğunu göstermektedir (Tablo 4.4).

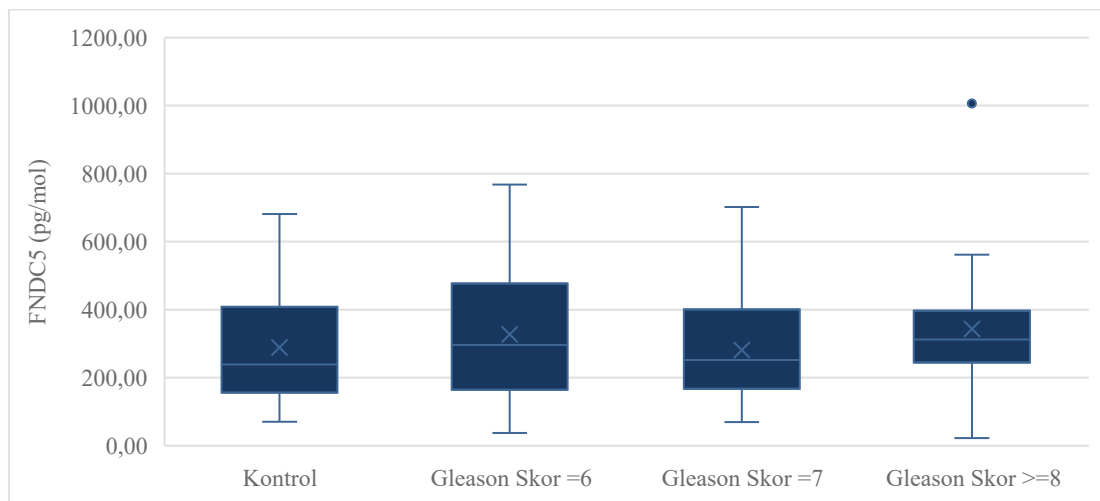
Tablo 4.4: Gleason skorlarına göre grupların kontrole göre kat değişimleri

	Ortalama $\Delta\Delta Ct$			Kat değişimi		
	Glesaon Skor=6	Glesaon Skor=7	Glesaon Skor $\geq$ 8	Glesaon Skor=6	Glesaon Skor=7	Glesaon Skor $\geq$ 8
miR-511-5p	-3,78	-2,75	-3,94	13,78	6,75	15,30
miR-6856-5p	-3,33	-2,37	-2,66	10,06	5,18	6,32

Bu artış Gleason skoru 7 olan grupta azalma gösterse de her iki miRNA için de Gleason skoru 8 ve üzeri olan grupta tekrar artış göstermiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Gleason Skor grubuna göre miR-511-5p ve miR-6856-5p kat değişimleri



Şekil 4.2: İrisin miktarının gruplara ortalama dağılım grafiği

Şekil 4.2’de serumdaki mililitredeki miktarının pikogram cinsinden ortalaması gösterilen irisinin ya da FNDC5 seviyesi ise hasta ve kontrol bireyleri arasında istatistiksel bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$; Tablo 4.3).

4.2. TÜM GRUPLARIN İKİLİ KARŞILAŞTIRILMASI

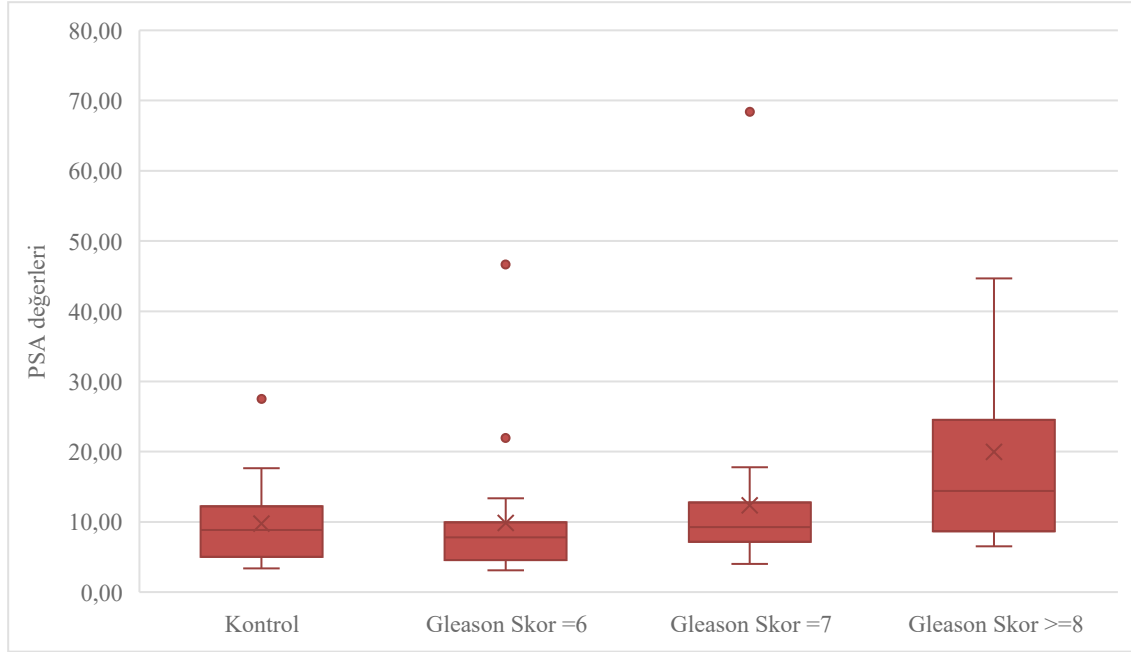
Demografik veriler kendi aralarında ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında, yaş, kontrol grubu ile Gleason skoru 8 ve daha fazla olan grup arasında; VKİ indeksi Gleason skoru 6 olan grup ile Gleason skoru 8 ve daha fazla olan grup arasında; bel ölçüsü ise Gleason skoru 7 olan grup ile Gleason skoru 8 ve daha fazla olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken ($p<0,05$) diğer verilerde herhangi iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Demografik verilerin iki karşılaştırılmaları

		Kontrol			Gleason Skor = 6		Gleason Skor = 7
		Gleason Skor = 6	Gleason Skor = 7	Gleason Skor $\geq$ 8	Gleason Skor = 7	Gleason Skor $\geq$ 8	Gleason Skor $\geq$ 8
Yaş	U	171,00	148,50	109,00	180,50	123,50	142,50
	p değeri	0,432	0,163	0,038**	0,597	0,098	0,272
Boy	U	177,50	197,50	164,00	184,00	177,00	168,50
	p değeri	0,541	0,946	0,638	0,664	0,930	0,735
Kilo	U	157,00	183,00	152,50	167,50	114,00	118,00
	p değeri	0,244	0,645	0,420	0,379	0,053	0,069
VKİ	U	146,50	179,00	145,50	167,00	81,00	126,50
	p değeri	0,148	0,570	0,313	0,372	0,004**	0,118
Bel	U	161,00	154,50	135,50	197,50	118,00	109,50
	p değeri	0,290	0,218	0,193	0,946	0,070	0,039**

*Mann Whitney U testi ** $p<0,05$

Kan değerlerinin hasta ve kontrol gruplarının ikili istatistik analizlerine göre, PSA değeri Gleason skoru 8 ve üzeri olan grupta hem kontrol hem de diğer hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalamaları (Tablo 4.6) Şekil 4.3'teki grafikte de görüldüğü üzere daha yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Diğer ikili hesaplamalarda ise PSA açısından istatistiksel olarak bir fark görülmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 4.3: PSA gruplara göre ortalamaları

HDL değeri sadece kontrol grubu ile Gleason skoru 6 olan grup arasında anlamlı fark gösterirken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında popülasyon farkı görünmemektedir ($p>0,05$). LDL ise herhangi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Triglicerit değerleri kontrol grubu ile Gleason skoru 8 ve üzeri olan grup arasında, kolesterol değeri de Gleason skoru 7 olan grup ile Gleason skoru 8 ve üzeri olan grup arasında istatistiksel olarak farklı görülmektedir ($p<0,05$). Her iki değer için de diğer gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$; Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Kan değerlerinin ikili karşılaştırılması

		Kontrol			Gleason Skor = 6		Gleason Skor = 7
		Gleason Skor = 6	Gleason Skor = 7	Gleason Skor ≥ 8	Gleason Skor = 7	Gleason Skor ≥ 8	Gleason Skor ≥ 8
PSA	U	172,00	177,00	85,00	149,00	75,00	99,50
	p değeri*	0,449	0,534	0,005**	0,168	0,002**	0,019**
HDL	U	90,00	140,00	142,00	146,50	128,00	165,00
	p değeri*	0,003**	0,104	0,266	0,147	0,128	0,660
LDL	U	178,50	174,50	153,00	188,50	134,00	118,50
	p değeri*	0,561	0,490	0,430	0,756	0,179	0,072
Trigliserit	U	147,50	149,50	102,00	187,50	148,00	170,50
	p değeri*	0,155	0,172	0,023**	0,735	0,349	0,781
Kolesterol	U	168,00	160,50	165,50	191,50	132,50	112,00
	p değeri*	0,386	0,285	0,672	0,818	0,165	0,047**

*Mann Whitney U testi ** p<0,05

miRNA çalışmalarına bakıldığında, miR-511-5p kontrol grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak farklı düzeyde anlatım yapmıştır(p<0,05). MiR-6856-5p ise kontrol grubu ile Gleason skor 6 ve Gleason skor 8 ve üzeri olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı anlatım yapmıştır (p<0,05); ancak, kontrol ile Gleason skor 7 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemiştir (p>0,05). Ayrıca, hem miR-511-5p hem de miR-6856-5p hasta gruplarının ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (p>0,05; Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Deney sonuçlarının ikili karşılaştırılması

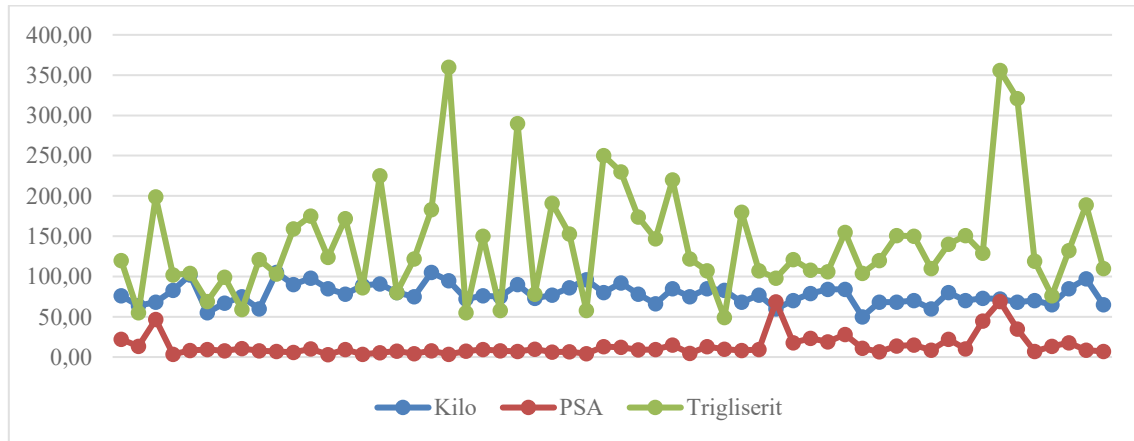
		Kontrol			Gleason Skor = 6		Gleason Skor = 7
		Gleason Skor = 6	Gleason Skor = 7	Gleason Skor ≥ 8	Gleason Skor = 7	Gleason Skor ≥ 8	Gleason Skor ≥ 8
ΔC_t miR-511-5p	U	40,00	86,00	41,00	137,00	157,00	132,00
	p değeri	0,000**	0,002**	0,000**	0,136	0,671	0,161
ΔC_t miR-6856-5p	U	101,00	131,00	108,00	134,00	153,00	153,00
	p değeri	0,012**	0,062	0,035**	0,116	0,584	0,430
FNDC5 (pg/ml)	U	183,00	198,50	145,00	179,00	160,50	137,00
	p değeri	0,646	0,968	0,306	0,570	0,569	0,209

*Mann Whitney U testi ** p<0,05

4.3. HASTA BİREYLERDE KORELASYON ANALİZİ

Prostat kanseri için belirteç olarak kullanılan PSA ve bu çalışmanın deneysel sonucu olan miR-511-5p, miR-6856-5p ve irisin anlatım düzeylerinin hasta bireylerde diğer verilerle aralarında doğru ya da ters orantılı anlamlı bağlantı olmadığı Pearson korelasyon analizi ile incelendi.

Şekil 4.4’de trigliserit ve kilo ile korelasyonu gösterilen PSA’nın istatistiksel olarak anlamlı şekilde kilo ile ters, trigliserit ile doğru orantılı bir bağlantı olduğu görülmektedir (p<0,05).

**Şekil 4.4:** PSA'nın kilo ve trigliserit ile korelasyon grafiği

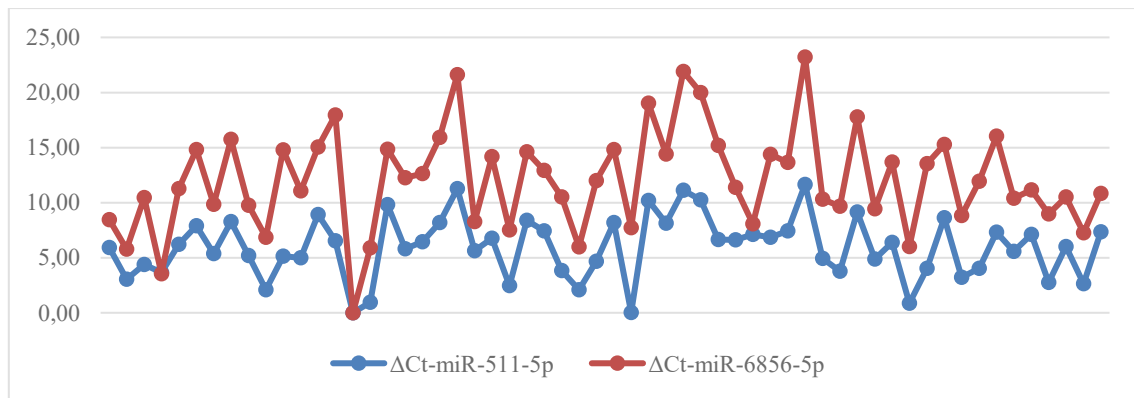
Ancak PSA ile yaş, boy, VKİ, bel HDL, LDL, kolesterol miR-511-5p, miR-6856-5p ve irisin arasında anlamlı bir bağlantı görülmemektedir ($p>0,05$; Tablo 4.8).

Tablo 4.8: PSA'nın diğer değişkenlerle korelasyonu

PSA		
	Pearson Korelasyon	P değeri
Yaş	0,202	0,129
Boy	-0,101	0,452
Kilo	-0,267	0,043**
VKİ	-0,243	0,066
Bel	-0,254	0,054
HDL	0,070	0,603
LDL	0,116	0,387
Trigliserit	0,275	0,037**
Kolesterol	0,235	0,076
$\Delta\text{Ct miR-511-5p}$	0,020	0,884
$\Delta\text{Ct miR-6856-5p}$	0,154	0,253
FNDC5 (pg/ml)	-0,057	0,669

*Pearson Korelasyon Testi ** $p<0,05$

miR-511-5p ve miR6856'nın ΔCt değerleri diğer veriler ile karşılaştırıldığında her ikisi de sadece birbirleri ile doğru orantılı anlamlı korelasyon gösterirken ($p<0,05$; Şekil 4.5) diğer veriler ile aralarındaki korelasyon istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p>0,05$; Tablo 4.9, Tablo 4.10).



Şekil 4.5: miR-511-5p ile miR-6856-5p arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 4.9: Δ Ct-miR-511-5p'in diğerk değişkenlerle korelasyonu

	Δ Ct miR-511-5p	
	Pearson Korelasyon	P değeri
Yaş	0,263	0,048**
Boy	-0,157	0,244
Kilo	-0,181	0,178
VKİ	-0,090	0,507
Bel	-0,092	0,497
PSA	0,020	0,884
HDL	0,154	0,254
LDL	-0,021	0,879
Trigliserit	-0,128	0,341
Kolesterol	-0,016	0,906
Δ Ct miR-6856-5p	0,435	0,001**
FNDC5 (pg/ml)	0,013	0,923

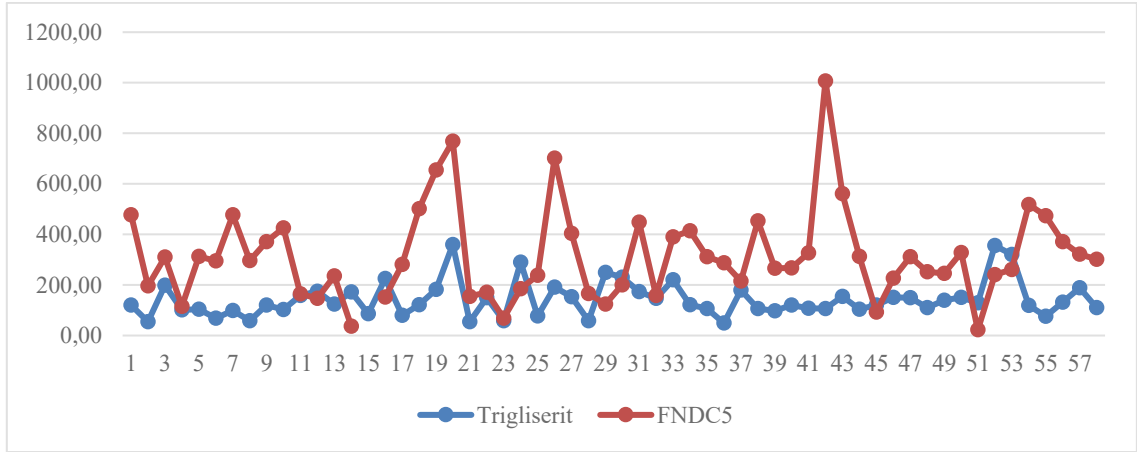
*Pearson Korelasyon Testi ** p<0,05

Tablo 4.10: Δ Ct-miR-6856-5p'nın diğerk değişkenlerle korelasyonu

	Δ Ct miR-6856-5p	
	Pearson Korelasyon	P değeri
Yaş	0,005	0,968
Boy	-0,053	0,695
Kilo	-0,092	0,495
VKİ	-0,066	0,626
Bel	-0,107	0,429
PSA	0,154	0,253
HDL	0,186	0,167
LDL	0,011	0,937
Trigliserit	0,060	0,656
Kolesterol	0,077	0,570
Δ Ct miR-511-5p	0,435	0,001**
FNDC5 (pg/ml)	-0,124	0,356

*Pearson Korelasyon Testi ** p<0,05

Şekil 4.6'de korelasyonları gösterilen İrisin ile kolesterol arasındaki doğru orantılı bağlantının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (p<0,05); ancak, irisin ile diğerk değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (p>0,05; Tablo 4.11).



Şekil 4.6: İrisin (FNDC5) ile trigliserit arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 4.11: FNDC5(irisin)'in diğer değişkenlerle korelasyonu

	FNDC5 (pg/ml)	
	Pearson Korelasyon	P değeri
Yaş	0,031	0,816
Boy	0,041	0,758
Kilo	0,138	0,302
VKİ	0,114	0,393
Bel	0,115	0,392
PSA	-0,057	0,669
HDL	0,236	0,075
LDL	0,237	0,074
Trigliserit	0,095	0,477
Kolesterol	0,321	0,014**
Δ Ct miR-511-5p	0,013	0,923
Δ Ct miR-6856-5p	-0,124	0,356

*Pearson Korelasyon Testi ** p<0,05

5. TARTIŞMA

PSA değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekle birlikte sadece Gleason skoru 8 ve üzeri olan grupta istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı çıkmıştır. Ancak kontrol grubu ile Gleason skoru 6 ve 7 olan gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir. Bu bulgular PSA değerinin prostat kanseri belirteci olarak kullanılmasının yeterli olmadığını belirten yayınları destekler niteliktedir.

Gruplar arasında HDL seviyesi anlamlı fark gösterse de bu fark sadece kontrol grubu ile Gleason skoru 6 olan grup arasında görülmektedir. Kontrol grubunda HDL değeri en yüksek görülürken Gleason skoru 6 olan grupta en düşük görülmekte ve skoru arttıkça tekrar artış göstermektedir. Hastalık seviyesi arttıkça HDL'nin tekrar normale yaklaşması metabolizmanın hastalık ilerlese de HDL'yi düzenlediği söylenebilir, lakin; hastalığın başlamasında HDL'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olması HDL seviyesinin prostat kanseri başlangıcında etkili olduğunu gösteren çalışmalara da benzerlik göstermektedir (113).

Dokudan elde edilen RNA'lardan anlatım seviyesi analizi yapılan miR-511-5p ve miR-6856-5p Δ Ct değerleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiş, ikili karşılaştırmada miR-511-5p tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde gen anlatım seviyeleri yüksek çıkmıştır, ancak; hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemektedir. Bazı kanser türlerinde tümör baskılayıcı etkisi gözlenen miR-511-5p (114–118) bu çalışmaya göre prostat kanseri hastalarını prostat dokusunda artış göstermesi bir miRNA'nın bir dokuda tümör baskılayıcı olarak görev alırken başka bir dokuda onkogen olarak görev alabileceğini göstermektedir.

MiR-6856-5p da hasta bireylerde kontrol grubuna göre artış göstermiş olsa da Gleason skoru 6 olan ile Gleason skoru 8 ve üzeri olan gruplardaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır, Gleason skoru 7 olan gruptaki artış ise kontrole göre anlamlı görülmemektedir. MiR-6856-5p ile ilgili pek yayın olmamakla birlikte Iwasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrik kanserde de artış göstermektedir (10).

TargetScan (119) ve miRDB (“Mirna Database”) (120) miRNA tahmin analiz yazılımlarına göre hem miR-511-5p hem de miR-6856-5p’nin irisin mRNA’sını hedef alacağı hesaplanmış olsa da farklı kanser türlerin azalma gösteren irisin (121,122) seviyesinde bu çalışmada istatistiksel olarak bir fark görülmemektedir. Serumdaki irisin kaynağının prostat dokudan ziyade kas dokusu olduğundan (123) hasta ve kontrol bireyler arasındaki hasta ve kontrol bireylerindeki serum irisin seviyelerinde popülasyon benzerliği görülebilmektedir.

Hasta bireylerde grup ayrımı yapmadan yapılan korelasyon analizine göre irisin seviyesi ile kolesterol arasında doğru orantılı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağlantı bulunmuştur, fakat; bu korelasyonun prostat kanserinden bağımsız olarak yağ metabolizmasına dayalı olduğu düşünülmektedir. Çünkü irisinin diğer veriler ve sonuçlar ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği gözlenmedi.

PSA değeri hasta bireylerin korelasyon analizine göre kilo ile ters orantılı olarak görülürken trigliserit ile doğru orantılı görülmektedir. Kilo ile trigliserit arasında çalışmaya dahil edilen hasta bireyler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bunun da sebebi kiloyu etkileyen faktör olarak sadece trigliserit değil kas kütlesi ve boy da olduğundandır.

Hasta bireylerde kontrol grubuna göre artış gösteren miR-511-5p ve miR-6856-5p hasta bireylerde yapılan korelasyon analizine göre birbirleri ile doğru orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermektedir.

Sonuç olarak, PSA seviyesi her ne kadar histolojik inceleme gerekliliği için belirteç olsa da Gleason skoru 8’den aşağı olan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark olmaması ve prostat spesifik bir antijen olsa da sadece kansere bağlı değişmemesi nedeniyle PSA değeri prostat kanseri için yeterli bir belirteç değildir. Her ne kadar günümüzde PSA seviyesine bağlı olarak doku histolojik görüntüleme teknikleri kullanılsa da hem biyopsinin hem hasta açısından sıkıntılı bir süreç olması hem de maliyet açısından dezavantajları bulunması farklı biyobelirteç arayışlarını zorunlu kılmaktadır.

Bu çalışmada dokuda anlatım seviyesine bakılan miR-511-5p ve miR-6856-5p’nin hastalarda yüksek olması gelecek çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Kanda ve/veya dokuda prostat kanseri hastalarının aynı miRNA’ların çalışılması ve Gleason skoruna bağlı değişikliğin incelenmesini gerektirmektedir. Kanda veya serumda

belli bir seviyede tutulması beklenen miRNA'lar tek aşamalı kanser tespiti için uygun belirteçler olabilir.

Ayrıca, genetik tedavi amaçlı miR-511-5p ve miR-6856-5p seviyeleri lokal olarak düzenlenebildiğinde prostat kanseri tedavisinde umut ışığı olabilmektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kandaki PSA değerlerine bakıldığında kontrol grubu ile sadece Gleason skoru 8 ve üzeri olan grup arasında anlamlı fark görülmektedir. PSA değeri biyopsi için günümüzde kullanılan en iyi belirteç olarak kullanılsa da oran olarak bakıldığında PSA'ya ek yeni belirteçler bulunması gerekliliğini doğurmaktadır.

Serumdaki irisin seviyesinin hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermemesi prostat kanseri için uygun bir belirteç olabileceği bu çalışmaya göre mümkün görünmemektedir. İrisin için kan ve serum çalışmasında standart sapmayı azaltmak için ve parametrik test uygulayabilmek için tekrar sayısının ve örneklem hacminin artırılarak tekrar edilmesi daha sağlıklı sonuç verebilir.

miR-511-5p ve miR-6856-5p'nin seviyelerinin prostat dokusunda prostat kanseri hasta gruplarında sağlıklı bireylere göre yüksek çıkması, ilerleyen çalışmada kanda ve dokuda miRNA seviyelerinin araştırılması gerekliliğini doğurmakta ve miRNA aralığına bakarak PSA'yı destekleyici miRNA belirteçleri bulunabileceğine işaret etmektedir.

Geleceğin tedavi umutları arasında yer alan Genetik tedavi ile prostat kanseri hastalarında miR-511-5p ve miR-6856-5p seviyesi doku spesifik olarak hedef alınarak kanser oluşumu ve yayılması kontrol altına alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Hayward SW, Cunha GR. The Prostate: Development and Physiology. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jan 1;38(1):1–14.
2. Xia SJ, Cui D, Jiang Q. An overview of prostate diseases and their characteristics specific to Asian men. *Asian J Androl.* 2012;14:458–64.
3. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63.
4. Carter HB, Andres R, Metter JE, Fozard JL, Chan DW, Walsh PC. Early detection of prostate cancer using serial PSA measurements. *J Urol.* 1991;145(Suppl 4):382A.
5. de las Morenas A, Siroky MB, Merriam J, Stilmant MM. Prostatic adenocarcinoma: Reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol.* 1988 May 1;19(5):595–7.
6. Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2012 13:4. 2012 Mar 22;13(4):239–50.
7. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol.* 2007 Feb 1;302(1):1–12.
8. Hammond SM. MicroRNAs as oncogenes. *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Feb 1;16(1):4–9.
9. Cao G, Dong W, Meng X, Liu H, Liao H, Liu S. MiR-511 inhibits growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting PIK3R3. *Tumor Biology.* 2015 Jun 11;36(6):4453–9.
10. Iwasaki H, Shimura T, Yamada T, Okuda Y, Natsume M, Kitagawa M, et al. A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2019 Dec 1;54(12):1061–9.
11. Vliora M, Nintou E, Karlgiotou E, Ioannou LG, Grillo E, Mitola S, et al. Implication of Irisin in Different Types of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 1;23(17):9971.
12. Singh O, Bolla SR. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jul 29]. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987/>
13. Şimşek Ö. Kliniğimizde Uygulanmakta Olan Prostatektomi Yöntemleri Arasında Karşılaştırmalı Bir Çalışma. [Erzurum]: T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI ; 1989.
14. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(2):197–209.
15. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA.* 2011;40:565–75.
16. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, et al. Functional anatomy of the prostate: Implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):479–91.
17. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Riche WA, Timms BG, Cao M, et al. Development of the human prostate. Vol. 103, Differentiation. Elsevier Ltd; 2018. p. 24–45.
18. Aliustaoğlu M. Klinik Gelişim. [cited 2023 Aug 9]. Temel Kanser Fizyopatolojisi. Available from: https://klinikgelisim.org.tr/kg22_3/8.pdf
19. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019 Dec 1;9(4):217–22.
20. Meng X, Zhong J, Liu S, Murray M, Gonzalez-Angulo AM. A new hypothesis for the cancer mechanism. Vol. 31, Cancer and Metastasis Reviews. 2012. p. 247–68.
21. Pietramaggiore G, Scherer SS, Cervi D, Klement G, Orgill DP. Tumors Stimulate Platelet Delivery of Angiogenic Factors in Vivo: An Unexpected Benefit. *Am J Pathol.* 2008;173(6):1609.
22. Carlsson S V., Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. Vol. 104, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. p. 1051–62.
23. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2023 Oct 7]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
24. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2023 Oct 7]. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
25. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, et al. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):459–77.

26. Türkeri L. Kronik prostatit, enflamasyon ve prostat kanseri. Üroonkoloji Bülteni. 2007 Sep;3:11–5.
27. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol. 1992;147(3 Pt 2):841–5.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7–34.
29. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate. 1990;17(4):337–47.
30. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(8):3367–71.
31. Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Suburu R, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. Nat Med. 1995;1(2):99–101.
32. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol. 1993;150(3):797–802.
33. Güneş S, Bağcı H, Sarıkaya Ş. Prostat Kanseri Genetiği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 2003;20(3):152–8.
34. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM. Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration. Urology. 1988;32(6):503–6.
35. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. J Urol. 2017 Feb 1;197(2S):S148–52.
36. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MZC, et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. Cancer. 1981;48(5):1229–32.
37. Killian CS, Emrich LJ, Vargas FP, Yang N, Wang MC, Priore RL, et al. Relative reliability of five serially measured markers for prognosis of progression in prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1986;76(2):179–85.
38. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
39. Olsson C. Prostatic cancer. Kidney Int. 1993;43(4):955–65.
40. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol. 1989;142(4):1011–7.
41. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991 Apr 25;324(17):1156–61.
42. Lange PH, Brawer MK. Serum prostate-specific antigen: its use in diagnosis and management of prostate cancer. Urology. 1989;33(6 Suppl):13–7.
43. Bekiş R. Prostat kanserinde pozitron emisyon tomografi. Üroonkoloji Derneği. 2014;13(1):46–9.
44. Avril N, Dambha F, Murray I, Shamash J, Powles T, Sahdev A. The clinical advances of fluorine-2-D-deoxyglucose--positron emission tomography/computed tomography in urological cancers. Int J Urol. 2010 Jun;17(6):501–11.
45. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1511–21.
46. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Diagnostic and therapeutic use of radioisotopes for bony disease in prostate cancer: current practice. Int J Urol. 2007 Feb;14(2):89–95.
47. Bekiş R. Erkek Genital Sistem Kanselerinde Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji - Özel Konular. 2011;4(1):168–76.
48. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Apr 1;40(4):486–95.
49. Knorr K, Eiber M, Maurer T, Wester HJ, Scheidhauer K. [PET-CT and PET-MRI of the prostate : From 18F-FDG to 68Ga-PSMA]. Radiologe. 2017 Aug 1;57(8):631–6.
50. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2016 May 1;195(5):1436–43.
51. Karaarslan E. Prostat Kanseri Evrelemesi. Türk Radyoloji Seminerleri. 2018 May 31;451–9.
52. Ertoyl Baydar D. Prostat Kanseri Patolojisi. Türk Radyoloji Seminerleri. 2018 May 31;370–82.
53. Egevad L, Montorsi F, Montironi R, Donald F. Gleason, 1920–2008. Eur Urol. 2009 May 1;55(5):1247–9.
54. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol. 1999 Aug;23(8):918–24.

55. Henneberry JM, Kahane H, Humphrey PA, Keetch DW, Epstein JI. The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 1997 Jun;21(6):725–8.
56. Jensen PE, Gardner WA, Piserchia P V. Prostatic crystalloids: association with adenocarcinoma. *Prostate*. 1980;1(1):25–30.
57. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1995;26(2):223–9.
58. Cheng L, Davidson DD, Lin H, Koch MO. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer*. 2007 Nov 1;110(9):1967–72.
59. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *J Urol*. 2002;168(2):509–13.
60. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
61. Bono A V. Overview of Current Treatment Strategies in Prostate Cancer. *European Urology Supplements*. 2004 Feb 1;3(1):2–7.
62. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich M V., Owen JB. Patterns of Care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):39–45.
63. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1831–6.
64. Abrahamsson PA. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *European Urology, Supplement*. 2003 Mar 1;2(3):1–2.
65. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol*. 1989;7(5):590–7.
66. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513–20.
67. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
68. Akınsal E, Sofikerim M. Prostat Kanseri ve Kemoterapi. *Türk Üroloji Seminerleri/Turkish Urology Seminars*. 2010 Nov 1;1(7):207–10.
69. Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008 Jan 1;17(1):126–34.
70. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol Rep*. 2000;7(1):169–70.
71. Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular-targeted therapy. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117(6):209–28.
72. Zhang C, Chi YL, Wang PY, Wang YQ, Zhang YX, Deng J, et al. miR-511 and miR-1297 Inhibit Human Lung Adenocarcinoma Cell Proliferation by Targeting Oncogene TRIB2. *PLoS One*. 2012 Oct 5;7(10).
73. 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*. 2012 Jan 26;481(7382):463–8.
74. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases [Internet]. Vol. 59, *Endocrine*. Humana Press Inc.; 2018 [cited 2020 Sep 10]. p. 260–74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-017-1476-1>
75. Kim O, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2018 Nov 1;7(11):407.
76. Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
77. Zhang ZP, Zhang XF, Li H, Liu TJ, Zhao QP, Huang LH, et al. Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis. *Medicine (United States)*. 2018 Apr 1;97(17).
78. Altay DU, Keha EE, Karagüzel E, Mentese A, Yaman SO, Alver A. The diagnostic value of FNDC5/Irisin in Renal Cell Cancer. *International Braz J Urol*. 2018 Jul 1;44(4):734–9.
79. Aslan R, Alp HH, Eryılmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz Ş, et al. Can the Irisin be a Biomarker for Prostate Cancer? A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Feb 1;21(2):505–9.
80. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843–54.

81. Koptekin D, Aktaş LY. Bitki MikroRNA'ları: Biyogenezi, Köken ve Evrimi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2013;6(2):140–8.
82. Bartel DP. MicroRNA Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*. 2009 Jan 1;136(2):215.
83. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*. 2009;11(3):228–34.
84. Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell*. 2011 Sep 16;43(6):892–903.
85. Şahin B, Bülent K, İlgen Şaşmaz A, Kılınç Y, Üniversitesi Ç, Fakültesi T, et al. Mikro RNA ve Kanser. Vol. 12, *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2014.
86. Tserel L, Runnel T, Kisand K, Pihlap M, Bakhoff L, Kolde R, et al. MicroRNA Expression Profiles of Human Blood Monocyte-derived Dendritic Cells and Macrophages Reveal miR-511 as Putative Positive Regulator of Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem*. 2011 Jul 7;286(30):26487.
87. Wei W, Wang G, Cheng Y, Yang R, Song J, Huang S, et al. A miR-511-binding site SNP in the 3'UTR of IGF-1 gene is associated with proliferation and apoptosis of PK-15 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2019 May 15;55(5):323–30.
88. Hu Y, Wang Q, Wang Z, Wang F, Guo X, Li G. Circulating microRNA profiles and the identification of miR-593 and miR-511 which directly target the PRO1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *Int J Mol Med*. 2015 Feb 1;35(2):358–66.
89. Yang X, Liu L, Zou H, Zheng YW, Wang KP. circZFR promotes cell proliferation and migration by regulating miR-511/AKT1 axis in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2019 Oct 1;51(10):1446–55.
90. Zhao Y, Pang W, Yang N, Hao L, Wang L. MicroRNA-511 inhibits malignant behaviors of breast cancer by directly targeting SOX9 and regulating the PI3K/Akt pathway. Vol. 53, *International Journal of Oncology*. Spandidos Publications; 2018. p. 2715–26.
91. Cao G, Dong W, Meng X, Liu H, Liao H, Liu S. MiR-511 inhibits growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting PIK3R3. *Tumor Biology*. 2015 Jun 1;36(6):4453–9.
92. Zhang SQ, Yang Z, Cai XL, Zhao M, Sun MM, Li J, et al. MiR-511 promotes the proliferation of human hepatoma cells by targeting the 3'UTR of B cell translocation gene 1 (BTG1) mRNA. *Acta Pharmacol Sin*. 2017 Aug 1;38(8):1161–70.
93. Zhou Y, Do DC, Ishmael FT, Squadrito ML, Tang HM, Tang HL, et al. Mannose receptor modulates macrophage polarization and allergic inflammation through miR-511-3p. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 1;141(1):350.
94. Rahman S, Vandewalle J, van Hamersveld PHP, Verseijden C, Welting O, Jongejan A, et al. MiR-511 deficiency protects mice from experimental colitis by reducing TLR3 and TLR4 responses via WD repeat and FYVE-domain-containing protein 1. *Cells*. 2022 Jan 1;11(1).
95. Wu J, Zhang C, Chen L. MiR-511 mimic transfection inhibits the proliferation, invasion of osteosarcoma cells and reduces metastatic osteosarcoma tumor burden in nude mice via targeting MAPK1. *Cancer Biomark*. 2019;26(3):343–51.
96. Fang Z, Zhang L, Liao Q, Wang Y, Yu F, Feng M, et al. Regulation of TRIM24 by miR-511 modulates cell proliferation in gastric cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2017 Jan 23;36(1):1–11.
97. Garrison DA, Talebi Z, Eisenmann ED, Sparreboom A, Baker SD. Role of OATP1B1 and OATP1B3 in Drug-Drug Interactions Mediated by Tyrosine Kinase Inhibitors. *Pharmaceutics*. 2020 Sep 1;12(9):1–18.
98. Peng JF, Liu L, Guo CX, Liu SK, Chen XP, Huang LH, et al. Role of miR-511 in the regulation of OATP1B1 expression by free fatty acid. *Biomol Ther (Seoul)*. 2015 Sep 1;23(5):400–6.
99. Iwasaki H, Shimura T, Yamada T, Okuda Y, Natsume M, Kitagawa M, et al. A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2019 Dec 1;54(12):1061–9.
100. Yurikova OY, Abdullayeva TI, Atambayeva SA, Bekenkali A. Genes and miRNAs involved in the development of atherosclerosis. *Eurasian Journal of Ecology*. 2022 Dec;73(4).
101. Kim J, Park H, Park SB, Lee EJ, Je MA, Ahn E, et al. Identification of MicroRNAs as Potential Blood-Based Biomarkers for Diagnosis and Therapeutic Monitoring of Active Tuberculosis. *Diagnostics*. 2022 Feb 1;12(2).
102. Bustin SA. Real-Time PCR. *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*. 2005;1117–25.
103. Jia Y. Real-Time PCR. In: *Methods in Cell Biology*. Academic Press Inc.; 2012. p. 55–68.
104. Klein D. Quantification-using-real-time-PCR-technology--app. *Trends Mol Med*. 2002;8(6):257–60.
105. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971 Sep 1;8(9):871–4.

106. Fan A, Cao Z, Li H, Kai M, Lu J. Chemiluminescence platforms in immunoassay and DNA analyses. *Anal Sci.* 2009;25(5):587–97.
107. Gan SD, Patel KR. Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133(e12):1–3.
108. Lin A V. Indirect ELISA. In: Hnasko R, editor. *ELISA Methods and Protocols.* Human Press; 2015.
109. Lin A V. Direct ELISA. In: Hnasko R, editor. *ELISA Methods and Protocols.* Human Press; 2015. p. 61–7.
110. Hornbeck P V. Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Curr Protoc Immunol.* 2015;110:2.1.1-2.1.23.
111. Baydemir T. Üç Boyutlu Baskı Teknolojisi ile Medikal Testler Daha Ulaşılabilir. *Bilim ve Teknik.* 2019;621:36–41.
112. Crowther JR. System in ELISA . In: Walker JM, editor. *Springer Protocols, Methods in Molecular Biology: The ELISA Guidebook.* 2nd ed. Austria: Human Press; 2009. p. 23–56.
113. Mondul AM, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D. Serum total and HDL cholesterol and risk of prostate cancer. *Cancer Causes and Control.* 2011 Nov 14;22(11):1545–52.
114. Cao G, Dong W, Meng X, Liu H, Liao H, Liu S. MiR-511 inhibits growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting PIK3R3. *Tumor Biology.* 2015 Jun 11;36(6):4453–9.
115. Ma J, Zhang L, Shang A, Song H, Huo J, Zhang M, et al. LINC02163 promotes colorectal cancer progression via miR-511-3p/AKT3 axis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020 Jan 1;48(1):961–8.
116. Ni W, Li Z, Ai K. lncRNA ZFPM2-AS1 promotes retinoblastoma progression by targeting microRNA miR-511-3p/paired box protein 6 (PAX6) axis. *Bioengineered.* 2022 Jan 1;13(1):1637–49.
117. Zhang HH, Pang M, Dong W, Xin JX, Li YJ, Zhang ZC, et al. MiR-511 induces the apoptosis of radioresistant lung adenocarcinoma cells by triggering BAX. *Oncol Rep.* 2014 Mar 1;31(3):1473–9.
118. Fang Z, Zhang L, Liao Q, Wang Y, Yu F, Feng M, et al. Regulation of TRIM24 by miR-511 modulates cell proliferation in gastric cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2017 Jan 23;36(1):1–11.
119. Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife.* 2015 Aug 12;4(AUGUST2015).
120. Chen Y, Wang X. MiRDB: An online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 1;48(D1):D127–31.
121. Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P, Nowińska K. The Role of Irisin in Cancer Disease. *Cells* 2021, Vol 10, Page 1479. 2021 Jun 12;10(6):1479.
122. Tsiani E, Tsakiridis N, Kouvelioti R, Jaglanian A, Klentrou P. Current Evidence of the Role of the Myokine Irisin in Cancer. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 2628. 2021 May 27;13(11):2628.
123. Aslan NN, Yardımcı H. Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin A New Hormone Effects on Obesity: Irisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Derleme GUSBD.* 2017;6(3):176–83.

EKLER

EK-1. Bireylerin Demografik Verileri

Tablo 1: Kontrol grubunun demografik verileri

Sıra No	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ	Bel ölçüsü (cm)
K-1	59	160	70	27,34	92
K-2	53	175	92	30,04	88
K-3	60	178	80	25,25	104
K-4	63	162	56	21,34	81
K-5	83	162	63	24,01	105
K-6	83	175	85	27,76	102
K-7	68	174	79	26,09	99
K-8	70	172	85	28,73	112
K-9	70	160	72	28,13	99
K-10	69	165	85	31,22	103
K-11	52	165	65	23,88	108
K-12	59	168	100	35,43	108
K-13	73	170	78	26,99	105
K-14	54	172	99	33,46	117
K-15	68	161	59	22,76	99
K-16	58	165	80	29,38	97
K-17	61	172	70	23,66	100
K-18	67	170	58	20,07	94
K-19	68	180	90	27,78	105
K-20	60	160	55	21,48	90

Tablo 2: Hasta grubunun demografik verileri

Sıra No	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ	Bel ölçüsü (cm)
H-1-2	77	172	90	30,42	119
H-1-3	64	160	78	30,47	105
H-1-4	64	169	89	31,16	108
H-1-5	56	181	91	27,78	103
H-1-6	63	170	80	27,68	114
H-1-7	52	168	75	26,57	99
H-1-8	62	175	105	34,29	119
H-1-9	58	178	95	29,98	104
H-1-10	69	164	76	28,26	115
H-1-11	69	172	64	21,63	92
H-1-12	71	158	68	27,24	89
H-1-13	73	170	83	28,72	112
H-1-14	75	178	102	32,19	119
H-1-15	62	165	55	20,20	76
H-1-16	55	163	67	25,22	92
H-1-17	70	172	75	25,35	90
H-1-18	74	154	60	25,30	97
H-1-19	64	185	105	30,68	105
H-1-20	65	177	98	31,28	110
H-1-21	75	165	85	31,22	101
H-2-1	70	165	72	26,45	96
H-2-2	75	156	66	27,12	105,5
H-2-3	62	175	75	24,49	104,5
H-2-4	74	172	85	28,73	110
H-2-5	64	174	83	27,41	103
H-2-6	71	170	68	23,53	82
H-2-7	73	165	77	28,28	98
H-2-8	76	165	60	22,04	92
H-2-9	61	170	70	24,22	89

Tablo 2 (Devam)

Sıra No	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ	Bel ölçüsü (cm)
H-2-10	72	180	76	23,46	103
H-2-11	73	180	75	23,15	90
H-2-12	53	185	90	26,30	110
H-2-13	67	163	73	27,48	110
H-2-14	75	163	77	28,98	107
H-2-15	66	172	86	29,07	122
H-2-16	56	172	96	32,45	111
H-2-17	60	158	80	32,05	110
H-2-18	64	160	92	35,94	115
H-2-19	62	170	78	26,99	101
H-2-20	70	160	85	33,20	112
H-3-1	76	175	79	25,80	99
H-3-2	70	173	73	24,39	93
H-3-3	63	170	72	24,91	97
H-3-4	73	164	68	25,28	96
H-3-5	76	169	70	24,51	104
H-3-6	80	157	65	26,37	98
H-3-7	65	168	85	30,12	102
H-3-8	59	170	97	33,56	125
H-3-9	72	160	65	25,39	103
H-3-10	74	175	84	27,43	110
H-3-11	86	175	84	27,43	95
H-3-12	72	173	50	16,71	65
H-3-13	80	170	68	23,53	100
H-3-14	66	170	68	23,53	89
H-3-15	60	172	70	23,66	90
H-3-16	70	155	60	24,97	104
H-3-17	70	180	80	24,69	92
H-3-18	50	170	70	24,22	80

EK-2. Bireylerin Kan Değerleri Verileri

Tablo 3: Kontrol grubunun kan değerleri

Sıra No	PSA	HDL	LDL	Trigliserit	Kolesterol
K-1	6,14	55,00	107,00	64,00	169,00
K-2	10,35	48,00	182,00	81,00	246,00
K-3	5,03	56,00	193,00	106,00	270,00
K-4	11,25	52,00	122,00	80,00	190,00
K-5	12,02	48,00	146,00	154,00	225,00
K-6	27,52	50,00	100,00	57,00	161,00
K-7	4,70	55,00	163,00	178,00	254,00
K-8	16,86	45,00	145,00	233,00	237,00
K-9	17,66	51,00	96,00	95,00	166,00
K-10	5,73	42,00	134,00	199,00	216,00
K-11	9,83	59,00	179,00	166,00	271,00
K-12	12,30	67,00	62,00	64,00	142,00
K-13	8,71	71,00	109,00	62,00	192,00
K-14	14,80	51,00	70,00	80,00	137,00
K-15	5,00	50,00	65,00	80,00	110,00
K-16	4,92	36,00	148,00	104,00	205,00
K-17	3,38	54,00	98,00	50,00	162,00
K-18	4,97	89,00	114,00	77,00	218,00
K-19	5,00	45,00	110,00	180,00	210,00
K-20	9,00	90,00	100,00	90,00	200,00

Tablo 4: Hasta grubunun kan değerleri

Sıra No	PSA	HDL	LDL	Trigliserit	Kolesterol
H-1-2	5,69	36,00	124,00	159,00	192,00
H-1-3	9,49	35,00	73,00	172,00	142,00
H-1-4	3,35	35,00	90,00	86,00	142,00
H-1-5	5,44	34,00	127,00	225,00	206,00
H-1-6	7,52	45,00	169,00	80,00	230,00
H-1-7	4,27	51,00	211,00	122,00	284,00
H-1-8	7,83	48,00	159,00	183,00	244,00
H-1-9	3,33	41,00	77,00	360,00	190,00
H-1-10	21,95	36,00	63,00	120,00	123,00
H-1-11	13,37	55,00	131,00	55,00	197,00
H-1-12	46,67	51,00	138,00	199,00	229,00
H-1-13	3,51	46,00	89,00	102,00	155,00
H-1-14	8,12	38,00	130,00	104,00	189,00
H-1-15	9,43	45,00	51,00	69,00	110,00
H-1-16	7,74	62,00	137,00	99,00	219,00
H-1-17	10,70	50,00	64,00	59,00	126,00
H-1-18	7,91	48,00	172,00	121,00	244,00
H-1-19	7,07	48,00	106,00	103,00	175,00
H-1-20	10,10	37,00	122,00	175,00	194,00
H-1-21	3,08	50,00	67,00	124,00	142,00
H-2-1	7,49	49,00	150,00	55,00	210,00
H-2-2	9,21	40,00	110,00	147,00	179,00
H-2-3	4,45	69,00	166,00	122,00	257,00
H-2-4	13,06	53,00	107,00	107,00	181,00
H-2-5	9,66	51,00	104,00	49,00	165,00
H-2-6	8,17	49,00	65,00	180,00	150,00
H-2-7	9,30	41,00	118,00	107,00	180,00
H-2-8	68,39	43,00	138,00	98,00	201,00
H-2-9	17,78	51,00	111,00	121,00	186,00

Tablo 4 (Devam)

Sıra No	PSA	HDL	LDL	Trigliserit	Kolesterol
H-2-10	9,44	54,00	121,00	150,00	205,00
H-2-11	7,75	57,00	78,00	58,00	147,00
H-2-12	7,02	29,00	64,00	290,00	151,00
H-2-13	9,71	45,00	61,00	78,00	122,00
H-2-14	6,27	50,00	232,00	191,00	320,00
H-2-15	6,52	31,00	123,00	153,00	185,00
H-2-16	4,00	40,00	132,00	58,00	184,00
H-2-17	13,00	52,00	90,00	250,00	190,00
H-2-18	12,00	40,00	100,00	230,00	170,00
H-2-19	8,80	56,00	121,00	174,00	212,00
H-2-20	15,00	56,00	80,00	220,00	180,00
H-3-1	23,28	51,00	146,00	108,00	219,00
H-3-2	44,67	40,00	176,00	129,00	242,00
H-3-3	69,12	51,00	152,00	356,00	274,00
H-3-4	34,90	43,00	97,00	321,00	204,00
H-3-5	7,10	33,00	138,00	119,00	195,00
H-3-6	13,40	64,00	144,00	76,00	223,00
H-3-7	17,80	40,00	172,00	132,00	238,00
H-3-8	8,69	60,00	126,00	189,00	224,00
H-3-9	6,90	30,00	155,00	110,00	200,00
H-3-10	18,80	62,00	102,00	106,00	185,00
H-3-11	28,20	48,00	155,00	155,00	234,00
H-3-12	11,07	68,00	140,00	104,00	229,00
H-3-13	6,50	40,00	150,00	120,00	210,00
H-3-14	13,80	57,00	69,00	151,00	156,00
H-3-15	15,00	50,00	70,00	150,00	160,00
H-3-16	8,50	45,00	120,00	110,00	180,00
H-3-17	22,00	70,00	50,00	140,00	150,00
H-3-18	10,00	50,00	166,00	151,00	190,00

EK-3.Real Time PCR ve ELISA Sonuçları

Tablo 5: Kontrol grubunun real-time PCR ve ELISA sonuçları

Sıra No	Real Time PCR Ct değerleri						ELISA
	u6-1	u6-2	miR-511-5p-1	miR-511-5p-2	miR-6856-5p-1	miR-6856-5p-2	FNDC5 (pg/ml)
K-1	22,79	22,34	33,25	34,01	37,04	36,25	83,35
K-2	22,23	22,25	34,82	33,47	33,96	33,27	69,87
K-3	22,08	21,97	33,77	35,80	34,89	34,60	540,66
K-4	23,92	23,60	34,86	35,04	36,47	36,31	153,36
K-5	23,15	22,44	32,85	32,87	35,19	35,86	505,02
K-6	24,62	24,23	32,37	32,93	36,26	35,93	164,24
K-7	21,48	22,01	32,76	32,56	35,97	35,33	237,89
K-8	21,18	21,29	33,46	33,74	34,73	35,01	208,65
K-9	23,27	23,22	30,91	30,41	33,05	33,57	239,24
K-10	23,74	24,21	34,33	35,11	32,54	32,85	265,49
K-11	22,22	22,67	32,57	33,51	34,83	35,33	422,11
K-12	25,87	25,70	33,61	34,00	33,19	31,87	508,39
K-13	26,01	26,03	33,27	33,65	31,53	31,94	184,22
K-14	23,98	24,97	31,33	31,52	30,30	30,40	681,26
K-15	25,11	25,20	32,60	33,16	29,30	30,03	231,24
K-16	25,40	25,67	33,36	33,06	29,21	29,36	365,04
K-17	26,55	25,34	35,64	36,80	28,40	28,57	72,78
K-18	23,06	22,99	32,10	33,06	30,16	29,75	131,71
K-19	25,76	25,26	32,23	32,74	28,08	28,07	359,34
K-20	26,73	26,87	34,94	35,38	34,11	34,76	354,58

Tablo 6: Hasta grubunun real-time PCR ve ELISA sonuçları

Sıra No	Real Time PCR Ct değerleri						ELISA
	u6-1	u6-2	miR-511-5p-1	miR-511-5p-2	miR-6856-5p-1	miR-6856-5p-2	FNDC5 (pg/ml)
H-1-2	21,28	21,69	26,51	26,74	30,58	31,66	164,77
H-1-3	20,37	20,55	26,79	27,19	31,40	32,38	37,04
H-1-4							
H-1-5	28,28	29,30	30,07	29,38	33,43	34,05	152,45
H-1-6	26,65	26,98	36,92	36,35	32,02	31,64	281,55
H-1-7	27,40	26,82	32,56	33,27	33,79	33,33	501,88
H-1-8	26,19	26,40	32,40	33,06	32,14	32,83	654,37
H-1-9	24,41	24,64	32,27	33,17	32,13	32,39	768,35
H-1-10	26,08	26,27	32,44	31,74	28,70	28,71	477,08
H-1-11	27,26	27,51	30,32	30,50	29,87	30,37	196,55
H-1-12	28,20	27,77	32,07	32,68	34,75	33,38	310,11
H-1-13	28,91	29,21	33,39	32,06	28,90	28,98	115,17
H-1-14	26,42	26,36	33,05	32,14	31,89	30,99	313,01
H-1-15	27,51	27,27	35,37	35,22	34,75	33,88	295,60
H-1-16	29,13	29,36	34,15	35,06	34,36	33,12	477,08
H-1-17	25,78	27,09	34,14	35,30	33,34	34,45	296,53
H-1-18	29,71	28,67	33,64	35,10	34,41	33,13	370,62
H-1-19	29,01	28,41	31,25	30,33	33,99	32,98	425,88
H-1-20	25,69	25,60	30,19	31,09	31,21	32,19	147,46
H-1-21	26,65	26,02	34,89	35,58	32,56	32,38	235,88
H-2-1	23,34	23,52	34,21	35,17	33,97	33,62	154,17
H-2-2	25,06	25,73	35,97	35,22	34,34	34,10	158,48
H-2-3	22,36	23,00	33,32	34,26	33,33	33,60	414,64
H-2-4	22,91	23,09	33,56	32,93	33,09	32,36	311,72
H-2-5	23,90	24,26	31,24	30,20	32,55	32,74	287,30
H-2-6	26,48	27,68	34,02	33,39	32,62	31,03	215,88
H-2-7	26,15	26,36	33,69	33,06	27,29	27,11	453,57
H-2-8	25,94	26,43	33,27	32,82	33,17	34,24	265,78
H-2-9	26,08	26,57	34,17	33,36	32,04	33,04	267,81

Tablo 6 (Devam)

Sıra No	Real Time PCR Ct değerleri						ELISA
	u6-1	u6-2	miR-511-5p-1	miR-511-5p-2	miR-6856-5p-1	miR-6856-5p-2	FNDC5 (pg/ml)
H-2-10	25,73	26,71	31,74	31,98	28,87	28,81	171,53
H-2-11	24,46	25,34	31,31	32,02	32,09	32,54	69,06
H-2-12	27,15	27,04	29,50	29,60	32,07	32,22	185,02
H-2-13	26,14	27,26	35,10	35,09	32,97	32,85	237,89
H-2-14	27,73	28,68	35,16	36,12	33,33	34,04	701,82
H-2-15	27,01	27,44	31,12	30,99	34,03	33,75	404,37
H-2-16	28,79	28,17	31,06	30,07	31,97	32,77	165,94
H-2-17	25,39	26,31	30,42	30,62	32,76	33,62	124,20
H-2-18	26,24	25,86	33,99	34,50	32,64	32,67	200,73
H-2-19	28,13	27,59	27,65	28,12	36,24	34,90	448,59
H-2-20	26,51	26,12	34,43	34,48	32,48	32,71	390,14
H-3-1	21,12	22,40	33,26	33,57	33,16	33,47	326,75
H-3-2	25,49	25,59	29,87	29,29	34,37	32,52	22,50
H-3-3	25,29	25,45	33,20	32,16	34,70	33,49	241,00
H-3-4	25,73	26,54	31,29	32,15	31,31	30,57	260,61
H-3-5	29,22	28,81	35,91	36,32	32,61	33,55	518,38
H-3-6	27,98	28,02	31,00	30,50	34,16	34,28	473,64
H-3-7	28,56	29,22	35,76	34,07	33,76	33,00	370,98
H-3-8	27,24	28,48	30,96	30,02	32,54	32,44	321,80
H-3-9	28,58	29,23	36,18	36,30	32,60	32,18	301,22
H-3-10	27,25	26,88	33,22	30,78	32,61	32,29	1006,67
H-3-11	27,65	27,03	32,27	29,97	33,11	33,35	561,68
H-3-12	25,60	26,05	34,76	35,19	34,21	34,69	313,01
H-3-13	29,11	29,17	33,27	34,76	33,33	34,06	92,40
H-3-14	29,81	28,61	36,08	35,14	36,25	36,74	227,17
H-3-15	28,39	27,95	29,40	28,69	33,09	33,49	311,56
H-3-16	26,02	25,01	29,25	29,87	35,03	35,01	252,28
H-3-17	27,48	28,10	36,89	35,96	34,39	34,50	245,36
H-3-18	28,35	28,24	31,83	31,21	33,93	33,85	328,25

EK-4.Etik Kurullar



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIĞLU ŞEHİR HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIĞLU ŞEHİR HASTANESİ
06/11/2020 19:03 - 48670771 - 514.10 - E.20229


Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik Kurul

Sayın Doç. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR
Üroloji Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Prostat Kanseri Tanısında miRNA Overexpresyonunun Kan, Doku ve İdrarda Karşılaştırılması' isimli çalışmanız İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/11/2020 tarihli toplantısında incelenmiş olup 412 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ali Çağrı TEKİN
Doç. Doktor

Ek: Karar evrakı (3 sayfa)



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İSTANBUL OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - İSTANBUL OKMEYDANI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
13.05/2018 08.20 - 48670771 - 514 10 - E 9629
00068727832

Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın DOÇ.DR.ALPER ÖTÜNÇTEMUR
Üroloji Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Prostat Kanserinin Serum Miyokin Seviyelerine Etkisi ' isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08/05/2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 881 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

EKLER:
1 adet kara evrakı

GÜVENLİ ELEKTRONİK
ASLİ İLE AYNIYDUR

EK-5.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

Versiyon:01
Tarih:09.04.2018

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

"Prostat kanseri tanısında miRNA ~~overekspresyonunun~~ kan, doku ve idrarda karşılaştırılması" adlı araştırmamızda, size sözlü olarak sorular sorulacaktır. İlk bölümde yaşıınız, boyunuz, kilonuz ile ilgili sorular sorulacak olup size dair bilgiler mahremiyetinizi korumak adına kimliğinizin anlaşılamayacağı bir forma kaydedilecektir. Ardından prostatınız muayene edilecektir. Prostat muayenesi sonrası tarafımızca size verilecek olan idrar numune kabına idrarınızı yapmanız istenecektir. Ardından çalışma kapsamında kolunuzdan 5 cc kan alınacaktır. Uygulanacak prostat biyopsisi işlemi sırasında standart biyopsi parçalarının yanında 1 mm'lik prostat dokusu alınacaktır. Vermiş olduğunuz kan, idrar ve doku örneklerinden prostat kanseri tanısında yardımcı olması planlanan mikro RNA düzeyleri ölçülecektir. Bu testler SBÜ Fizyoloji Anabilim Dalı'nda çalışılacaktır. Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma kapsamında sizden ek bir tetkik (hastalığınız için gerekli tetkikler dışında) istenmeyecektir. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad ~~soyad~~ vs) hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda Üroloji Kliniğinden doktor Mehmet Gökhan Çulha ile [ile](#) [REDACTED] numaralı telefonda 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Yukarıda ayrıntıları geçen çalışma hakkında yeterince bilgilendirildim. Çalışmaya katılmakla hiçbir maddi yükümlülüğe girmeyeceğimi, mahremiyetimin korunacağını,

tedavi ya da takibimde olumsuz bir değişiklik olmayacağını ve bedenem bana zararlı olabilecek herhangi bir uygulamaya maruz kalmayacağımı biliyorum. "Prostat kanseri tanısında miRNA ~~overexpresyonunun~~ kan, doku ve idrarda karşılaştırılması" adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih

