



**MESANE KANSERİNDE NARDİLİSİN-1
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Fatma KOÇ
1158203154**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Savaş GÜZEL**

**Tez No: 2020 / 96
2020 – TEKİRDAĞ**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MESANE KANSERİNDE NARDİLİN-1
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma KOÇ
1158203154

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Savaş GÜZEL

Tez No: 2020 / 96

2020 - TEKİRDAĞ

TEŐEKKÖR

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş Gölzel'e, Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cenk Murat YAZICI'ya, Tıbbı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Ayřegöl İSAL ARSLAN'a ve tez çalışmam boyunca laboratuvar çalışmalarımda ki yardım ve desteği sağlayan Arř. Gör. Ahsen Yılmaz'a ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, yardım ve desteklerinden dolayı teőekkölterimi sunarım.



ÖZET

Koç Fatma, Mesane Kanseri Nardilisin-1 Düzeyinin Araştırılması Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2020.

Mesane kanseri (MK), mortalite ve morbidite ile ilişkili bir genitoüriner sistem hastalığıdır. MK taramasında sistoskopi sıklığını azaltmak için ideal bir tümör belirteci henüz bulunamamıştır. Son yıllarda nardilisin meme, mide ve özofagus gibi kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği ve hücre büyümesini desteklediği gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız mesane kanseri tanı ve takibinde serum nardilisin düzeylerinin rolünü araştırmaktır. Çalışma 49 mesane kanserli hasta ve 34 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.000$). Aynı zamanda serum nardilisin-1 düzeyleri risk değerlendirmesi ve patolojik evresi yüksek olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.032$ $p=0.044$ sırasıyla). Çoklu tümör varlığında ve tümör büyüklüğü >3 cm olan hastalarda da anlamlı olarak artış gösterdi ($p=0.040$ $p=0.013$ sırasıyla). ROC analizinde eğri altında kalan alan nardilisin-1 için $0,748$ ($p=0,000$) bulundu. MK'de sistematik inflamasyon belirteçleri (CRP, NLO ve SII) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,000$, $p=0.000$, $p=0.000$ sırasıyla). Aynı zamanda nardilisin-1 düzeyleri ile CRP ve CAO oranı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,315$ $p<0.05$ $r=0,291$ $p<0.05$). Sonuç olarak serum nardilisin-1 düzeyi mesane kanseri tanısında ve progresyonun izlenmesinde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, nardilisin-1 düzeyi, tümör belirteçi

ABSTRACT

Koç Fatma, Bladder Cancer Nardilysin-1 Level Investigation Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Master Thesis, Tekirdag, 2020.

Bladder cancer (BC), It is a genitourinary system disease associated with mortality and morbidity. An ideal tumor marker has not yet been found to reduce the frequency of cystoscopy on the BC screening. In recent years, it has been shown that nardilysin-1 is highly expressed in cancer cells such as breast, stomach and esophagus and tumor proliferation. Our aim in this study is to investigate the role of serum nardilysin-1 levels in the diagnosis and follow-up of BC. The study was composed of 49 patients with BC and 34 healthy controls. Serum nardilysin-1 level was significantly higher in patients with BC than in the control group ($p = 0.000$). At the same time, serum nardilysin-1 levels were significantly higher in patients with high risk assessment and pathological stage ($p = 0.032$, $p = 0.044$, respectively). Moreover, it was significantly increased in the presence of multiple tumors and in patients with tumor size > 3 cm ($p = 0.040$ $p = 0.013$ respectively). In ROC analysis, the area under the curve was found 0.748 for nardilysin-1 ($p = 0,000$). In the BC, systematic inflammation markers (CRP, NLR and SII) were found to be significantly higher in patients with BC ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, respectively). Also, a positive correlation was found between nardilysin-1 and CRP and CAR ratio ($r = 0.315$, $p < 0.05$, $r = 0,2291$, $p < 0.05$). As a result, serum nardilysin-1 level indicates that it may be a potential biomarker that can be used in the diagnosis and monitoring progression response to therapy of bladder cancer.

Key words: Bladder cancer, nardilysin-1 level, tumor marker

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Anatomi	3
2. 2. Histoloji	3
2.2.1. Epitelyum	3
2.2.2. Lamina Propia	3
2.2.3. Muscularis Propria	4
2.2.4. Seroza	4
2.3. Mesane Kanseri	4
2.3.1. Tanım	4
2.3.2. Epidemiyoloji	5
2.3.3. Mortalite	5
2.3.4. Etiyoloji	5
2.3.5. Risk Faktörleri	6
2.3.5.1. Tütün Kullanımı	6

2.3.5.2. Genetik Faktörler	6
2.3.5.3. Diyet Faktörleri	6
2.3.5.4. Cinsiyet	6
2.3.5.5. Arsenik	7
2.3.5.6. Mesleki Maruziyet	7
2.3.5.7. Yaş	7
2.3.5.8. Diğer Faktörler	8
2.3. 6. Histopatolojik İnceleme	8
2.3.6.1. Ürotelyal Hiperplazi	8
2.3.6.2. Ürotelyal Metaplazi	8
2.3.6.3. Displazi	9
2.3.6.4. Reaktif Atipi	9
2.3.6.5. İverted Papilloma	9
2.3.6.6. Karsinoma İn Situ	9
2.3.7. Patoloji	9
2.3.8. Derecelendirme	10
2.3.9. Evrelendirme	11
2.3.10. Moleküler Biyoloji ve Patogenez	14
2.3.11. Tanı	16
2.3.12. Görüntüleme Yöntemleri	16
2.3.13. Tanısal Biyobelirteçler	17
2.3.13.1. İdrar Sitolojisi	17
2.3.13.2. Nükleer Matriks Protein- 22	18
2.3.13.3. Mesane Tümör Antijeni	18

2.3.13.4. İmmunosit.....	18
2.3.13.5. Ürovysion.....	19
2.3.13.6. Cxbladder Monitörü.....	19
2.3.13.7. Mesane Kanseri Testi.....	19
3. NARDİLİSİN-1.....	21
3.1. Yapısı.....	21
3.2. Lokalizasyonu	23
3.3. Reseptörleri	24
3.4. Biyolojik Fonksiyonları	25
3.5. Nardilisin Kanserdeki Rollerini	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	29
4.2. Uygulanan Yöntemler.....	30
4.2.1. Ölçüm Metodlarının İncelenmesi	30
4.2.1.1. Nardilisin-1 ölçümü	30
5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	31
6. BULGULAR	32
7. TARTIŞMA.....	42
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	50
9. KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	68
EK 1-ÖZGEÇMİŞ.....	68
EK 2- ETİK KURUL ONAYI.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AÜD	Avrupa Üroloji Derneği
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Mesane Tümörü Antijeni
CDK2NA	SiklinBağımlı Kinaz İnhibitörü 2A
CIS	Karsinoma İn Situ
DMPPÜN	Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazması
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGFR3	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3
GSTM1	Glutasyon S- Transferaz Mu1
HB - EGF	Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
KİMK	Kas İnvaziv Mesane Kanseri
KİOMK	Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
MBOCA	4,4'-metilenbis (2-kloroanilin)
MK	Mesane Kanseri
MKT	Mesane Kanseri Testi
MRI/MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT2	N - asetiltransferaz -2
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa-Beta
NGS	Yeni Nesil Dizileme
NMP22	Nükleer Matriks Proteini
NRD1	Nardilisin-1
PIK3CA	3-Kinaz Katalitik Alt Birim İzofomu

ROC	Receiver Operating Characteristic
RRM	RNA Tanıma Modifi
RT	Radyoterapi
SHK	Skvamöz Hücreli Karsinom
TERT	Tolemeraz Ters Transkriptaz
TUR	Transüretal Rezeksiyon
TURB	Mesanenin Transüretal Rezeksiyonu
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TNM	Tümör Düğümü Metastazları
UICC	Uluslararası Kanser ve Kontrol Birliği
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ürotelyal Karsinoma

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Mesane Tümörünün Bölümlerine Göre İnvazyonu Gösteren Diyagramı..	12
Şekil 2.2: Kasa İnvaziv Mesane Kanseri Oluşum Yolları	15
Şekil 3.1: Nardilisin Genomik Dizilimi	21
Şekil 3.2: Nardilisin Nükleer Manyetik Rezonans Yapısı	22
Şekil 3.3: Nardilisin Sitoplazmik Eksozomları Ve Bunların Kofaktörler Arasındaki Etkileşim Ağı.....	24
Şekil 3.4: Nardilisin ve Çeşitli Genlerin Aktivasyonu.....	27
Grafik 4.1: Nardilisin-1 Kalibrasyon Eğrisi	30
Şekil 6.1: Mesane Kanseri Hastaları Grubu İle Kontrol Grubu Arasında Serum Nardilisin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	36
Şekil 6.2: Mesane Kanseri Hastalarında Tümör Evrelerine Göre Serum Nardilisin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	36
Şekil 6.3: Mesane Kanseri Hastalarında Histopatolojik Risk Kategorilerine Göre Serum Nardilisin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	37
Şekil 6.4: Mesane Kanseri Hastalarında Tümör Sayısına Göre Serum Nardilisin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi.	37
Şekil 6.5: Mesane Kanseri Hastalarında Serum Nardilisin-1 İle CRP Arasındaki Korelasyon İlişkisi.....	40
Şekil 6.6: Mesane Kanseri Hastalarında Serum Nardilisin-1 İle CAO Arasındaki Korelasyon İlişkisi	40
Şekil 6.7: Mesane Kanseri Hastalarında Uygulanan ROC Analizi Bulgularının Değerlendirilmesi	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: DSÖ 2004 Mesane Tumorü Histolojik Derecelendirmesi	11
Tablo 2.2: Mesane Tumorü 2017 TNM Evreleme Sistemi.....	13
Tablo 2.3: AÜD Ürotelyal Tumorlerin Risk Kategorilerine Göre Sınıflandırılması..	14
Tablo 2.4: FDA Onaylı Biyobelirteçler.....	20
Tablo 4.1: Kullanılan Araç ve Gereçler.....	29
Tablo 6.1: Mesane Kanserli Hastalar İle Kontrol Arasında İncelenen Parametrelerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 6.2: Mesane Kanserli Hastalarının Tümör Boyutlarına Göre İncelenen Parametrelerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 6.3: Hasta Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Perason's Testi İle Korelasyon Katsayıları (r).....	38
Tablo 6.4: Kontrol Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, genitoüriner sistemin morbidite ve mortalitesi yüksek ve sık görülen malign hastalıdır (Babjuk ve diğ. 2019). GLOBOCAN verilerine göre insidans ve prevalansında sürekli bir artış ile dünyada popülasyonunda saptanan tüm kanser türleri arasında onuncu sıradadır (Bray F ve diğ. 2018).

Mesane kanseri vakaları sıklıkla hematüri yakınması ile üroloji kliniğine başvurur (Avellino GJ ve diğ. 2016). Tanısında sistoskopi ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Girişimsel bir işlem olan sistoskopi tanıda hala altın standarttır. Ancak yüzeysel tümörlerin tespitinde etkinliği düşüktür (Figueroa JD ve diğ. 2015). Sistoskopinin gerekliliğini azaltmak için tanımlamada yaygın kullanılan FDA onaylı (NMP22 test kiti, Bladder Chek testi, BTA-TRAK, BTA stat ve Ürovysion) birçok biyobelirteç mevcuttur. Bunlardan sadece immunosit testi sadece kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) takibinde onaylanmıştır (Rui Batista ve diğ. 2020). Kullanılan testlerin girişimsel olmaması avantaj olarak değerlendirilirken, yüzeysel tümörlerde düşük tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü kullanımı sınırlandırmaktadır (Giorgio S ve diğ. 2018). Şu zamana kadar bu biyobelirteçlerin etkinliğinin tek başına yeterli olmaması nedeniyle yeni biyobelirteç arayışları devam etmektedir. Bu sebepten nardilisin-1 gibi yeni bir biyobelirteç adaylarının araştırılması devam etmektedir.

Nardilisin (N-arginin dibazik konvertaz; Nrdc), M16 ailesinin bir metalloendopeptidazıdır (Hospital, V. diğ. 2000). Ayırt edici bir özelliği de diğer EGF ailesi ligandlarına kıyasla heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) için bir hücre yüzeyi reseptörü olarak tanımlanmasıdır (Nishi E ve diğ. 2001, Hospital V, Prat A ve diğ. 2005).

Litaretürde nardilisin-1'in bazı malignitelerde artış gösterdiği bilinmektedir (Keitaro Kanda ve diğ. 2018, Nahiro Uraka ve diğ. 2013, Tomoaki Yoh ve diğ. 2019, Kozo Ikuta ve diğ. 2018, Yuto Kimura ve diğ. 2017, Yosuke Kasai ve diğ. 2017). Nardilisin çözünür sitozolik bir proteindir ve kolayca hücre yüzeyine ve kana difüze olur. Hücre sinyalizasyon yolları ile tümör hücrelerinin büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Nabil G Seidah ve

diğ. 2002). Nardilisinin hücre yüzeyindeki fonksiyonu yoluyla inflamasyonu ve karsinogenezi arttırdığı gösterilmiştir (Kozo Ikuta ve diğ. 2018). Aynı zamanda tümör nekroz faktör- α (TNF- α) aktivasyonuna yol açarak mide tümörü hücrelerinde inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (Kanda K ve diğ. 2012). Son yıllarda pek çok kanserde sistemik inflamasyon belirteçlerinin arttığı bilinmektedir (Guner A ve diğ. 2019). Ancak MK'li hastalarda nardilisin düzeyleri ile inflamatuvar belirteçlerinin ilişkisi ile ilgili bir bilgi bulunamamıştır.

Literatür araştırmamızda MK'de nardilisin-1 düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada amacımız MK'in de serum nardilisin-1 düzeylerinin MK'nin tanı ve progresyonundaki ilişkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Anatomi

Mesane, kas yapılı retroperitoneal yerleşimli içi boş kas yapılı bir organdır (Sellers D ve diğ. 2018, Anderson J.K ve diğ. 2012). Pubik simfizinin hemen arkasında ve yetişkinler de leğen kemiğinin minöründe kasık kemiğinin hafifçe üst ve arka tarafında yerleşmiştir. Anatomik olarak apeks, fundus, sağ inferolateral ve sol inferolateral olmak üzere dört yüzeyi vardır. Mesane boş iken yenidoğanlarda batın ön duvarının alt kesitlerinde ekstraperitoneal bölgede yer alırken çocuklarda ise minör pelvis kesimine inerek buraya tam yerleşmesi pubertede gerçekleşir (Tanagho EA.2007).

2.2. Histoloji

Mesane histolojik olarak epitelyum, lamina propia, muskolaris propia ve seroza/adventiya olmak üzere dört tabakadan oluşur (Drumm BT ve diğ. 2014).

2.2.1. Epitelyum

Mesanenin iç astarını döşeyen 5-7 katlı epitel hücrelerden meydana gelir. Boş mesanenin derinindeki kübik hücreler ve epitelin yüzeyindeki oval hücreler distansiyon halinde yassı hale gelir. Epitelyum, muskolaris propiaya gevşek bağ yapıya sahip lamina propia ile tutunur. Şemsiye şekilli hücre katmanı (apikal tabaka), 2-3 poligonal hücre katmanı (ara tabaka) ve 2-3 küçük küboidal hücre katmanı (bazal tabaka) olmak üzere üç katmandan oluşur (Fry CH ve diğ. 2011).

2.2.2.Lamina Propia

Bu tabaka masanenin düz kas hücrelerine sinir sinyali transduserleri olarak hareket eden, elastik lifler, kılcal damar ağları, lenfatikler, bağışıklık hücreleri, duyuşal sinir uçları, fibroblastlar, miyofibroblastlar, adipositlerden oluşun submukozal bir tabakadır (Drumm BT ve diğ. 2014).

2.2.3. Muscularis Propria

Mesanein detrüsör kası olarak bilinir. İç boyuna, orta dairesel ve dış boyuna olmak üzere üç tabakadan oluşur. Bu tabaka trigona oranla mesane gövdesi daha düz bir kas içeriğine sahiptir. Ayrıca lamina propria ve epitelyumun iyi gelişmiş bir myofibroblast ağıyla karakterizedir (Sanchez Freire V ve diğ. 2011).

2.2.4. Seroza

Üst ve yan yüzleri fibroelastik bir tabakadan oluşmuştur. İdrar kesesinin kubbesini periton ile sarılı iken peritonsuz kısımları ise fibröz stroma ile örtülür. Damar ağları, sinirler ve çok sayıda yağ hücresinden oluşmuştur. Erkeklerde mesanein üst yüzünün bütünü ve arka yüzün üst kısmını, kadınlarda ise mesane üst yüzü periton ile sarıldır (Arıncı K ve diğ. 1997).

2.3. Mesane Kanseri

2.3.1. Tanım

Mesane kanseri, mesane dokusunda malign (kansere) hücrelerinin oluşturduğu bir ürolojik sistem hastalığıdır. Esas olarak mesanein ürotelyum tabakasında başlar ve invazyon derinliğine göre değerlendirilir.

Kasa invaziv olmayan bilinen ilk formudur. Mesanein astarından kaynaklı neoplastik hücrelerden oluşmuş anormal doku kütesine denir. Yüzeysel MK olarak ifade edilmesinin nedeni ise mesanein tabakalarının derinine ulaşmamış olmasındandır.

Kasa invaziv olan ise adından anlaşılacağı gibi anormal hücrelerin kas duvarını istila eden ve onunla koordinasyon göstermeyen, sürekli değişime uğrayan, büyümeye devam eden, komşu organlara ve lenf nodlarına metastaz gösteren kanserlerdir (PDQ Yetişkin Tedavisi Yayın Kurulu. Çevrimiçi yayın tarihi: 8 Mayıs 2020).

2.3.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında en yaygın onuncu kanserdir ve erkeklerde daha yaygındır. GLOBACAN 2018 dünya çapındaki verileri, yılda yaklaşık 450000 vaka ile 150.000 ölüm olduğunu ortaya koymuştur (Ferlay J ve diğ. 2018).

Mesane kanseri, genel olarak erkekte kadına göre dört kat daha fazla görülür. Cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır. Geçmişte bazı hormonal özelliklerin kadınları MK'den korumakta olduğu kabul edilmiş olmakla birlikte yapılan son araştırmalara göre kadınların da kanser yapıcı maddelerin etkisinde aşağı yukarı erkeklere nazaran hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir (Marks P ve diğ. 2016).

Mesane kanserinin yaygın semptomlarından biri tanıdaki gecikmeye neden olan hematüri ve kadınlardaki idrar yolu enfeksiyonudur. Kadınlarda menarş yaşı daha büyük olan, nullipar kadınlara göre MK riski daha fazladır (Dobruch J ve diğ. 2016).

2.3.3. Mortalite

Dünya genelinde GLOBACAN 2018 verilerine göre MK'den ölen hastaların sayısı 150.000 olduğu bildirilmiştir (Ferlay J ve diğ. 2018). Erkeklerde ölüm oranları dört kat fazla tespit edilmiştir. Özellikle erkekler arasında refah düzeyi artışının yüksek olduğu ülkelerde ölüm oranı yılda 100.000 de 4,3 iken, refah düzeyi düşük olan ülkelerde 2,0'dır. Kadınlarda ise bu ölüm oranı 100.000 de 0.33 ile 1,1 arasında değişmektedir (Ferlay J ve diğ. 2018).

2.3.4. Etiyoloji

Birçok malignitede olduğu gibi tütün kullanımı MK için güçlü atfedilebilir kaynakları arasında gösterilmektedir (Sanli O ve diğ. 2017). Bunun yanında mesleki karsinojenler, genetik ve çevresel faktörlerin kanser oluşumundaki etkisinin anlaşılması yönünden tarihsel bir role sahiptir (Marcus G Cumberbatch ve diğ. 2015). Nedensel faktörler arasında diyet, tıbbi durumlar, tedaviler ve genetiğin rolü vardır. Alkol tüketiminin, düşük meyve-sebze alımının ve az su tüketiminin MK'ne neden olabileceğinden şüphelenilmektedir (Di Maso M ve diğ. 2016).

2.3.5. Risk Faktörleri

2.3.5.1. Tütün Kullanımı

Sigara içmek MK için birincil risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık yarısını oluşturur. MK riskinin, dumanda bulunan ve belirli etiyolojik ajanlar için öncül adaylar olan 2-naftilamin ve 4-aminobifenil gibi çok sayıda kimyasalla ilişkili olduğunu varsaymışlardır (Silvia L ve diğ. 2012,Hadkhale K ve diğ. 2017). Sigara kullananlarda karsinojenik triptofan metabolitlerinin ve nitrosaminlerin idrarda atılımı arttığından mesaneyi doğrudan etkiler (Cumberbatch MGK ve diğ. 2015).

2.3.5.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerden FGFR3(FibroblastBüyüme Faktörü Reseptörü 3)ve KRAS genleri çoğunlukla MK'ni etkileyen kusurlar olup, en sık olarak NAT2 (N-asetiltransferaz 2) ve GSTM1 (Glutasyon S-transferaz mu1) gen polimorfizmlerinin kanserojenlere daha uzun süre maruz kalındığında ortaya çıktığı bilinmektedir. Ayrıca bu faktörler MK olma olasılığını arttırabilmektedir(Figueroa JD ve diğ. 2015).

2.3.5.3. Diyet Faktörleri

Diyet faktörleri arasında meyve ve sebzeler potansiyel olarak antikanserojenik özelliklere sahip bol miktarda besin ve fitokimyasal kaynağı sağladığından MK riskine karşı koruyucu etki sağladığına dair kanıtlar vardır. Ayrıca D vitamini eksikliği olan kişilerde MK'e yakalanma olasılığının arttığı görülmüştür (Hui Zhang ve diğ. 2015).

2.3.5.4. Cinsiyet

Her iki cinsiyette MK'i riski yüksektir. Erkeklerde; olası hayatta kalma süresi, sağlık hizmetlerine erişim, mesleki maruziyetler ve sigara alışkanlıkları ile ilişkilidir. Kadınlarda ise gecikmiş tanı ile ilgilidir. Potansiyel moleküler mekanizmalar, kimsayal ajanlara maruziyet ve tütün kullanımı her iki cinsiyetteki insidans farkının önemli belirleyicilerinden biri olduğu düşünülmektedir (Dobruch J ve diğ. 2016). Örneğin kadın olguların hematüri ayırıcı tanısında kanser dışı

hastalıklarda da görülebilen olmasının yanında androjen ile östrojen seviyelerindeki farklılık bu insidansı etkilediği düşünülmektedir (Mcgrath M ve diğ. 2006).

2.3.5.5. Arsenik

Havada, toprakta ve suda bulunan doğal olarak oluşan bir metalloid olan arsenik, hem organik hem de inorganik formları mevcuttur. İçme suyunun dezenfekte edilmesinde kullanılan klorürün ve yine içme suyuna karışan inorganik arseniğin olması MK riskini arttırdığı düşünülmektedir. Arsenik karsinogenez sürecinin DNA onarımındaki genetik değişiklikler ile modüle edilebileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Andrew AS ve diğ. 2009).

ABD gibi sanayileşmiş bölgelerde MK riski son zamanlarda artış göstermiştir. Bazı ilçelerinde tarihi içme suyu arsenik konsantrasyonları ile MK insidansı arasındaki ilişkinin ekolojik bir incelenmesini değerlendiren bir çalışmada, içme sularına karışan yüksek düzeydeki inorganik arseniğe maruz kalan popülasyonlarda MK riskinde önemli düzeyde artış gözlenmiştir (Mendez WM ve diğ. 2017).

2.3.5.6. Mesleki Maruziyet

Mesane kanseri gelişimi için en önemli risk faktörlerinden aromatik aminler mesleki maruziyettir. Kauçuk endüstrisinde çalışan işçiler kanserojen aromatik amine maruz kalmasında MK riski vardır. Boya üretiminde ve kauçuk endüstrisinde ve yanma ürünlerinde uzun bir karsinojen listesine maruz kalan itfaiyecilerin, kuaför ve berber gibi saç boyalarına mesleki olarak maruz kalan bireyler MK riskini arttırırlar (Silvia Letasiova ve diğ. 2012).

2.3.5.7. Yaş

Son yıllarda yaşın MK'nin doğal davranışı üzerindeki potansiyel etkisi araştırmacılar üzerinde merak konusu olmuştur (Marcus George Kwesi Cumberbatch ve diğ. 2018). MK 60 yaş üstünde daha yaygın görülsede son zamanlarda 40 yaşına kadar düştüğü görülmüştür. Bu nedenle klinisyenler ve

patologlar açısından yaş tanılamada ve tedaviye yanıtta belirleyici bir faktördür (Kemeny MM ve diğ. 2004, Nielsen ME ve diğ. 2007).

2.3.5.8. Diğer Faktörler

İçme suyunun diğer kirletici maddeleri, dezenfeksiyon yan ürünleri (klorlama), trihalometan ve içme suyunda arseniğin bulunması MK'ne yol açan diğer nedenlerdir. Yapılan çalışmalar siklofosamid ve pioglitazon tedavisinin MK riskini arttırdığını göstermiştir. Ayrıca schistosomiasis haematobiumun neden olduğu kronik irritasyon zemininde ve epitelde oluşturduğu DNA hasarı nedeniyle Skuamöz Hücreli Kanser (SHK) gelişebilmektedir (Silverman D ve diğ. 2018).

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve uzun süre kateter kullanımı ile ortaya çıkan kronik inflamasyon ve irritasyona bağlı gelişen mesane epitel değişikliği MK'ne yol açan düşük olasılıklar arasında sayılmaktadır (Robertson AG ve diğ. 2017). Tiazolidindion ile oral antidiyabetik ilaç kullanımının anlamlı derecede MK riskini arttırdığı bildirilmiştir (Li Z ve diğ. 2017). İnsülin ile ilgili yapılan çalışmalarda ise MK riski ile ilgili henüz bir bir ilişki saptanmamıştır (James D, Lewis ve diğ. 2015).

2.3. 6. Histopatolojik İnceleme

2.3.6.1. Ürotelyal Hiperplazi

Birçok epitel hücrelerin bir araya gelerek katlanmış 3-4 hücre dizilerinin ürotelyum tabakasında nüfus etmesi olarak tanımlanır. Papiller veya nodüler yapıda seyredebilir. Histolojik olarak görünümleri, önemli hücresel atipi içermeyen dalgalı, epitel irileşme şeklindedir (Cohen SM. 2002).

2.3.6.2. Ürotelyal Metaplazi

Farklılaşmış hücre tipinden başka (genellikle geri dönüşümlü) bir değişiklik olarak ifade edildiğinden patologlar tarafından neoplastik bir süreç kabul görmez. Ayrıca bu metaplastik hücrelerdeki atipi, adenokarsinom veya premaling tümör olmayan SHK gibi mesanenin doku hasarına bağlı olarak daha az yaygın maligniteleri için tanım gereği endişe yaratabilir (Kvist E ve diğ. 1992).

2.3.6.3. Displazi

Premalign ürotelyal lezyon olarak kabul edilmektedir. Epitelyal değişiklikler ve tek biçimliliğin kaybı ile CIS kadar yaygın olmayan sitolojik atipi olarak bilinmektedir (Cheng L ve diğ. 1999). Bu nedenle tanısı olan hastalarda aktif klinik takip zorunlu kılınmıştır. Yapısal düzenlemenin kaybolması demektir. Ayrıca primer ve sekonder displazi olarak kategorize edilebilir. Displastik hücreler büyük, çentikli kübik, mesanenin epitelyum tabakasında tespit edilemeyen anatomik olarak bazalde bulunan çekirdeklere sahiptir. Ayrıca displastik epitelyumda her zaman maling gözlenmez (Sesterhenn I ve diğ. 2002).

2.3.6.4. Reaktif Atipi

İnflamatuvar atipi olarakda bilinir. Kronik enfeksiyon süreçlere karşı ortaya çıkan ve hücre çekirdeğinde irileşme ve mitoz gibi başkalaşımalar gösteren tümörlerdir (David P ve diğ. 2014).

2.3.6.5. İverted Papilloma

Ürotelyum tabakası ile kaplı invaziv olamayan, nadir görülen mesane lezyonları olarak tanımlanır. Daha çok endofitik bakteri kaynaklı büyümeye sahip, kronik mesane enfeksiyon durumlarında ya da mesane çıkış yolunun tıkanıklığına bağlı oluşan proliferatif bir lezyondur. Ayrıca ürotelyal karsinom (ÜK) ile beraber görülebilir. İverted papillomalar skuamöz metaplazi alanları içerebilir maling dönüşümleri nadir gösterilmiştir (Mary K Sweeney diğ. 2017).

2.3.6.6. Karsinoma İn Situ

. Karsinoma in situ prekanseröz lezyonlar arasında en iyi tanımlanmış, genellikle agresif karsinomlardır. Bu tümörlerin tamamına yakını ürotelyal mukozaya lokaize olmuştur. Ta evreli yüksek dereceli karsinomlu olguların dörtte birine eşlik edebilir. Ayrıca büyük bir kısmı yüksek tümör rekürrens hızı gösterip kasa invaze olur (David P ve diğ. 2014).

2.3.7. Patoloji

Mesane tümörleri epitelyumda baş gösterir daha sonra tabaklarına göre dıştan içe doğru kasa istila eğilimi göstererek komşu organlara da metastaz

yaparlar. Mesane tümörlerinin çoğunu ÜK (%90-95) oluşturmaktadır. Geriye kalan (%2-5) SHK, (%0,5-2) adenokarsinom ve (<%1)'lik kısmını ise küçük hücreli karsinom oluşturmaktadır (Humphrey PA ve diğ. 2016).

Mesane tümör sınıflaması tarihsel bir süreç geçirmiştir. Buna göre ürotelyal tümörlerin 2004 yılındaki sınıflama sistemi birkaç değişiklik dışında 2016 yılı ile aynı kabul görülmektedir. DSÖ 2016 yılında ürotelyal tümörleri invaziv ve non inaziv halinde iki başlık altında sınıflandırmıştır. ÜK nükleer anaplazi ve anormallik derecesine göre düşük veya yüksek dereceli olarak adlandırmıştır. PT1 (Lamina propria invazyonu) kanserlerinin çoğu papiller, düşük veya yüksek dereceli iken, pT2-T4 karsinomu papiller yüksek dereceli değildir. Morfolojiler arasında skuamöz, glandüler, küçük hücre ve hatta trofoblastik çizgiler bulunur (Holger Moch ve diğ. 2016).

2.3.8. Derecelendirme

“Yüzeysel” mesane tümörlerin klinik açıdan tanılamak için bu sistem tarihsel bir süreç geçirmiştir. Son geliştirilen sistemde önceki sisteme göre ürotelyal tümörler (Derece 1, Derece 2 ve derece 3) şeklinde adlandırılmıştır. Ürotelyal tümörlerin şiddetli progresyona ve nükse sahip olması yeni bir derecelendirme sistemine ihtiyaç duyulmuş ve yeniden kategorize edilmiştir (Sauter G ve diğ. 2004). Mesane tümörünün histolojik derecelendirmesi Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Ürotelyal papilloma (ÜP) : Ürotelyum ile örtülü, fibrovasküler çekirdekli ve maling yeteneği olmayan lezyonlardır. Ayrıca tekrarlanma oranı diğer lezyonlara göre düşük ve üreter duvarlarına yakın yerlerde lokalizasyon gösterir. Bu tümörler daha çok gençlerde görülür (Maryk Sweeney ve diğ. 2017).

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN): Normal ürotelyum kalınlığını aşan ve artmış selülarite gösteren bir non-invaziv papiller ürotelyal tümör olarak tanımlanır. Bazal lokalizedir.

Düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazm (DDPÜN): Ürotelyumun düzenli görünümüleri ve histolojik dallanmaları az olan sitolojik açıdan kolayca

tanımlanan non-invaziv tümörlerdir. Ayrıca bu tümörler fokal ve yüksek dereceli alanlar bulundurabilir.

Yüksek dereceli papiller ürotelyal neoplazm (YDPÜN): Ürotelyumda papiller yapıları döşeyen daha düzensiz alanlara sahiptir. Diğerlerin aksine belirgin nükleer pleomorfizm alanlar göze çarpar (David P ve diğ. 2014).

Tablo 2.1. DSÖ 2004 Mesane Tümörü Histolojik Derecelendirmesi (MacLennan G.T ve diğ. 2007).

