



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**ENDOMETRİAL POLİP VE ENDOMETRİAL
KANSER OLGULARINDA LONG NON CODING
RNA EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇAĞLA BAHAR BÜLBÜL HANEDAR

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1091



BALIKESİR

2025

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENDOMETRİAL POLİP VE ENDOMETRİAL
KANSER OLGULARINDA LONG NON CODING
RNA EKSPRESYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ÇAĞLA BAHAR BÜLBÜL HANEDAR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AYL A SOLMAZ AVCIKURT

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1091



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY



Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Çağla Bahar BÜLBÜL HANEDAR** tarafından yürütülmüş ve
tamamlanmış olan

**“ Endometrial Polip ve Endometrial Kanser Olgularında Long Non Coding Rna
Ekspresyonlarının Karşılaştırılması ”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili
maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29 /05 / 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Ayla SOLMAZ AVCIKURT
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Ayla SOLMAZ AVCIKURT
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Çağla KAYABAŞI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep MUTLU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 02/07/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

02/07/2025

Çağla Bahar Bülbül Hanedar

İTHAF

Hayatımda Hiçbir Zaman Desteğini Esirgemeyen Aileme İthafen...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programlarının açılmasıyla, benim gibi birçok öğrenciye eğitim fırsatını sağlayan Balıkesir Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Yücel Oğurlu ve Rektör yardımcısı Prof. Dr. Cevdet Avcıkurt başta olmak üzere tüm üniversite yönetimine,

Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Volkan Yüksel'e,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Şükrü Metin Pancarcı'ya,

Yüksek lisansa başlamaya karar verdiğimde kendisinin kısa bir süre de olsa öğrencisi olabilmekten onur duyduğum sayın Prof. Dr. Nevin Erensoy'a,

Bu zorlu süreçte ilk günden beri kişiliğini, karakterini, eğitimliliğini örnek aldığım ve tüm yol boyunca her düşüğümde kalkmamı sağlayan çok kıymetli Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Ayla Solmaz Avcıkurt'a,

Aynı bölümde tanışma fırsatı bulduğum, bilgilerini her seferinde paylaşmaktan çekinmeyen, tez çalışmamda büyük emeği olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Dalmızrak'a,

Hayat sürprizlerden ibaret dercesine bölümde öğretim görevlisi olan ve tez çalışmama itinayla katkısı olan çok sevgili lise arkadaşım sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağla Kayabaşı'na,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ekip arkadaşlarıma ve üniversite personeline teşekkür ederim.

Tıp fakültesinden itibaren uzun yıllar süren eğitim öğretim hayatıma olan tüm desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Op. Dr. Anıl Hanedar'a ve biricik oğullarımız Çağan Aren ve Kağan Arte Hanedar'a, aileme her zaman minnettar kalacağım.

Op. Dr. Çağla Bahar BÜLBÜL HANEDAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endometrial Dokunun Fizyolojisi	4
2.1.1. Histolojik Yapı ve Hücre Bileşimi.....	4
2.1.2. Hormonal Regülasyon ve Menstrual Siklus Dinamikleri.....	4
2.1.3. Moleküler Sinyal Yolakları ve Endometrial Regülasyon.....	5
2.2. Endometrial Polipler	5
2.2.1. Endometrial Poliplerin Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	5
2.2.2. Endometrial Poliplerin Malignite Potansiyeli.....	6
2.2.2.1. Malignite Gelişimine İlişkin Risk Faktörleri	6
2.2.2.2. Malign Transformasyon Mekanizmaları	7
2.3. Endometrial Kanser	8

2.3.1. Endometrial Kanserin Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	8
2.3.2. Endometrial Kanserin Klinikopatolojik ve Moleküler Sınıflaması	9
2.3.3. Endometrial Kanser Patogenezinde Temel Moleküler Mekanizmalar.	11
2.4. Non-Coding RNA ve Long Non-Coding RNA'lar	12
2.4.1. Non-Coding RNA'ların Tanımı ve Genel Özellikleri.....	12
2.4.2. Long Non-Coding RNA'ların Özellikleri ve Sınıflandırması	12
2.4.3. LncRNA'ların Hücrel Mekanizmaları	13
2.4.4. Hücre Döngüsünde Anahtar Noktalar ve lncRNA Etkileşimleri.....	14
2.4.5. Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı lncRNA'ların Hücre Döngüsüne Etkileri.....	15
2.5. Endometrial Poliplerde lncRNA'ların Önemi	15
2.6. Endometrial Kanselerde lncRNA'ların Rolü	16
2.6.1. LncRNA'ların Apoptozis Üzerindeki Etkileri.....	16
2.6.2. LncRNA'ların EMT, İnvazyon ve Metastazdaki Rolü	17
2.7. XIST (X-Inactive Specific Transcript)	19
2.7.1. XIST'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi.....	19
2.7.2. XIST ve Kanser Biyolojisindeki Rolü	19
2.8. UCA1 (Urothelial Carcinoma Associated 1)	20
2.8.1. UCA1'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi	20
2.8.2. UCA1 ve Kanser Biyolojisindeki Rolü.....	20
2.9. MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) .	21

2.9.1. MALAT1'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi.....	21
2.9.2 MALAT1 ve Kanser Biyolojisindeki Rolü	21
2.10. ANRIL. (Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus)	21
2.10.1. ANRIL'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi.....	21
2.10.2. ANRIL ve Kanser Biyolojisindeki Rolü	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Seçimi	23
3.2. RNA İzolasyonu	24
3.3. cDNA Sentezi.....	25
3.4. Hedef lncRNA'ların Seçimi	25
3.5. Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR) ile Ekspresyon Analizi	25
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ	50
ETİK İZİN.....	51

ÖZET

ENDOMETRİAL POLİP VE ENDOMETRİAL KANSER OLGULARINDA LONG NON CODING RNA EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı endometrial polip ve endometrial kanser dokularında son literatür verilerine bakarak seçtiğimiz dört farklı long non-coding RNA (XIST, UCA1, MALAT1 ve ANRIL) ekspresyonlarının sağlıklı endometrium ile karşılaştırarak benign-malign ayrımında tanısal ve prognostik değerlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2021–Nisan 2024 döneminde anormal uterin kanama nedeniyle biyopsi yapılan ve parafin blokları temin edilen 150 kadın çalışmaya alındı (Endometrial polip = 50 hasta, endometrial kanser = 50 hasta, kontrol = 50 hasta). RNA'lar EcoSpin FFPE Total RNA kiti ile izole edildi, OneScript Plus kitiyle cDNA'ya çevrildi. XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL ekspresyonları SYBR Green qRT-PCR ile, U6 snRNA referans alınarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemiyle kantifiye edildi. Gruplar Student's t-test ile karşılaştırıldı; çoklu testler için False Discovery Rate düzeltmesi uygulandı. $p < 0,01$ ve ± 2 kat değişim anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ekspresyon seviyeleri kontrol grubuna kıyasla endometrial polip dokularında ANRIL 2,17 kat, MALAT1 3,10 kat, UCA1 4,52 kat ve XIST 4,99 kat azaldı (tümü $p < 0,001$). Endometrial kanser dokularında azalma daha belirgindi; ANRIL 21,53 kat, MALAT1 3,13 kat, UCA1 4,82 kat ve XIST 14,98 kat (tümü $p < 0,001$). Demografik veriler gruplar arasında homojendi.

Sonuç: XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL ekspresyonları EK dokularında daha fazla olmak üzere her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Bu dört lncRNA, endometrial lezyonların benign-malign ayrımında potansiyel tanısal biyobelirteçlerdir ve özellikle

XIST ile ANRIL, malign progresyonun moleküler göstergesi olabilir. Bulgular, lncRNA'ların, premalign poliplerin erken saptanması ve EK için kişiselleştirilmiş izlem-tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde klinik kullanıma girmesine zemin hazırlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, endometrial polip, long non-coding RNA, RNA ekspresyonu



ABSTRACT

COMPARISON OF LONG NON CODING RNA EXPRESSIONS IN ENDOMETRIAL POLYP AND ENDOMETRIAL CANCER CASES

Aim: The aim of this study is to investigate the diagnostic and prognostic values of four different long non-coding RNAs (XIST, UCA1, MALAT1 and ANRIL) expressions that we selected based on the latest literature data in endometrial polyp and endometrial cancer tissues, in the distinction between benign and malignant, by comparing them with healthy endometrium.

Materials & Method: 150 women who underwent biopsy due to abnormal uterine bleeding and whose paraffin blocks were obtained between August 2021 and April 2024 were included in the study (Endometrial polyp = 50 patients, endometrial cancer = 50 patients, control = 50 patients). RNAs were isolated with the EcoSpin FFPE Total RNA kit and converted to cDNA with the OneScript Plus kit. XIST, MALAT1, UCA1 and ANRIL expressions were quantified with SYBR Green qRT-PCR using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method using U6 snRNA as a reference. The groups were compared with Student's t-test; False Discovery Rate correction was applied for multiple tests. $p < 0.01$ and ± 2 -fold change were considered significant.

Results: The expression levels of ANRIL decreased 2.17-fold, MALAT1 3.10-fold, UCA1 4.52-fold and XIST 4.99-fold in endometrial polyp tissues compared to the control group (all $p < 0.001$). The decrease was more pronounced in endometrial cancer tissues; ANRIL 21.53-fold, MALAT1 3.13-fold, UCA1 4.82-fold and XIST 14.98-fold (all $p < 0.001$). Demographic data were homogeneous between the groups.

Conclusions: XIST, MALAT1, UCA1 and ANRIL expressions were significantly decreased in both groups compared to the control group, being

more pronounced in EC tissues. These four lncRNAs are potential diagnostic biomarkers for distinguishing benign-malignant endometrial lesions, and XIST and ANRIL in particular may be molecular indicators of malignant progression. The findings may pave the way for the clinical use of lncRNAs in early detection of premalignant polyps and development of personalized monitoring-treatment strategies for EC.

Keywords: *Endometrial cancer, endometrial polyp, long non-coding RNA, RNA expression*



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ANRIL	: Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus
AUK	: Anormal Uterin Kanama
CDK	: Cyclin-dependent kinases (Siklin bağımlı kinazlar)
CDKI	: Cyclin-dependent kinase inhibitor (Siklin bağımlı kinaz inhibitörü)
ceRNA	: Competing endogenous RNA
CTNNB1	: Catenin β -1
POLE DNA	: Polimeraz epsilon
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Transition
EP	: Endometrial polip
EK	: Endometrial kanser
ER	: Östrojen reseptörleri
GAS5	: Growth Arrest-Specific 5
HIF-1 α	: Hipoksi-indüklenmiş Faktör 1 alfa
HOTAIR	: HOX Transkript Antisens RNA
lincRNA	: Intergenic Long Non-coding RNA
lncRNA	: Long Non-coding RNA

MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinaz
MEG3	: Maternally Expressed Gene 3
miRNA	: MikroRNA
MMR	: Mismatch Repair
MSI-H	: Microsatellite Instability-High
ncRNA	: Non-coding RNA
piRNA	: PIWI-interacting RNA
PI3K/AKT	: Fosfoinozimid 3-kinaz / Protein Kinaz B yolu
PIK3CA	: PI3-kinaz p110 α alt birimi
PR	: Progesteron reseptörü
PRC2	: Polycomb Repressive Complex 2
RNA	: Ribonükleik Asit
siRNA	: Small interfering RNA
SRSF1	: Serin/Arjinin Zengin Splicing Faktörü 1
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
tRNA	: Transfer RNA
TP53	: Tümör Protein 53
UCA1	: Urothelial Carcinoma Associated 1
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
XIST	: X-Inactive Specific Transcript

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında XIST lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi.....31

Şekil 2. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında UCA1 lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi.....31

Şekil 3. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında MALAT1 lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi32

Şekil 4. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında ANRIL lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi 32

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.2.1. Endometrial poliplerde malignite gelişimine ilişkin risk faktörleri.....	7
Tablo 2.3.1. Endometrial kanserin klinikopatolojik sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.3.2. Endometrial kanserin moleküler sınıflaması.....	10
Tablo 2.3.3. Endometrial kanser patogenezinde temel moleküler mekanizmalar	11
Tablo 2.4.1. Non-Coding RNA'lar	12
Tablo 2.4.2. LncRNA sınıflandırması.....	12
Tablo 2.4.3. LncRNA'ların hücrel mekanizmaları.....	13
Tablo 3.5.1. Termal döngü parametreleri.....	25
Tablo 4.1. Grupların demografik verileri.....	29
Tablo 4.2. Gruplar arasındaki lncRNA ekspresyon değişimleri.....	29

1. GİRİŞ

Endometrium, kadınların üreme fizyolojisinde önemli bir rol oynayan ve uterusun iç tabakasını döşeyen katmandır. Kadın sağlığındaki en önemli iki hormonun, östrojen ve progesteronun etkileşimi ile siklik olarak değişime uğrar ve bu değişim oldukça dinamiktir (Critchley vd., 2020). Fizyolojik döngü sayesinde endometrium her ay gebelik için hazırlanır ve implantasyona uygun hale gelir. Ancak bu dinamik yapısı nedeniyle çeşitli endometrial patolojilere de açık bir zemin oluşturmaktadır.

Endometrial doku fizyolojisinin anlaşılması özellikle endometrial patolojilerin tanı ve tedavisinde önemlidir. Endometrial patolojiler zemininden endometriozis, adenomyozis, endometrial hiperplazi, displazi, endometrial polip, anormal uterin kanama ve endometrial kanser gibi farklı jinekolojik hastalıklar gelişebilir (Koel vd., 2022; Su vd., 2024; Yan vd., 2022). Endometriumda görülen en sık patolojilerden ikisi endometrial polipler ve endometrial kanserdir (Golia D'Augè vd., 2023; Siegel vd., 2022). Bu iki patoloji arasında biyolojik ve moleküler düzeyde bir ilişki vardır.

Hücrel iletişimde görevli sinyal yollarının yanı sıra, endometrial dokuda mikroRNA ve lncRNA gibi non-coding RNA molekülleri de gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde kilit rol üstlenir (Aljubran & Nothnick, 2021a). Bu moleküller, endometriumun dinamik adaptasyon sürecinde, özellikle proliferatif ve sekresyon evrelerinde, hücrel homeostazı korumak adına kritik düzenleyici etkiler gösterir.

Endometrial polipler, glandüler ve stromal dokuların hiperplazisiyle karakterize, çoğunlukla benign seyirli lezyonlardır (Vieira vd., 2022). Endometrial poliplerin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, insidansı genel popülasyonda %10–24 arasında bildirilmiştir (Berceanu vd., 2022; Serhat vd., 2014). Transvajinal ultrasonografi ve histeroskopik değerlendirme ile yapılan taramalarda, postmenopozal kadınlarda bu oran

%30'un üzerine çıkabilmektedir. Polipler genellikle 0.5–3 cm çapında olup, nadiren 5 cm'den büyük dev polipler de tanımlanmıştır (Raz vd., 2021). Sayıca tek olabileceği gibi, çok sayıda polip bir arada bulunabilir.

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda, poliplerde belirli somatik mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Özellikle KRAS mutasyonlarının endometrial polip dokularında %15–30 oranında görülebildiği, bu mutasyonların hücre proliferasyonunu teşvik edici etkileri ile polipogenez sürecinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Chou vd., 2024). Ayrıca bazı poliplerde PIK3CA (Fosfoinozid 3-kinaz 'ın p110 α alt birimi) ve CTNNB1 (catenin β -1) mutasyonları da rapor edilmiştir (Matsuura vd., 2018). Stromal hücrelerde gözlenen bu genetik değişiklikler, poliplerin stromal kaynaklı benign tümöral oluşumlar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bazı olgularda premalign değişiklikler veya eşlik eden maligniteler saptanabilmektedir. Endometrial lezyonların benign ve malign ayrımı günümüzde histopatolojik tanı ile yapılmaktadır.

Günümüzde, endometrial poliplerin yönetiminde standart yaklaşım, histeroskopi ile doğrudan vizualizasyon ve polipin eksizyonu sonrası histopatolojik değerlendirme yapılmasıdır. Ancak histolojik incelemenin yanı sıra moleküler belirteçlerin (örneğin, long non-coding RNA'lar kullanımıyla poliplerin malign potansiyelinin daha erken ve doğru tahmin edilmesi mümkün olabilir (Aljubran & Nothnick, 2021a; Choi vd., 2024).

Endometrial kanser, erken evrede tanı konulduğunda yüksek sağkalım oranlarına sahiptir (Corr vd., 2022). Ancak evre III–IV hastalıkta bu oran dramatik şekilde düşmektedir. Bu nedenle erken tanı, risk sınıflamasına dayalı tedavi ve moleküler hedefli terapiler kritik önem taşımaktadır.

Son yıllarda endometrial fizyoloji üzerine yapılan çalışmalar ışığında, özellikle moleküler sinyal yolları ve protein kodlamayan RNA'lar (non-coding RNA'lar) alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir (La Ferlita vd., 2018). Yeni nesil sekanslama teknikleri ve ileri moleküler biyoloji yöntemleri

sayesinde, endometrial dokunun gen ekspresyon profilleri detaylı bir şekilde analiz edilebilmektedir. Moleküler biyolojideki gelişmelerle birlikte non-coding RNA'ların fizyolojik ve patolojik yollardaki rolleri ön plana çıkmaktadır. Özellikle long non-coding RNA'lar (lncRNA'lar), transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenleyen, 200 ve üzeri nükleotid uzunluğunda RNA molekülleri olarak tanımlanan ve kanser biyolojisi açısından önemli rolü olan düzenleyicilerdir (Mattick vd., 2023). LncRNA'lar hücre proliferasyonu, apoptozis, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde yer alarak, birçok kanser patofizyolojisinde biyobelirteç veya tedavi hedefi olarak çalışılmıştır (Kumar vd., 2023; Mattick vd., 2023). Özellikle premalign lezyonlarda (atipik polipler veya hiperplazi alanları) lncRNA ekspresyonundaki değişiklikler, malign dönüşüm için önemli bir biyobelirteç potansiyeline sahiptir (Aljubran & Nothnick, 2021a; Mattick vd., 2023; M. Wong vd., 2021). Bu nedenle, endometrial polip ve endometrial kanser olgularında lncRNA ekspresyon profillerinin karşılaştırılması, erken malignite tespitinde ve yeni biyobelirteç geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

Bu tez çalışmasında, endometrial polip ve endometrial kanser olgularında, literatürde kanserle ilişkisi gösterilmiş olan dört spesifik lncRNA'nın (XIST, UCA1, MALAT1 ve ANRIL) doku düzeyindeki ekspresyonları, sağlıklı kontrol grubuyla (proliferatif veya sekretuar endometrium dokusu) karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmanın temel amacı; bu lncRNA'ların benign ve malign endometrial lezyonlar arasındaki ayırt edici potansiyelini ortaya koymak, bu moleküllerin tanı veya prognoz belirteci olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Elde edilen veriler ışığında bu tez çalışmasının, endometrial poliplerin malign transformasyon potansiyelinin moleküler düzeyde anlaşılmasına ve gelecekte bireyselleştirilmiş tedavi ve izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrial Dokunun Fizyolojisi

Endometrium, uterusun iç yüzeyini döşeyen hormonlara duyarlı bir mukozadır. Oldukça dinamik bir yapısı olan ve dört ana hücre tipinden (epitel, stromal, endotel ve immün) oluşan endometrial doku, ilk menarştan menopoza kadar yaklaşık her ay proliferasyon, sekresyon, deskuamasyon ve menstrual kanama döngüsüne girer. Menstrual siklus boyunca immün ve koagülasyon sistem etkisi altında morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere uğrayan endometrial dokunun temel düzenleyicileri, östrojen ve progesteron hormonlarıdır (Dias Da Silva vd., 2024; F. C. Wong vd., 2025).

2.1.1. Histolojik Yapı ve Hücre Bileşimi

Endometrium, histolojik olarak iki ana tabakadan oluşmaktadır (Dias Da Silva vd., 2024); Fonksiyonel tabaka; menstrual siklusun proliferatif, sekresyon ve deskuamasyon evrelerinde farklı morfolojik özellikler sergiler. Bazal tabaka ise; menstrual kanamanın ardından endometriumun yeniden oluşmasında temel rol oynayan, nispeten sabit kalan bölgedir.

2.1.2. Hormonal Regülasyon ve Menstrual Siklus Dinamikleri

Menstrual siklus, endometrial yapı ve fonksiyon üzerinde derin etkilere sahip olan östrojen ve progesteron hormonlarının senkronize etkileriyle düzenlenir.

Proliferatif - foliküler faz olarak da adlandırılan bu evrede, foliküllerden salgılanan östrojen, endometrial hücrelerin proliferasyonunu ve remodellingi sağlarken endometriumun kalınlaşması bu aşamada başlar (Watters vd., 2022). Proliferasyon, östrojenin endometrial hücrelerde bulunan östrojen reseptörleri (ER- α ve ER- β) aracılığıyla aktive ettiği sinyal yolları ile sağlanır (Dias Da Silva vd., 2024; Watters vd., 2022).

Sekresyon fazı ovulasyondan lutein faza geçişte artan progesteron, endometrial bezlerde sekretuar aktiviteyi artırır. Bu aşamada, endometrial bezlerde mukus ve besin maddelerinin salgılanması artar; böylece implantasyon için uygun bir ortam oluşur (MacLean & Hayashi, 2022).

Deskuamasyon fazında implantasyonun gerçekleşmediği durumlarda, hormon seviyelerinin azalmasıyla birlikte fonksiyonel tabaka dejenerasyona uğrar ve menstrual kanama olarak dışarı atılır (Watters vd., 2022).

2.1.3. Moleküler Sinyal Yolakları ve Endometrial Regülasyon

Endometrial hücreler, hormonal reseptörlerden gelen sinyalleri, hücre içi sinyal yolakları aracılığıyla yanıtlar. Bu sinyal yolakları arasında MAPK (Mitogen-activated protein kinaz), PI3K/AKT (Fosfoinozimid 3-kinaz/Protein Kinaz B), Wnt/ β -catenin ve Notch gibi temel hücrel fonksiyonları düzenleyen sistemler bulunur (Bora & Yaba, 2021; B. Zhou vd., 2024).

2.2. Endometrial Polipler

2.2.1. Endometrial Poliplerin Tanımı ve Klinik Özellikleri

Endometrial polipler, endometrial mukozanın lokalize proliferatif lezyonları olup, glandüler, stromal ve fibrovasküler komponentlerin birleşiminden oluşur (Vieira vd., 2022; Vitale vd., 2021). Tipik olarak uterus kavitesi içerisinde saplı (pedinküllü) veya geniş tabanlı (sessil) yapılar şeklinde görülürler. Histopatolojik olarak, merkezindeki fibrovasküler alanı ve yoğun stromal dokuyu çevreleyen düzensiz bez yapılarıyla karakterizedir. Yüzey epiteli genellikle normal endometrial hücreler ile kaplıdır; ancak bazen metaplazik değişiklikler, inflamasyon ya da stromal atipi görülebilir (Berceanu vd., 2022).

Klinik olarak endometrial polipler sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte, özellikle reproduktif çağdaki ve pre- ve postmenopozal kadınlarda

menoraji, metroraji veya ara kanama gibi anormal uterin kanamalar ile semptom verebilirler (Sheng & Lyons, 2020; Van Den Bosch vd., 2021).

Endometrial poliplerin gelişim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hormonal, genetik ve lokal hücrel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Östrojenin mitojenik etkisi ile endometrial hücrelerin proliferasyonu artarken, progesteronun bu etkiyi baskılayıcı rolü yetersiz kaldığında polip gelişimi tetiklenebilir (Berceanu vd., 2022; Raz vd., 2021).

2.2.2. Endometrial Poliplerin Malignite Potansiyeli

Endometrial polipler genellikle benign karakterde olmasına rağmen, bazı poliplerde premalign değişikliklerin veya eş zamanlı malign lezyonların bulunabileceği bilinmektedir. Farklı çalışmalarda bildirilen endometrial poliplerde malignite oranları %0,8 ile %5,6 arasında değişmektedir (de Rijk vd., 2016; Savelli vd., 2003). Postmenopozal dönemde ve semptomatik hastalarda bu oran %10'a kadar çıkabilmektedir (Namazov vd., 2019).

2.2.2.1. Malignite Gelişimine İlişkin Risk Faktörleri

Poliplerde malignite riskini artıran çeşitli klinik faktörler tanımlanmıştır (Tablo 2.2.1) (Al-Rayes vd., 2025; Apornvirat & Suwannarurk, 2024; Cetin vd., 2024; Uglietti vd., 2019; M. Wong vd., 2021):

Tablo 2.2.1. Endometrial poliplerde malignite gelişimine ilişkin risk faktörleri.

Yaş	İleri yaş en belirgin risk faktörlerinden biridir. 2021 yılında yapılan bir meta-analize göre, 60 yaş üstü kadınlarda poliplerde malignite oranı anlamlı şekilde artmaktadır.
Postmenopozal Dönem	Postmenopozal kadınlarda saptanan poliplerin malignite potansiyeli, premenopozal poliplere göre yaklaşık üç kat daha yüksektir.
Anormal Uterin Kanama	Semptomatik poliplerde, özellikle postmenopozal kanama ile başvuranlarda malignite oranı daha yüksektir.
Polip boyutu	1,5 cm'den büyük poliplerin malignite riski küçük poliplere göre anlamlı derecede fazladır. Büyük poliplerin daha fazla proliferatif aktivite gösterdiği düşünülmektedir.
Atipi varlığı	Histopatolojik incelemede atipik glandüler hücre değişiklikleri saptanan poliplerde malignite riski belirgin şekilde artmıştır.
Hormon tedavisi	Özellikle meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen, endometrium üzerinde zayıf östrojenik etki göstererek endometrial polip insidansını arttırabilmektedir.

2.2.2.2 Malign Transformasyon Mekanizmaları

Endometrial poliplerin maligniteye dönüşümünde çeşitli moleküler ve hücrel mekanizmalar rol oynamaktadır:

Hormon reseptör dengesizliği; poliplerde ER ekspresyonunun artması, PR ekspresyonunun azalması, hücresel proliferasyon için mitojenik bir ortam oluşturarak malign transformasyonu kolaylaştırabilir (Al-Rayes vd., 2025).

Genetik mutasyonlar; KRAS, PIK3CA ve CTNNB1 gibi onkogenlerde görülen mutasyonlar, polip dokusunda kontrolsüz proliferasyon ve apoptozisin engellenmesi ile ilişkilendirilmiştir. KRAS mutasyonları, poliplerde erken dönemde izlenebilmekte ve bu mutasyonların premalign değişikliklerin öncüsü olabileceği düşünülmektedir (Sato vd., 2023).

Mikroçevresel faktörler; polip stromasında görülen inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiogenez artışı ve stromal fibroblast aktivasyonu da lokal tümör mikroçevresinin malign transformasyonu destekleyici bir nitelik kazanmasına katkı sağlar.

Özellikle, atipi gösteren poliplerde TP53 (Tümör Protein 53) mutasyonlarının daha yüksek oranlarda bulunduğu ve bu mutasyonların hücresel apoptoz mekanizmalarını bozarak malign fenotipin gelişimini kolaylaştırabileceği rapor edilmiştir (Chou vd., 2024).

2.3. Endometrial Kanser

2.3.1. Endometrial Kanserin Tanımı ve Klinik Özellikleri

Endometrial kanser, endometrial bezlerin östrojen etkisiyle hiperplaziye uğrayarak ve progesteronun antagonist etkisinin azaldığı durumlardan kaynaklandığı düşünülen malign bir neoplazi olup, dünya genelinde kadınlarda yaygın görülen jinekolojik kanserlerdendir. 2020 GLOBOCAN verilerine göre, dünya genelinde yıllık yeni vaka sayısı 417.367 olup, bu rakam tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %4,5'ini oluşturmaktadır (Sung vd., 2021). Endometrial kanser insidansı, özellikle menopoz sonrası dönemde dramatik bir artış gösterir ve ortalama tanı yaşı 60 civarındadır.

Obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, uzun süreli anovuluar sikluslar ve östrojen maruziyeti endometrial kanser gelişimi için başlıca risk faktörleridir (J. Zhao vd., 2021).

2.3.2. Endometrial Kanserin Klinikopatolojik ve Moleküler Sınıflaması

Endometrial kanserler, geleneksel olarak Bokhman tarafından 1983 yılında önerilen klinikopatolojik modele göre iki ana tipe ayrılmıştır (Tablo 2.3.1.) (Bokhman, 1983):

Tablo 2.3.1. Endometrial kanserin klinikopatolojik sınıflandırılması.

<i>Tip I Endometrial Kanser</i>	Genellikle endometrioid histolojilidir, iyi diferansiyedir, östrojen bağımlı gelişir. PTEN, KRAS mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi siktir. Prognostik olarak daha iyi seyirlidir.
<i>Tip II Endometrial Kanser</i>	Seröz, berrak hücreli veya yüksek dereceli endometrioid alt tiplerden oluşur. Östrojen bağımsız gelişir, TP53 mutasyonları baskındır ve klinik olarak daha agresif seyreder.

Ancak bu sınıflama, hastalığın moleküler heterojenitesini tam olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesi ile endometrial kanserler şu dört moleküler alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 2.3.2.) (Alexa vd., 2021):

Tablo 2.3.2. Endometrial kanserin moleküler sınıflaması.

<i>POLE Ultra-Mutated Grup</i>	DNA polimeraz epsilon (POLE) geninde mutasyonlar bulunur. Bu tümörlerde yüksek dereceli histoloji olmasına rağmen klinik seyir oldukça iyidir.
<i>MSI-H (Microsatellite Instability-High) Grup</i>	DNA mismatch repair (MMR) genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyon veya epigenetik susturma sonucu gelişir. Immun checkpoint inhibitörleri (PD-1/PD-L1) ile tedavi potansiyeli taşır.
<i>Copy Number Low (NSMP) Grup</i>	Genetik stabilitesi yüksek, sıklıkla Tip I endometrioid tip tümörlerdir. Prognostik olarak orta derecelidir. PTEN ve PIK3CA mutasyonları sıktır.
<i>Copy Number High Grup</i>	Yaygın TP53 mutasyonları içerir. Genellikle seröz veya seröz benzeri tümörlerdir. En kötü prognoza sahip gruptur.

Bu moleküler sınıflama, tedavi planlamasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Örneğin, POLE ultra-mutated tümörlerde tedavi de escalation (daha az agresif tedavi) yaklaşımı benimsenirken, copy number high tümörlerde daha agresif kemoterapi protokolleri önerilmektedir (Alexa vd., 2021).

2.3.3 Endometrial Kanser Patogenezinde Temel Moleküler Mekanizmalar

Endometrial kanser gelişimi, bir dizi genetik, epigenetik ve moleküler değişiklik sonucu ortaya çıkar (Corr vd., 2022). Bunlar arasında (Tablo 2.3.3.):

Tablo 2.3.3. Endometrial kanser patogenezinde temel moleküler mekanizmalar.

<i>PTEN inaktivasyonu</i>	PTEN, bir tümör baskılayıcı gendir ve PI3K/AKT yolunu negatif regüle eder. PTEN kaybı, hücre proliferasyonunun artmasına ve apoptozisin baskılanmasına yol açar.
<i>KRAS mutasyonları</i>	KRAS mutasyonları hücre proliferasyonunu artırır ve MAPK yolunu aktive eder.
<i>TP53 mutasyonları</i>	Genellikle Tip II tümörlerde izlenir, genetik stabilitenin kaybı ve agresif tümör fenotipinin gelişiminden sorumludur.
<i>Mismatch Repair Defekti</i>	MSI-H tümörlerde, DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar sonucu mutasyon yükü artar ve neoantijen üretimi tetiklenir. Bu durum immünoterapilere duyarlılığı artırır.

2.4. Non-Coding RNA ve Long Non-Coding RNA'lar

2.4.1. Non-Coding RNA'ların Tanımı ve Genel Özellikleri

İnsan genomunun yalnızca yaklaşık %1,5'lik kısmı protein kodlayan genlerden oluşmasına karşın, genomun yaklaşık %75'i aktif olarak transkribe edilir ve bu transkriptlerin büyük çoğunluğunu non-coding RNA'lar (ncRNA'lar) oluşturur (Mattick vd., 2023). NcRNA'lar, ribozomal RNA (rRNA) ve transfer RNA (tRNA) gibi klasik yapısal görevlerin ötesinde, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan düzenleyici RNA'ları da kapsar. Bu düzenleyici RNA'lar iki ana gruba ayrılır (Tablo 2.4.1.):

Tablo 2.4.1. Non-Coding RNA'lar.

<i>Small non-coding RNAs (sncRNA)</i>	mikroRNA (miRNA), small interfering RNA (siRNA), PIWI-interacting RNA (piRNA)
<i>Long non-coding RNAs (lncRNA)</i>	200 nükleotitten uzun olan, protein kodlamayan transkriptler.

Son on yılda ncRNA'ların biyolojik sistemlerdeki önemi, özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kalp-damar hastalıkları ve immünolojik bozukluklar gibi kompleks hastalıklardaki düzenleyici rolleriyle anlaşılmıştır (La Ferlita vd., 2018).

2.4.2. Long Non-Coding RNA'ların Özellikleri ve Sınıflandırması

LncRNA'lar, 200 nükleotid ve üzeri uzunluğa sahip, protein kodlamayan RNA transkriptleridir. Genellikle RNA polimeraz II tarafından sentezlenirler, 5' kap yapısı ve 3' poli-A kuyruğuna sahiptirler, ancak çoğu düşük ekspresyon düzeyindedir ve dokuya özgü ifade edilirler (Mattick vd.,

2023). Yapısal olarak mRNA'lara benzeseler de protein kodlama kapasiteleri yoktur. Sınıflandırmaları, genoma olan konumlarına göre yapılır (Tablo 2.4.2.):

Tablo 2.4.2. LncRNA sınıflandırması.

<i>Sense/antisense lncRNA</i>	Protein kodlayan genlerin aynı ya da zıt ipliğinde yer alır.
<i>Intronic lncRNA</i>	Bir genin intron bölgesinden transkribe edilir.
<i>Intergenic lncRNA</i>	İki gen arasında bağımsız olarak yer alır.
<i>Enhancer-associated lncRNA</i>	Enhancer bölgelerinden köken alır ve gen ekspresyonunu regüle eder.

2.4.3 LncRNA'ların Hücresel Mekanizmaları

LncRNA'lar, hücre içinde hem çekirdekte hem de sitoplazmada hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis, migrasyon, invazyon ve hatta metabolik adaptasyon gibi temel biyolojik olayları kontrol ederler (Tablo 2.4.3.) (Mattick vd., 2023; Statello vd., 2021):

Tablo 2.4.3. LncRNA'ların hücrel mekanizmaları.

<i>Epigenetik düzenleme</i>	LncRNA'lar, histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu sağlayan enzim kompleksleriyle etkileşerek kromatin yapısını değiştirir.
<i>Transkripsiyonel regülasyon:</i>	Promoter bölgelerinde transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek hedef genlerin aktivitesini artırabilir veya baskılayabilir.
<i>Post-transkripsiyonel regülasyon</i>	mRNA stabilitesi, transkripsiyon verimliliği ve alternatif splicing üzerinde etkili olabilir
<i>miRNA süngerliği</i>	LncRNA'lar, mikroRNA'ları bağlayarak hedef mRNA üzerindeki baskılayıcı etkilerini ortadan kaldırabilir.

2.4.4. Hücre Döngüsünde Anahtar Noktalar ve lncRNA Etkileşimleri

Normal hücrelerde sıkı bir şekilde düzenlenen hücre döngüsü, malign hücrelerde bu düzeni sağlayan sinyal yollarının bozulmasıyla kontrol dışı hale gelir (Statello vd., 2021). Hücre döngüsünün G1/S ve G2/M geçiş evreleri, hücre çoğalmasının kontrol noktalarıdır. Bu geçişler, özellikle Cyclin (D, E, A) ve CDK (Cyclin-dependent kinases - Siklin bağımlı kinaz) proteinleri ile düzenlenir. Bu düzenleyicilerin aktivitesi, p16^{INK4A}, p21^{CIP1}, p27^{KIP1} gibi hücre döngüsü inhibitörleri (CKIIs) ile frenlenebilir (Sallbach vd., 2024). LncRNA'ların bu düzenleyici proteinlerle etkileşimi; CDK inhibitörlerini baskılayarak hücre döngüsünü hızlandırma, onkogen

ekspresyonunu artırma ve/veya tümör baskılayıcı genleri epigenetik olarak susturma mekanizmalarıyla gerçekleşebilir (Tian vd., 2023).

2.4.5. Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı lncRNA'ların Hücre Döngüsüne Etkileri

Birçok onkogenik lncRNA, hücre döngüsünü hızlandırmak suretiyle tümöral proliferasyonu destekler. HOTAIR (HOX transkript antisens RNA), PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) ile etkileşerek p21 promotör bölgesinde histon metilasyonu oluşturur ve böylece bu tümör baskılayıcı genin ekspresyonunu baskılar. Sonuç olarak, G1/S geçişi hızlanır (Gupta vd., 2010). MALAT1, G1/S geçişini kontrol eden Cyclin D1 ve CDK4'ün ekspresyonunu artırmakta; ayrıca SRSF1 (Serin/arginin açısından zengin ekleme faktörü 1) gibi splicing faktörlerini modüle ederek hücre döngüsüyle ilişkili alternatif mRNA izoformlarının üretimini yönlendirmektedir (Tripathi vd., 2010). UCA1, PI3K/AKT/mTOR ve Wnt/ β -catenin yollarını aktive ederek hücre döngüsü regülasyonunu bozmakta ve proliferasyonu artırmaktadır. UCA1, ayrıca p27^{KIP1} ekspresyonunu düşürerek hücrenin G1 fazında durmasını engeller (T. Liu vd., 2021a).

Bazı tümör baskılayıcı lncRNA'lar ise hücre döngüsünü durdurarak anti-proliferatif etki gösterir. GAS5 (Growth Arrest-Specific 5), glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak onların proliferatif genleri aktive etmesini engeller. Bu etki G1/S geçişinde duraklamaya yol açar (Pickard & Williams, 2015). MEG3 (Maternally Expressed Gene 3), p53 yolunu aktive ederek hücre döngüsü inhibitörlerini (p21) artırır ve hücre çoğalmasını yavaşlatır (Y. Zhou vd., 2007). Ancak kanser hücrelerinde bu tümör baskılayıcı lncRNA'ların ekspresyonu sıklıkla baskılanır ya da epigenetik olarak susturulur.

2.5. Endometrial Poliplerde lncRNA'ların Önemi

lncRNA'ların polip oluşumunda rol oynaması birkaç mekanizma üzerinden değerlendirilmektedir:

Stromal proliferasyonun kontrolsüz artışı: LncRNA'lar, hücre döngüsünü ve stromal hücre proliferasyonunu düzenleyen genlerin (Cyclin D1, CDK4, p16) ekspresyonunu değiştirerek polip oluşumuna katkı sağlayabilir (Chiu vd., 2024; Choi vd., 2024).

Hormonal duyarlılığın değiştirilmesi: Poliplerde artmış östrojen reseptörü ekspresyonu ve azalmış progesteron reseptörü ekspresyonu saptanmıştır. Bazı lncRNA'ların, steroid hormon reseptörlerinin transkripsiyonel regülasyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir (Aljubran & Nothnick, 2021b).

Epigenetik değişikliklerin tetiklenmesi: LncRNA'lar, DNA metiltransferazlar veya histon modifiye edici komplekslerle etkileşerek polip dokusunda epigenetik profil değişimlerine neden olabilir. Bu değişimler malign transformasyon riskini artırabilir (Cavaliere vd., 2021; Piergentili vd., 2021).

2.6. Endometrial Kanserlerde lncRNA'ların Rolü

2.6.1. LncRNA'ların Apoptozis Üzerindeki Etkileri

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü), normal fizyolojik süreçlerin bir parçası olarak hasarlı veya gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Apoptozisin bozulması, özellikle kanser gibi hastalıklarda hücrelerin ölümsüzleşmesine ve tedaviye direnç kazanmasına neden olabilir. Son yıllarda, lncRNA'ların apoptozis süreçlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilediği ortaya konmuştur (Statello vd., 2021). Apoptozis iki temel yolak üzerinden gerçekleşir (N. Jiang vd., 2021). İntinrik yolak, hücre içi stres veya DNA hasarı sonrası aktive olur. BCL-2 ailesi proteinleri dengesine bağlı olarak sitokrom C salınımı ve kaspaz aktivasyonu gerçekleşir. Ekstrinrik yolak, ölüm reseptörleri (FAS, TRAIL, TNFR) aracılığıyla başlatılır. FADD ve kaspaz-8 aktivasyonu ile ilerler.

LncRNA'lar pro-apoptotik genlerin epigenetik susturulması (H. Zhao & Xu, 2020), Bcl-2 ailesi genlerinin transkripsiyonel aktivitesinin artırılması (Lv vd., 2022) veya miRNA'ların süngerlenmesiyle apoptotik sinyallerin baskılanması aracılığıyla hücrel yaşam/ölüm dengesini düzenleyebilir.

MALAT1, Bcl-2 düzeylerini artırarak mitokondriyal apoptoz yolunu baskılar. Ayrıca miR-200a, miR-34a gibi pro-apoptotik mikroRNA'larla etkileşerek p53 sinyal yolunun aktivasyonunu sınırlar (Shetty vd., 2022).

UCA1, AKT fosforilasyonunu artırarak BAD, BAX gibi pro-apoptotik proteinleri baskılar; kaspaz-9 aktivasyonunu azaltır (L. Jiang vd., 2021).

XIST, endometrial kanserde miR-140-5p'yi süngerleyerek TGFBR1 yoluyla apoptotik direnci artırır. XIST ekspresyonunun azalması, kaspaz-3 aktivasyonuna ve hücre ölümü artışına neden olur (X. Chen vd., 2019).

ANRIL, PI3K/AKT yolunu aktive ederek hem proliferasyon hem de apoptotik direnç sağlar. PTEN ekspresyonunun baskılanması yoluyla BAX/BCL-2 oranı değiştirilir (Sanchez vd., 2023).

2.6.2 LncRNA'ların EMT, İnvazyon ve Metastazdaki Rolü

Epitelyal-mezenkimal transition - geçiş (EMT), kanser hücrelerinin polaritesini ve hücreler arası bağlantılarını kaybederek invazif ve metastatik bir fenotipe geçmesini sağlayan karmaşık bir biyolojik süreçtir. EMT sırasında hücreler, epitel markerları (örn. E-cadherin) kaybederken mezenkimal markerları (örn. N-cadherin, vimentin) kazanır. Bu süreç; tümör invazyonu, lenfovasküler yayılım ve uzak metastaz için kritik önemdedir (Sun & Ma, 2024).

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, EMT'yi tetikleyen klasik transkripsiyon faktörlerinin (Snail, Slug, Twist, ZEB1/2) yanı sıra, long non-coding RNA'ların (lncRNA'lar) da bu sürecin regülasyonunda rol oynadığını göstermektedir. LncRNA'lar EMT'yi doğrudan veya dolaylı olarak

etkileyerek kanser hücrelerinin invaziv potansiyelini artırabilir (Khanbabaei vd., 2022).

LncRNA'lar, ZEB1/2 ve Snail gibi E-cadherin'i baskılayan transkripsiyon faktörlerini post-transkripsiyonel düzeyde artırabilir. EMT'yi baskılayan mikroRNA'lar (örneğin miR-200 familyası, miR-34a) lncRNA'lar tarafından süngerlenerek işlevsiz hale getirilebilir. Wnt/ β -catenin, TGF- β , PI3K/AKT gibi yolların aktivasyonu, hem EMT'yi hem de invazyon/metastazi destekleyen ana düzenleyici sistemlerdir (Khanbabaei vd., 2022).

ANRIL, PI3K/AKT sinyali üzerinden EMT ve MMP ekspresyonunu modüle eder; bu da endometrial kanserde metastatik potansiyelin artmasına neden olur (Y. Zhang & Wang, 2022). Ayrıca p15/p16 yolağını susturarak, metastatik davranışı destekleyen epigenetik düzenleyici bir rol oynar. AKT fosforilasyon düzeylerini artırarak migrasyon ve invazyonu teşvik eder (Sanchez vd., 2023).

MALAT1 yüksek ekspresyonu, hem EMT transkripsiyon faktörlerinin (ZEB1, Snail) hem de MMP-9 düzeylerinin artışıyla korelidir. Böylece hücrelerin invaziv kapasitesini güçlendirir (Y. Xu vd., 2023). Bu ekspresyon yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir (Hussein vd., 2024).

UCA1, Wnt/ β -catenin yolunu aktive ederek EMT'yi hızlandırır. Endometrial kanser hücrelerinde vimentin ekspresyonunu artırdığı, E-cadherin'i azalttığı gösterilmiştir (L. Jiang vd., 2021). UCA1, hücre iskeletini yeniden düzenleyerek migrasyon ve invazyonu artırır; ayrıca TGF- β sinyalini potansiyel olarak güçlendirerek EMT'ye katkı sağlar (L. Jiang vd., 2021).

2.7. XIST (X-Inactive Specific Transcript)

2.7.1. XIST'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi

X-inactive specific transcript (XIST), X kromozomunun inaktivasyonu (XCI) sürecinde temel rol oynayan bir long non-coding RNA (lncRNA)'dır. İnsanlarda yaklaşık 17 kb uzunluğunda olan XIST, aktif olmayan X kromozomu üzerinde transkribe edilir ve cis-etkili mekanizmayla kendi kaynağı olan X kromozomunun heterokromatinleşmesine aracılık eder (Brockdorff vd., 1991). XIST, kromatin üzerinde PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) gibi epigenetik düzenleyici protein komplekslerini toplayarak, X kromozomu genlerinin yaygın şekilde susturulmasını sağlar (Maenner vd., 2010). Bu süreç embriyonik gelişimde dozaj dengesi için hayati öneme sahiptir.

2.7.2. XIST ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

Normal dokularda genellikle X-inaktivasyonunun korunmasıyla sınırlı ekspresyon gösteren XIST, çeşitli kanserlerde anormal ekspresyon profilleri sergiler. Bazı kanser tiplerinde yüksek XIST ekspresyonu, proliferasyon artışı, invazyon ve metastazla ilişkilendirilmiştir (H. Liu vd., 2018; H. Wang vd., 2017; Wei vd., 2017). Ayrıca, XIST ekspresyonunun azalmasının tümör progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Ma vd., 2017).

Endometrial kanserlerde yapılan çalışmaların bazılarında, XIST ekspresyonunun artışı ile hücre proliferasyonu ve invazyon yeteneği arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Yin vd., 2019). XIST, özellikle miR-140-5p gibi pro-apoptotik mikroRNA'ları süngerleyerek TGFBR1 gibi metastazla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırabilir (X. Chen vd., 2019).

2.8. UCA1 (Urothelial Carcinoma Associated 1)

2.8.1. UCA1'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi

Urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1), ilk kez mesane kanserinde tanımlanan ve yaklaşık 1.4 kb uzunluğunda olan bir long non-coding RNA (lncRNA)'dır (Ghafouri-Fard & Taheri, 2019). UCA1, embriyonik doku ve kanser hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilirken, normal yetişkin dokularda ekspresyonu oldukça düşüktür. Hücre proliferasyonu ve migrasyonunun desteklenmesi, apoptozisin baskılanması, ilaç direncinin artırılması gibi işlevleri bulunmaktadır.

2.8.2. UCA1 ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

Çok sayıda tümör tipinde (mesane, meme, over, endometrium kanseri) UCA1'in aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (Ghafouri-Fard & Taheri, 2019; L. Jiang vd., 2021; T. Liu vd., 2021a). PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonu, Wnt/ β -catenin sinyalizasyonunun artırılması, pro-apoptotik mikroRNA'ların (örneğin miR-143, miR-204) süngerlenmesi aracılığıyla UCA1, tümör hücrelerinin büyüme, invazyon ve kemoresistans yeteneklerini artırır (Aljubran & Nothnick, 2021a; T. Liu vd., 2021a).

Endometrial kanser hücrelerinde UCA1'in ekspresyonunun artışı ile hücre proliferasyonu hızlanır, apoptozis baskılanır, vimentin artışı ve E-cadherin kaybı ile EMT süreçleri tetiklenir (Ghafouri-Fard & Taheri, 2019; Z. Li vd., 2020). UCA1 düzeyleri, endometrial kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir (N. F. Hosseini vd., 2021). UCA1, miR-143-3p ve miR-1-3p'yi süngerleştirerek KLF5 ve RFXP1 gen ekspresyonunu artırarak endometrial kanser gelişimini kolaylaştırabilir (T. Liu vd., 2021b).

2.9. MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1)

2.9.1. MALAT1'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi

MALAT1, 8 kb uzunluğunda bir nükleer lncRNA'dır (Qiao vd., 2021). Özellikle nükleer speckle bölgelerinde lokalize olur ve pre-mRNA splicing süreçlerini düzenler. MALAT1; hücre proliferasyonu, migrasyon, anjiyogenez ve metastaz gibi temel biyolojik olaylarda önemli rol oynar (Y. Xu vd., 2023).

2.9.2. MALAT1 ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

MALAT1, akciğer adenokarsinomu dahil olmak üzere birçok kanser tipinde yüksek düzeyde eksprese olur (Goyal vd., 2021). MALAT1 ekspresyonu endometrial kanserlerde hücre proliferasyonunda artışa, G1/S geçişinde hızlanmaya, EMT süreci ve metastatik yetenek kazanımına neden olur (Qiao vd., 2021; Thapa vd., 2024). MALAT1'in miR-200c süngerleyerek ZEB1 transkripsiyon faktörünü aktive ettiği ve böylece E-cadherin baskılanmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Farzaneh vd., 2023; Klicka vd., 2021). MALAT1 ekspresyonu endometrial kanserlerde kötü prognosis ile ilişkilidir.

2.10. ANRIL (Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus)

2.10.1. ANRIL'in Yapısı ve Biyolojik İşlevi

ANRIL, CDKN2A/B tümör baskılayıcı gen kümesinin antisense ipliğinden transkribe edilen bir lncRNA'dır (R. Wang vd., 2024). Yaklaşık 3.8 kb uzunluğunda olan ANRIL, hem nükleer hem de sitoplazmik işlevler gösterir.

2.10.2. ANRIL ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

ANRIL, CDKN2A/B lokusunun epigenetik susturulması (p15, p16, ARF), PI3K/AKT/mTOR ve Wnt/ β -catenin gibi yolların aktivasyonu,

apoptozis baskılanması ve proliferasyon artışı gibi mekanizmalarla tümör progresyonuna katkı sağlar (Sanchez vd., 2023; R. Wang vd., 2024).

Endometrial kanserlerde ANRIL yüksek ekspresyonu, p15/p16 baskılanmasına, proliferasyon artışına, EMT aktivasyonuna ve metastaz potansiyelinin artmasına yol açmaktadır (Qiu vd., 2015; Sanchez vd., 2023). Ayrıca PI3K/AKT yolu aktivasyonu ile kemoterapi direncine katkı sağladığı da gösterilmiştir (Huang vd., 2023).

ANRIL yüksekliği kötü prognoz ve yüksek evre ile ilişkilidir. Anti-ANRIL hedefli moleküler tedaviler deneysel aşamadadır (X. Liu vd., 2021; L. Wang vd., 2021).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Ağustos 2021 – Nisan 2024 tarihleri arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran ve endometrial biyopsi yapılan hastalar üzerinden yürütülmüştür. Histopatolojik değerlendirme sonucunda:

Endometrial polip tanısı alan 50 olgu, endometrial kanser tanısı alan 50 olgu ve kontrol grubu olarak proliferatif veya sekretuar endometriuma sahip 50 olgu olmak üzere, toplam 150 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve periferik kanda bakılan 25-hidroksi D vitamini ile estradiol değerleri retrospektif olarak hastane işletim sisteminden elde edildi.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, son 3 ay içinde sistemik steroid veya hormon tedavisi kullanmamış, başka malign hastalığı bulunmayan kadın hastalar dahil edilmiş olup; uterin leiomyom, adenomyozis, endometriozis öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmanın dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı ve çalışma dizaynı prospektif olarak etik kurula bildirildi. Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Etik Kurulu onayı (Karar no: 2024/06/29) ile yürütülmüştür. Örneklerin tümü, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'ndan temin edilen FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) bloklar üzerinden sağlanmıştır. Parafin bloklar, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'ndan, alınan etik kurul izni dahilinde Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

3.2. RNA İzolasyonu

Çalışmada EcoSpin FFPE Total RNA Isolation Kit (Ecotech Biotechnology, Erzurum, Türkiye) kullanıldı. Bu kit, formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku örneklerinden yüksek saflıkta total RNA izolasyonu sağlamak amacıyla optimize edilmiştir. Kitin avantajları arasında düşük RNA parçalanma oranı, yüksek verimlilik ve lncRNA'lar dahil tüm RNA türlerini koruyabilme kapasitesi bulunmaktadır.

Her örnekten maksimum 20 µm kalınlığında 5 kesit hazırlandı (250 mm²'ye kadar yüzey alanı). Her bir örneğe önce 1 mL ksilen eklenerek 5 dakika boyunca 50°C'de inkübe edildi. 2 dakikalık maksimum hızda santrifüj sonrası ksilen ayrıştırıldı ve 1 mL %96-100 etanol eklenerek vorteksenerek karıştırıldı. Yine 2 dakika, maksimum hızda santrifüj sonrası üstteki sıvı ayrıştırıldı, peletler 10 dakika oda sıcaklığında bekletilerek kurutuldu ve deparafinize edilmiş oldu. Lizis işlemi için sırasıyla 100 µl EcoSpin Ön Lizis Tamponu eklendi, pipetleyerek karıştırıldı. 100 µl EcoSpin FFPE Lizis Tamponu eklendi ve karıştırıldı. 20 µl EcoSpin Proteinaz K eklendi ve karıştırıldı. 55°C'de 15 dakika vorteksenerek inkübe edildi, ardından 80°C'de 15 dakika vorteksenerek tekrar inkübe edildi. 1 dakikalık santrifüj sonrası süpernatant yeni bir mikro santrifüj tüpüne aktarıldı. Bu aşamada 400 µl EcoSpin Bağlayıcı Tamponu eklendi ve karıştırıldı. 600 µl 96-100% etanol eklenerek karıştırıldıktan sonra toplama tüplerine EcoSpin Kolonu yerleştirildi ve numuneler EcoSpin kolonlarına aktarıldı. Santrifüj sonrası EcoSpin kolonuna 400 µl EcoSpin Yıkama Tamponu 1 eklendi. Tekrar santrifüj sonrası EcoSpin kolonuna önce 500 µl, santrifüj sonrası 200 µl EcoSpin Yıkama Tamponu 2 eklendi. EcoSpin kolonları RNase içermeyen 1,5 mL'lik tüplere aktarıldı. EcoSpin kolon membranının ortasına 50-100 µL EcoSpin Elüsyon Tamponu eklendikten sonra kolon oda sıcaklığında inkübe ve santrifüj edildi. Son olarak EcoSpin kolonları atıldı. Saflaştırılan RNA'lar -80°C'de depolandıktan sonra, absorbans oranı A260/A280 > 2.0 olan örnekler analiz edildi.

3.3. cDNA Sentezi

Toplam RNA, OneScript Plus cDNA Synthesis Kit (Applied Biological Materials, abm Good, Kanada, ABD) ile ters transkripsiyona uğratıldı. Protokol, üretici firma yönergelerine göre uygulandı. cDNA sentezi öncesinde RNA örneklerinin çözünürlüğü, kontaminasyon riski ve örnek kalitesi spektrofotometrik olarak değerlendirilerek, buz üzerinde hazırlanan reaksiyon karışımları 50–55°C’de 15 dakika inkübe edildi.

3.4. Hedef lncRNA’ların Seçimi

Bu çalışmada incelenmek üzere lncRNA'lardan XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL seçildi. Bu moleküller endometrial dokuda ekspresyon gösterdiği bilinen, kanser biyolojisinde proliferasyon, apoptozis, anjiyogenez ve metastaz ile ilişkili, literatürde hem endometrial poliplerde hem de endometrial kanserde potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilen lncRNA’lardır.

3.5. Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR) ile Ekspresyon Analizi

cDNA’lardan elde edilen genetik materyal kullanılarak hedef lncRNA’ların ekspresyon düzeyleri, SYBR Green BlasTaq™ 2X qPCR MasterMix (Applied Biological Materials, abm Good, Kanada, ABD) ile gerçekleştirilen qRT-PCR yöntemi ile değerlendirildi (Tablo 3.5.1). U6 snRNA, referans gen olarak kullanıldı. Tüm reaksiyonlar üçlü teknik tekrarlar halinde çalışıldı.

Tablo 3.5.1. Termal döngü parametreleri.

Adım	Sıcaklık	Süre	Döngü
Enzim aktivasyonu	95°C	3 dk	1
Denatürasyon	95°C	15 sn	40
Bağlanma/Uzama	60°C	1 dk	40

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Her bir hasta grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması için öncelikle ön koşulları sağlama adına Shapiro-Wilk testi (gruplar arası dağılımın normal olduğunu gösterme adına $p > 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi), ardından varyansların homojenliğini doğrulama adına Levene testi (homojeniteyi değerlendirme adına $p > 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi) ve devamında homojen dağılımlarda tek yönlü ANOVA testi, homojen olmayan dağılımlarda Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri analiz etmek için Pearson ki kare testi kullanıldı. LncRNA'lar arası korelasyon değerlendirmesi için ise regresyon analizi, çoklu karşılaştırmalarda anlamlılık düzeltmesi için False Discovery Rate (FDR) kullanıldı. $p < 0.001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ± 2 kat veya daha yüksek değişim gösteren genler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak normalize edildi. İstatistiksel analizler (IBM SPSS Statistics versiyon 26.0, New York, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Grupların demografik verilerini incelediğimizde, endometrial polip grubunun yaş ortalaması $47,76 \pm 23,33$, endometrial kanser grubunun $59,18 \pm 9,19$, kontrol grubunun ise $44,24 \pm 2,83$ idi. Gruplar arası yaş dağılımlarını değerlendirmek için önce Shapiro-Wilk testiyle istatistiksel ön-koşullar test edildi. Tüm değerler $p > 0,05$ bulunduğu normal dağılım varsayımı kabul edildi. Varyans homojenliğini test etmek amacıyla yapılan Levene analizinde $p = 0,17$ elde edildi ve gruplar arasında varyansların eşit olduğu belirlendi. Bu ön-koşullar sağlandığı için yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında tek-yönlü parametrik ANOVA kullanıldı. Analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($F\{2,147\} = 14,37; p < 0,001; \eta^2 = 0,16$). Anlamlılığın hangi çiftler arasında ortaya çıktığını göstermek üzere varyansların eşit kabul edildiği duruma uygun Tukey-HSD post-hoc testi uygulandı; Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında, EK grubu ile EP grubu arasında ($p < 0,001$) ve yine EK grubu ile kontrol grubu arasında ($p < 0,001$) istatistiksel anlamlı fark vardı. EP ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p = 0,44$).

Yine benzer yaklaşımla grupların VKI (Vücut kitle indeksi) ortalamaları; EP= $27,85 \pm 2,12 \text{ kg/m}^2$; EK= $29,12 \pm 0,14 \text{ kg/m}^2$; Kontrol= $27,37 \pm 4,31 \text{ kg/m}^2$ idi. Gruplar arası karşılaştırmalar için öncelikle Shapiro-Wilk testiyle grupların VKI dağılımları normal bulundu (EP $p = 0,21$; EK $p = 0,17$; Kontrol $p = 0,09$). Ardından Levene testi varyansların homojenliğini doğruladı ($p = 0,28$). İstatistiksel ön koşullar sağlandığı için tek-yönlü parametrik ANOVA uygulandı; $F(2, 147) = 5,31, p = 0,006; \eta^2 = 0,07$. Tukey-HSD post-hoc testi sonuçlarına göre VKI değerleri açısından, $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildiğinde, EK grubu ile EP grubu arasında ($p = 0,018$) ve EK grubu ile kontrol grubu arasında ($p = 0,002$) istatistiksel anlamlı fark vardı. EP ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p = 0,44$).

Gravida ve parite değerleri Shapiro-Wilk testiyle analiz edildiğinde $p < 0,05$ bulundu. Varyans homojenliği sağlanmadığından Kruskal-Wallis H testi ile analiz yapıldığında her iki değişken açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sigara kullanımının jinekolojik patolojilere olan etkisini değerlendirmek için ki-kare testi uyguladığımızda kontrol grubundaki hastaların sigara kullanımı oranı diğer iki gruptan anlamlı derecede daha fazla idi (sırasıyla %60, %40, %36) ($p = 0,036$, $\chi^2 = 6,67$, Cramér V = 0,21). Her bir grup ile sigara kullanımı arasında küçük-orta düzeyde ilişki vardı.

Çalışmadaki hastaların 25 hidroksi-D vitamini düzeyleri retrospektif olarak hastane sisteminden elde edildiği ve D vitamini düzeyleri rutin taramalarda bakılmadığı için, çalışmaya dahil ettiğimiz her hastanın değerlerine ulaşamadık. Endometrial polip grubundaki 38 hastanın D vitamini düzeyleri ortalaması $15,83 \pm 25,45$ ng/mL, endometrial kanser grubundaki 34 hastanın D vitamini düzeyleri ortalaması $15,27 \pm 29,06$ ng/mL ve kontrol grubundaki 31 hastanın D vitamini düzeyleri ortalaması $19,50 \pm 27,46$ ng/mL idi. Öncelikle grupların D vitamini düzeylerini karşılaştırmak için Shapiro-Wilk testini uygulayarak grupların D vitamini dağılımları normal bulundu ($p > 0,05$, EP $p = 0,1$; EK $p = 0,07$; Kontrol $p = 0,12$). Ancak Levene testi ile varyansların homojen olmadığı görüldü ($p = 0,03$). Bu yüzden heterojen dağılımlarda kullanılan Welch ANOVA testi kullanıldı; $F^*(2, 63) = 0,22$; $p = 0,81$; $\omega^2 < 0,01$. Gruplar arasında D vitamini ortalama seviyesi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. ANOVA $p > 0,05$ olduğundan post-hoc teste gerek kalmadı. Grupların ortalama VKI'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Games-Howell post-hoc testine göre de ikili karşılaştırmalarda istatistiksel fark göstermedi ($p > 0,70$). Demografik veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Grupların demografik verileri. EP: Endometrial polip; EK: Endometrial kanser; VKI: Vücut kitle indeksi. * EK ile EP grupları arasında ve EK ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi. ** EP ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi.

	Endometrial polip (EP)	Endometrial kanser (EK)	Kontrol	P değeri
Yaş (yıl)	47.76±23.33	59.18±9.19	44.24±2.83	* p<0.05 ** p=0.44
VKI (kg/m2)	27.85 ± 2.12	29.12 ± 0.14	27.37 ± 4.31	* p<0.05 ** p=0.44
Gravida (n)	1.43±0.45	1.55±0.35	1.46±0.54	>0.05
Parite (n)	0.44±0.32	0.54±0.24	0.47±0.56	>0.05

Gruplar arasındaki lncRNA ekspresyon düzeylerinin değişimi Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Gruplar arasındaki lncRNA ekspresyon değişimleri.

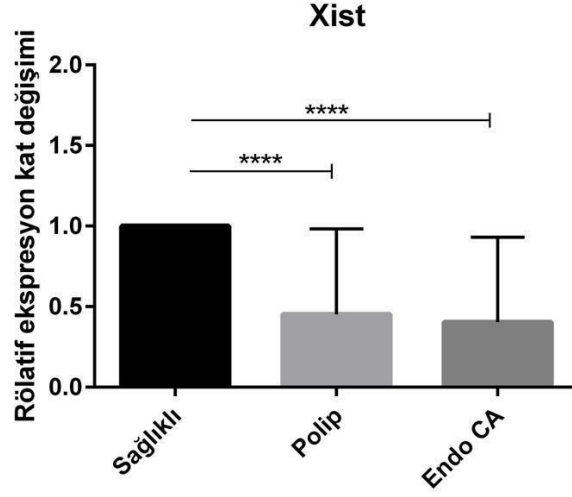
lncRNA	EP/Kontrol Kat Değişim	p değeri	EK/Kontrol Kat Değişim	p değeri	EP/EK Kat Değişim
XIST	-2,21	≤ 0,0001	-2,48	≤ 0,0001	-1,12
UCA1	-2,4	≤ 0,0001	-3,31	≤ 0,0001	-1,38
MALAT1	-1,56	≤ 0,001	-2,16	≤ 0,0001	-1,39
ANRIL	2,88	≤ 0,01	-2,53	> 0,05	-7,28

Sağlıklı doku örnekleriyle karşılaştırıldığında, polip dokularında lncRNA XIST ekspresyon düzeyini incelediğimizde endometrial polip grubunda kontrol grubuna kıyasla 2,21 kat azalma tespit edilirken, endometrial kanser dokularında bu oran 2,48 kat olarak elde edildi. Sonuçlar iki grup için de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p \leq 0.0001$) (Şekil 1).

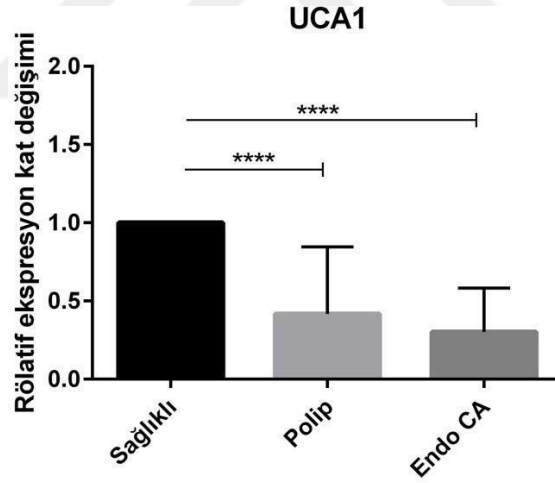
Diğer bir lncRNA olarak incelediğimizUCA1 ekspresyon seviyeleri de yine her iki grupta, kontrol grubuna kıyasla benzer oranda (sırasıyla 2,4 kat ve 3,31 kat) azaldı. Bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı ($p \leq 0.0001$) (Şekil 2).

MALAT1 ekspresyon seviyelerinin endometrial polip ve endometrial kanser dokularında kontrol grubuna kıyasla benzer oranda (sırasıyla 1,56 kat ve 2,16 kat) azaldığı görüldü. Her iki grup için de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (sırasıyla $p \leq 0,001$, $p \leq 0.0001$) (Şekil 3).

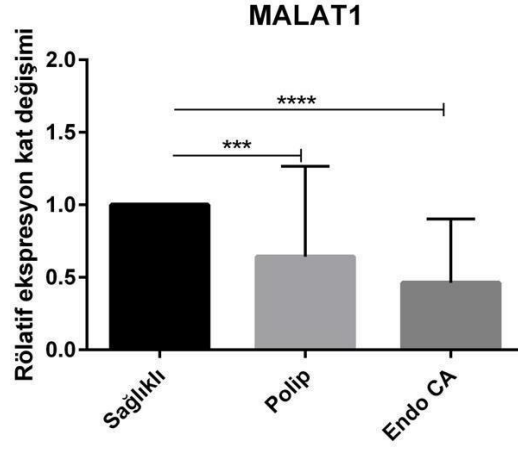
Son olarak ANRIL ekspresyon düzeyinin endometrial poliplerde, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2,88 kat arttığı ve bu artış istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olduğu belirlendi ($p \leq 0.01$). ANRIL ekspresyonu endometrium kanser dokularında da kontrol grubuna kıyasla 2,53 kat azaldı ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.)



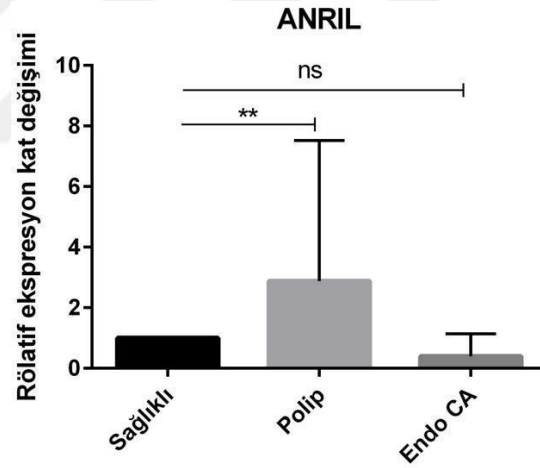
şekil 1. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında XIST lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi. ****: ≤ 0.0001



şekil 2. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında UCA1 lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi. ****: ≤ 0.0001



Şekil 3. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında MALAT1 lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi. ***: ≤ 0.001 ; ****: ≤ 0.0001



Şekil 4. Endometrial polip, endometrial kanser ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında ANRIL lncRNA'nın rölatif ekspresyon kat değişimi. **: < 0.01 ; ns: $> 0,05$

5. TARTIŞMA

Endometrial fizyoloji, östrojen ve progesteron başta olmak üzere hormonların etkisi, hücresel bileşimi, sinyal yolları ve yer aldığı mikro çevresel etkileşimler ile birlikte uzun yıllardır araştırılmaktadır. Endometrial dokunun normal fizyolojiden sapmasıyla oluşan endometrial patolojiler, teknolojinin ilerlemesiyle gelişen moleküler biyolojinin ilgi çekici konularından biri haline gelmiştir.

Hücre proliferasyonu, organizmalardaki doku yenilenmesi ve gelişim süreçleri için hayati önem taşırken; kontrolsüz ve düzensiz proliferasyon, kanser dahil pek çok hastalığın temel patofizyolojik mekanizmasıdır. Kanser biyolojisinde hücre proliferasyonu, apoptozis, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçlerin düzenlenmesinde lncRNA'ların önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Aljubran & Nothnick, 2021a; Kumar vd., 2023; Mattick vd., 2023). Bu çalışmada, endometrial polip, endometrial kanser ve normal endometrial dokudan elde edilen örneklerde XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL lncRNA'larının ekspresyon düzeylerini karşılaştırarak, benign ve malign endometrial lezyonların moleküler ayırımına ışık tutmayı amaçladık.

LncRNA'lar, son yıllarda genetik ve epigenetik regülasyon mekanizmalarında oynadıkları kritik roller nedeniyle yoğun şekilde araştırılan moleküller hâline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, hücre döngüsünü sağlayan sinyal yollarının bozulmasında yalnızca protein kodlayan genlerin değil, aynı zamanda lncRNA'ların da epigenetik ve transkripsiyonel düzeydeki etkileriyle düzenlenmeye katkıda buldukları gösterilmiştir (Goyal vd., 2021; Statello vd., 2021).

LncRNA ekspresyonları çoğu zaman dokuya özgüdür. Bu nedenle çeşitli hastalıklarda potansiyel biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca lncRNA'ların hücre dışı veziküllerle (örneğin ekzozomlar) dolaşıma salındığı gösterilmiştir. Bu durum, non-invaziv sıvı

biyopsi yaklaşımlarında lncRNA'ların kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalar, bazı lncRNA'ların periferik kanda, tükürükte ve idrarda stabil şekilde saptanabildiğini ortaya koymuştur (Kumar vd., 2023).

Endometrial polipler, sıklıkla benign seyirli olmalarına rağmen, özellikle belirli klinik durumlarda malign transformasyon potansiyeline sahip olabilecekleri için moleküler düzeyde detaylı araştırmaları gereken lezyonlardır. Bugüne kadar endometrial poliplerin oluşum mekanizmalarında östrojen-progesteron dengesizliği, lokal stromal proliferasyon ve somatik genetik değişikliklerin (KRAS, PIK3CA mutasyonları) rol oynadığı gösterilmiştir (M. Wong vd., 2021).

Postmenopozal kanamaların yaklaşık %10–15'i endometrial poliplerden kaynaklanmaktadır (Vitale vd., 2021). Çoğunlukla benign seyreden endometrial polipler, %1-3 oranında malign transformasyon riski taşıyan lezyonlar arasında yer almakta olup, moleküler karakterizasyonlarının yapılması bu riski öngörmek açısından oldukça önemlidir (Cetin vd., 2024; Namazov vd., 2019). Bazı poliplerde saptanan atipi, tam anlamıyla neoplastik dönüşümü temsil etmeyebilir; ancak bu polipler, artmış proliferatif aktivite ve moleküler düzensizlikler nedeniyle malign dönüşüm için bir "ön aşama" olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, poliplerin moleküler profillemesinin yapılması, yalnızca histopatolojik incelemeye dayalı malignite risk tahminine kıyasla daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

Ancak, poliplerdeki bu moleküler bozuklukların düzenlenmesinde lncRNA'ların nasıl rol oynadığına dair bilgiler yeni yeni ortaya çıkmaktadır. Endometrial poliplerde lncRNA ekspresyonları, benign ve prealign poliplerin moleküler ayrımını sağlayabilir, non-invaziv biyobelirteç geliştirme çalışmalarına temel oluşturabilir. Özellikle sıvı biyopsi teknikleri ile polip kaynaklı lncRNA'ların kanda tespit edilmesi, gelecekte minimal invaziv malignite tarama yöntemlerinin geliştirilmesini mümkün kılabilir. Son yıllarda geliştirilen bazı çalışmalar, polip dokularında spesifik lncRNA

ekspresyon profillerinin malignite ile korele olduğunu göstermiştir. Özellikle proliferasyon, apoptozis ve invazyonla ilişkili lncRNA'ların (örneğin MALAT1, HOTAIR gibi) ekspresyon düzeylerinin poliplerde malign potansiyelin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (La Ferlita vd., 2018; Y. Xu vd., 2023).

Endometrial kanserler, epitel kaynaklı maligniteler içinde en sık görülenlerden biridir. LncRNA'ların endometrial kanser gelişiminde genetik mutasyonlar kadar epigenetik mekanizmalar üzerinden etkili oldukları gösterilmiştir (E. S. Hosseini vd., 2017; T. Liu vd., 2021b). Özellikle, endometrial kanserin patogeneğinde hormonal dengesizliklerin ötesinde, endometrial dokunun moleküler regülasyon mekanizmalarının bozulması, hastalığın moleküler sınıflandırılması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından endometrial fizyolojinin ve patolojinin araştırılması önemli bilgiler sunmaktadır (Su vd., 2024). Ayrıca son yıllarda lncRNA'ların da endometrial kanser patogeneğinde önemli roller üstlendiği gösterilmiştir (Dong vd., 2021; B. Li vd., 2023; H. Liu & Cheng, 2022). LncRNA'lar, gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, miRNA süngerliği ve kromatin yeniden yapılandırılması gibi mekanizmalarla kanser progresyonuna katkı sağlar. Malignite gelişen poliplerin büyük çoğunluğunda histolojik olarak endometrioid tip adenokarsinom saptanırken, nadiren seröz karsinom veya berrak hücreli karsinom gibi daha agresif histolojik alt tipler de polip zemininde gelişebilmektedir (M. Wong vd., 2021).

TCGA sınıflamasının klinik pratiğe entegrasyonu, immünoterapinin ve hedefe yönelik ajanların kullanımını artırmıştır (Alexa vd., 2021). Bununla birlikte, lncRNA ekspresyon profillerinin risk gruplamasında ve tedavi yanıt tahmininde kullanılabilmesi yönünde çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle MALAT1 ve HOTAIR gibi lncRNA'ların yüksek ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (He vd., 2014).

Literatürde endometrial poliplerde lncRNA profillerine yönelik sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda, premalign potansiyel taşıyan

poliplerde lncRNA ekspresyonunun değişebileceği gösterilmiştir (Perevalova vd., 2022; M. Wong vd., 2021). Çalışmamızın sonuçlarına göre poliplerdeki lncRNA ekspresyon profilleri, malign dönüşüm riski taşıyan alt grupların moleküler düzeyde tanımlanmasına katkı sağlayabilir. İncelediğimiz lncRNA'lar, tanı aşamasında moleküler biyobelirteç olarak kullanılabilir, poliplerde malign transformasyon riskinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca endometrial kanserde hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada incelediğimiz lncRNA'lardan biri olan XIST; X kromozom inaktivasyonu ve epigenetik düzenlemede görev alır. Endometrial poliplerde XIST'in anormal ekspresyonu, stromal hücre proliferasyonunu veya apoptozis dengesini bozabilir. Ayrıca XIST'in, poliplerdeki hormonal mikroçevre değişiklikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (S. Chen vd., 2023a). Endometrial kanserlerde ise XIST ekspresyonunun artışı ile hücre proliferasyonu ve invazyon yeteneği arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Yin vd., 2019). XIST, son yıllarda çeşitli tümörlerde onkogenik aktiviteler sergilediği gösterilmiştir (S. Chen vd., 2023b; R. Xu vd., 2018). Endometrial kanserde XIST'in miR-140-5p'yi süngerleyerek TGFBR1 ekspresyonunu artırdığı, bunun sonucunda proliferasyonun hızlandığı ve apoptotik direncin arttığı bildirilmektedir (X. Chen vd., 2019). Bu çalışmada XIST'in endometrial kanser grubunda artmış olması, literatürdeki bu bulguları desteklemekte ve XIST'in endometrial malignite sürecinde aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Diğer bir lncRNA olan ve proliferatif sinyal yollarının (PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin) aktivasyonunda rol oynayanUCA1'in, polip stromasında hücre döngüsünü hızlandırıcı etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir.UCA1 ayrıca anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak polip hücrelerinin yaşam süresini uzatabilir (T. Liu vd., 2021a).

UCA1, hem hücre proliferasyonunu artırmakta hem de hipoksik koşullarda tümör hücrelerinin adaptasyonunu kolaylaştırmaktadır (N. F.

Hosseini vd., 2021). Özellikle PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonu ve VEGF ekspresyonunun artırılması ile anjiyogenez sürecinde rol oynamaktadır. Çalışmamızda UCA1'in endometrial kanser grubunda yükselmiş olması, hem proliferatif hem de anti-apoptotik etkiler üzerinden malign süreçlerin desteklendiğini düşündürmektedir.

Alternatif splicing üzerinde etkili olan MALAT1, polip epiteli ve stromasında proliferatif kapasiteyi artırabilir. Özellikle hücre migrasyonu ve invazyonu destekleyici etkileri nedeniyle, MALAT1 ekspresyonunun poliplerde malign potansiyeli artırabileceği varsayılmaktadır (Tripathi vd., 2010; Y. Xu vd., 2023). MALAT1, endometrial kanser hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve invazyonu artırıcı etki göstermektedir. Bu lncRNA'nın baskılanması, G1 fazında hücre döngüsü duraklamasına ve p21 artışına neden olur (Farzaneh vd., 2023; Shetty vd., 2022).

MALAT1, alternatif splicing süreçlerinin yanı sıra kanser hücrelerinde EMT'yi tetikleyerek metastaz kapasitesini artırdığı gösterilmiş bir lncRNA'dır (Thapa vd., 2024). Çalışmamızda, endometrial kanser grubunda MALAT1 ekspresyonunun artması literatürü desteklemektedir. Bu durum, hücrelerin invaziv fenotip kazanmasına katkı sağlayarak, tümör progresyonunun moleküler temellerinden biri olabilir.

Son olarak CDKN2A/B lokusunu epigenetik olarak baskılayan ANRIL, p15 ve p16 gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu azaltarak polip stromasında hücre kontrolün kaybına yol açabilir. Bu mekanizma, poliplerde premalign değişimlerin moleküler temelini oluşturabilir (Sanchez vd., 2023). ANRIL, CDKN2A/B lokusunda yer alan tümör baskılayıcı genlerin (p15, p16, ARF) transkripsiyonunu epigenetik olarak susturarak proliferasyonu tetikler (Sanchez vd., 2023).

ANRIL, CDKN2A/B lokusundaki tümör baskılayıcı genlerin epigenetik susturulmasında görev almaktadır (R. Wang vd., 2024). Bu mekanizma, p15, p16 ve ARF gibi genlerin ekspresyonunun baskılanması ile

hücre döngüsü kontrolünün kaybına yol açar. Bu çalışmada ANRIL'in endometrial kanserlerde artmış olması, tümör hücrelerinin proliferatif kapasitesini artıran epigenetik değişimlerle uyumludur. Endometrial poliplerde ANRIL ekspresyonunun sınırlı kalması ise benign patolojiye işaret etmektedir.

Bu bulgular, endometrial kanserde lncRNA'ların hücre çoğalmasını düzenleyen moleküler birer anahtar olabileceğini göstermekte ve tanı/prognoz açısından potansiyel biyobelirteçler olarak önemlerini artırmaktadır.

Bir diğer konuyu ele alacak olursak, anjiyogenez, yeni kan damarlarının mevcut damar yapılarından türeyerek oluşmasını ifade eder ve hem normal fizyolojik süreçlerde hem de patolojik koşullarda önemli rol oynar. Tümöral progresyonun erken evrelerinde, artan metabolik ihtiyaçlara cevap verebilmek amacıyla tümör hücreleri anjiyogenezini indükler. Bu süreçte en temel uyaranlardan biri, tümör mikroçevresinde oluşan hipoksidir (Sharma vd., 2022). Hipoksi-indüklenmiş faktör 1 alfa (HIF-1 α) başta olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörleri, anjiyogenezini destekleyen genlerin (örneğin VEGF, ANGPT2) ekspresyonunu artırır. Güncel çalışmalar, lncRNA'ların da anjiyogenez ve hipoksi yanıtı üzerinde kritik düzenleyici roller üstlendiğini göstermektedir (Lu vd., 2022). LncRNA'lar, hem hipoksiye hücre adaptasyon mekanizmalarını hem de yeni damar oluşumunu çok katmanlı yollarla modüle ederler.

Hipoksi ortamında hücreler, HIF-1 α stabilizasyonu ile VEGF ekspresyonunu artırır; endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve tübül oluşumunu teşvik eder; ekstrasellüler matris yeniden modellemesini ve MMP (Matrix Metalloproteinazlar) aktivitesini düzenler (Sharma vd., 2022). LncRNA'lar bu süreçlerde; HIF-1 α stabilizasyonunu artırabilir veya azaltabilir, VEGF mRNA'sının stabilitesini ve translasyonunu etkileyebilir, miRNA süngerleyerek (ceRNA etkisi) anjiyogenezini doğrudan destekleyebilir. Bu sayede hipoksik stres altında hücre hayatta kalımı, neo-anjiyogenez kapasitesini ve metastatik potansiyeli artırır (Lu vd., 2022).

MALAT1, hipoksi altında ekspresyonu artan en önemli lncRNA'lardan biridir. HIF-1 α /VEGF-A eksenini aktive eder, böylece endotel hücrelerinde migrasyon ve tübül formasyonunu destekler. Aynı zamanda anti-anjiyogenik miRNA'lar (örneğin miR-145, miR-195) üzerine sünger etkisi gösterir (Qiao vd., 2021).

Hipoksi altında UCA1 ekspresyonu belirgin şekilde artar. UCA1, PI3K/AKT/mTOR yolunu aktive ederek HIF-1 α ekspresyonunu dolaylı yoldan artırır. VEGF-A mRNA ekspresyonunu ve protein sentezini doğrudan destekleyerek yeni damar oluşumunu tetikler (Nousiopoulou vd., 2024).

ANRIL, hipoksik ortamlarda HIF-1 α promotörüne bağlanarak ekspresyonunu artırabilir. Ayrıca VEGFR2 sinyalizasyonu üzerinden endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu teşvik eder (Subramaniam vd., 2021).

XIST'in hipoksi altında davranışı tam net olmasa da, bazı çalışmalarda VEGF ekspresyonunu artırdığı ve HIF-1 α stabilizasyonuna katkı sunduğu gösterilmiştir (J. Zhao vd., 2019). Endometrial kanserde hipoksi ile ilişkili XIST regülasyonu henüz sınırlı çalışılmıştır ve gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında karşılaştırmalı örnek grupları (polip, kanser, normal endometrium) olması, dört farklı lncRNA'nın değerlendirilmesi, standardize RNA izolasyonu ve analiz yöntemleri kullanılması bulunmaktadır. Buna karşın RNA izolasyonunda FFPE materyal kaynaklı olası bozulmalar, klinik-parametrik verilerle (evre, grade) detaylı korelasyon yapılamamış olması, protein düzeyinde doğrulayıcı analizlerin bulunmaması çalışmamızın limitasyonlarına dahil edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometrial patolojilerin moleküler düzeyde aydınlatılması, benign ve malign lezyonların daha doğru sınıflandırılması ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında, endometrial polip, endometrial kanser ve normal endometrial dokulardan elde edilen örneklerde XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL lncRNA'larının ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Literatürde, bu dört lncRNA'nın çeşitli kanser türlerinde proliferasyon, apoptozis, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçlerde rol aldığı gösterilmiş olmakla birlikte, endometrial polipler ve kanserler arasındaki ekspresyon farklılıkları ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Çalışmanın bulguları doğrultusunda, endometrial kanser dokularında XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL ekspresyonlarının belirgin şekilde arttığı, endometrial poliplerde ise bu moleküllerin ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre değişiklik gösterdiği ancak kanser grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu varsayılmaktadır. Bu durum, lncRNA'ların sadece malign progresyonda değil, premalign lezyonların moleküler karakterizasyonunda da önemli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Özellikle XIST, endometrial kanser hücrelerinde apoptotik direnci artırarak tümör hücre hayatta kalımını desteklemekte, MALAT1, EMT aktivasyonuna katkı sağlayarak invaziv potansiyeli artırmakta, UCA1, proliferatif ve anti-apoptotik etkileriyle tümör progresyonuna zemin hazırlamakta, ANRIL ise hücre döngüsü regülasyonunu epigenetik mekanizmalarla bozarak malignitenin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Endometrial poliplerde bu lncRNA'ların belirli düzeylerde ekspresyon değişiklikleri göstermesi, bazı poliplerin malign dönüşüm potansiyelini erken dönemde tespit etme açısından moleküler belirteç olarak kullanılabilirliklerini düşündürmektedir. Bu bulgular doğrultusunda lncRNA profillemesi, klasik

histopatolojik tanıya ek olarak moleküler düzeyde bilgi sunarak tanısal doğruluğu artırabilir, yüksek riskli poliplerin belirlenmesinde yardımcı olabilir, endometrial kanserin erken tanı, prognoz tayini ve tedavi hedeflerinin geliştirilmesinde yeni olanaklar sunabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma endometrial polip ve endometrial kanser olgularında lncRNA ekspresyon profillerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymuş ve XIST, MALAT1, UCA1 ve ANRIL gibi moleküllerin tanısal, prognostik ve potansiyel terapötik hedefler olabileceğini desteklemiştir. Gelecekte daha geniş hasta serileri ve fonksiyonel çalışmalar ile bu bulguların doğrulanması, lncRNA'ların klinik kullanım alanlarının açılması açısından önem taşımaktadır.

Van Den Bosch, T., Verbakel, J. Y., Valentin, L., Wynants, L., De Cock, B., Pascual, M. A., Leone, F. P. G., Sladkevicius, P., Alcazar, J. L., Votino, A., Fruscio, R., Lanzani, C., Van Holsbeke, C., Rossi, A., Jokubkiene, L., Kudla, M., Jakab, A., Domali, E., Epstein, E., ... Timmerman, D. (2021). Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(1), 164-172. <https://doi.org/10.1002/uog.22109>

Vieira, M., Vitagliano, A., Rossette, M., Neto, L., Gallo, A., & Sardo, A. (2022). *Endometrial Polyps: Update Overview on Etiology, Diagnosis, Natural History and Treatment*. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4910232>

Vitale, S. G., Haimovich, S., Laganà, A. S., Alonso, L., Di Spiezio Sardo, A., & Carugno, J. (2021). Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 260, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>

Wang, H., Shen, Q., Zhang, X., Yang, C., Cui, S., Sun, Y., Wang, L., Fan, X., & Xu, S. (2017). The Long Non-Coding RNA XIST Controls Non-Small Cell Lung Cancer Proliferation and Invasion by Modulating miR-186-5p. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(6), 2221-2229. <https://doi.org/10.1159/000475637>

Wang, L., Bi, R., Li, L., Zhou, K., & Yin, H. (2021). lncRNA ANRIL aggravates the chemoresistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine by targeting inhibition of miR-181a and targeting HMGB1-induced autophagy. *Aging (Albany NY)*, 13(15), 19272-19281. <https://doi.org/10.18632/aging.203251>

Wang, R., Yuan, Q., Wen, Y., Zhang, Y., Hu, Y., Wang, S., & Yuan, C. (2024). ANRIL: A Long Noncoding RNA in Age-related Diseases. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 24(21), 1930-1939. <https://doi.org/10.2174/0113895575295976240415045602>

Watters, M., Martínez-Aguilar, R., & Maybin, J. A. (2022). The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments. *Frontiers in Reproductive Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.794352>

Wei, W., Liu, Y., Lu, Y., Yang, B., & Tang, L. (2017). LncRNA XIST Promotes Pancreatic Cancer Proliferation Through miR-133a/EGFR. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(10), 3349-3358. <https://doi.org/10.1002/jcb.25988>

Wong, F. C., Kim, C. E., Garcia-Alonso, L., & Vento-Tormo, R. (2025). The human endometrium: Atlases, models, and prospects. *Current Opinion in Genetics & Development*, 92, 102341. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2025.102341>

Wong, M., Thanatsis, N., Nardelli, F., Amin, T., & Jurkovic, D. (2021). Risk of Pre-Malignancy or Malignancy in Postmenopausal Endometrial Polyps: A CHAID Decision Tree Analysis. *Diagnostics*, 11(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061094>

Xu, R., Zhu, X., Chen, F., Huang, C., Ai, K., Wu, H., Zhang, L., & Zhao, X. (2018). LncRNA XIST/miR-200c regulates the stemness properties and tumorigenicity of human bladder cancer stem cell-like cells. *Cancer Cell International*, 18(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0540-0>

Xu, Y., Liu, H., Xiong, W., Peng, Y., Li, X., Long, X., Jin, J., Liang, J., Weng, R., Liu, J., Zhang, L., & Liu, Y. (2023). A novel mechanism regulating pyroptosis-induced fibrosis in endometriosis via lnc-MALAT1/miR-141-3p/NLRP3 pathway†. *Biology of Reproduction*, 109(2), 156-171. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioad057>

Yan, X., Zhao, W., Wei, J., Yao, Y., Sun, G., Wang, L., Zhang, W., Chen, S., Zhou, W., Zhao, H., Li, X., Xiao, Y., & Li, Y. (2022). A serum lipidomics study for the identification of specific biomarkers for

endometrial polyps to distinguish them from endometrial cancer or hyperplasia. *International Journal of Cancer*, *150*(9), 1549-1559. <https://doi.org/10.1002/ijc.33943>

Yin, S., Dou, J., Yang, G., & Chen, F. (2019). Long non-coding RNA XIST expression as a prognostic factor in human cancers: A meta-analysis. *The International Journal of Biological Markers*, *34*(4), 327-333. <https://doi.org/10.1177/1724600819873010>

Zhang, M., Zhang, Y., Ding, Y., Huang, J., Yao, J., Xie, Z., Lv, Y., & Zuo, J. (2022). Regulating the Expression of HIF-1 α or lncRNA: Potential Directions for Cancer Therapy. *Cells*, *11*(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/cells11182811>

Zhang, Y., & Wang, S. (2022). The possible role of long non-coding RNAs in recurrent miscarriage. *Molecular Biology Reports*, *49*(10), 9687-9697. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07427-9>

Zhao, H., & Xu, Q. (2020). Long non-coding RNA DLX6-AS1 mediates proliferation, invasion and apoptosis of endometrial cancer cells by recruiting p300/E2F1 in DLX6 promoter region. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *24*(21), 12572-12584. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15810>

Zhao, J., Hu, Y., Zhao, Y., Chen, D., Fang, T., & Ding, M. (2021). Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: Implication for clinical treatments. *BMC Women's Health*, *21*(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01452-9>

Zhao, J., Li, L., Han, Z.-Y., Wang, Z.-X., & Qin, L.-X. (2019). Long noncoding RNAs, emerging and versatile regulators of tumor-induced angiogenesis. *American Journal of Cancer Research*, *9*(7), 1367-1381.

Zhou, B., Yu, G., Zhao, M., Li, Y., Li, J., Xiang, Y., Tong, L., Chu, X., Wang, C., & Song, Y. (2024). The lncRNA LINC00339-encoded peptide promotes trophoblast adhesion to endometrial cells via MAPK and PI3K-Akt signaling pathways. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *41*(2), 493-504. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02995-6>

Zhou, Y., Zhong, Y., Wang, Y., Zhang, X., Batista, D. L., Gejman, R., Ansell, P. J., Zhao, J., Weng, C., & Klibanski, A. (2007). Activation of p53 by MEG3 Non-coding RNA *. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(34), 24731-24742. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702029200>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Çağla Bahar Bülbül Hanedar
Eğitim	
Lise	İzmir Atatürk Lisesi (2006)
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (2022-2025)
Doktora	Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (2016-2021)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede (YDS: 76,25 Mart 2025)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	TSRM Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği