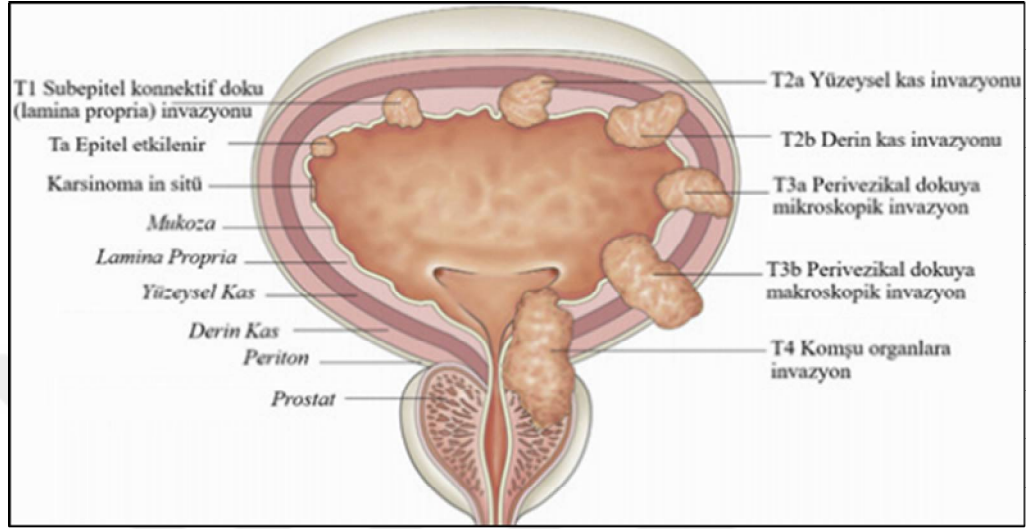
DSÖ 2004 Derecelendirme Sistemi
• Ürotelyal papilloma
• Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
• Düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazm
• Yüksek dereceli papiller ürotelyal neoplazm

2.3.9. Evrelendirme

Mesane tümörleri esas olarak patolojik olarak evreleme ile tanımlanmaktadır. Bu evreleme sistemi tümörün derinliğini, lenf düğümlerine yayılımını ve komşu organlara metastaz durumunu değerlendirmeyi amaçlayan sınıflamaya dayanır. Tümör gelişiminin sitopatolojisinin farklılığı sebebi ile gerçekleşen bölgesel yayılım hastalığın progresyonunu etkiler. Bu nedenle hastalığın tedavi ve takipini belirlemede evreleme klinikisyenler için prognostik bir belirleyicidir (Brierley JD ve diğ. 2017).

Son olarak tümör evrelemesinin tarihsel süreci, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilen 2009 evreleme sistemi TNM 2017 (Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz) evreleme sistemi olarak son güncel haliyle kullanıma sunulmuştur (Tablo 2.2) (Brierley JD ve diğ. 2017). Mesane tümörünün bölümlerine göre invazyonu gösteren diyagramı Şekil 2.1'de sunulmuştur (Down CJ ve diğ. 2016).

Ayrıca hastalığın tedavisinin şekillenmesine rehber sayılacak kanıt düzeyi yüksek ürotelyal tümörlerin risk kategorilerine göre sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo 2.3) (Babjuk M ve diğ. 2019).



Şekil 2.1. Mesane Tümörünün Bölümlerine Göre İnvazyonu Gösteren Diyagramı (Down CJ ve diğ. 2016).

Tablo 2.2. Mesane Tümörü 2017 TNM Evreleme Sistemi (Brierley JD ve diğ. 2017).

Primer Tümöre Göre (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yoktur
Ta	Girişimsel olmayan papiller karsinoma
Cis	Karsinoma in Situ
T1	Lamina propria invazyonu
T2	Muscularis propria mesane duvarı invazyonu
	T2a: Kas yüzeyine invazyon
	T2b: Kas içine invazyon
T3	Perivezikal dokuya invazyon
	T3a: Mikroskopik invazyon
	T3b: Makroskopik invazyon
T4	Prostat, uterus, vajina, pelvik ve abdominal duvara invazyon
	T4a: Prostat, uterus ya da vajinaya invazyon
	T4b: Pelvis ya da abdominal duvara invazyon
Bölgesel Lenf Nodlarına Göre (N)	
NX	Lenf nodu değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Çoklu bölgesel lenf nodu metastazı
N3	Yaygın illiak lenf nodu metastazı
Uzak Metastaza göre (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.3. Ürotelyal Tümörlerin Risk Kategorilerine Göre Sınıflandırılması (Babjuk M ve diğ. 2019).

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
3cm<pTaG1	3cm>pTaG1	pTaG3
3cm<pTaG2	Çok odaklı pTaG1	pT162
Düşük potansiyelli papiller	3cm>pTaG2 (LG)	pT163
Ürotelyal neoplazm	Multifokal pTaG2 (LG)	pTis (cis)
	pTaG2 (yüksek dereceli)	Mikropapiller
	Herhangi bir pTaG2	İç içe varyantlar
	Nüks eden KİOMK (12 ay içinde)	

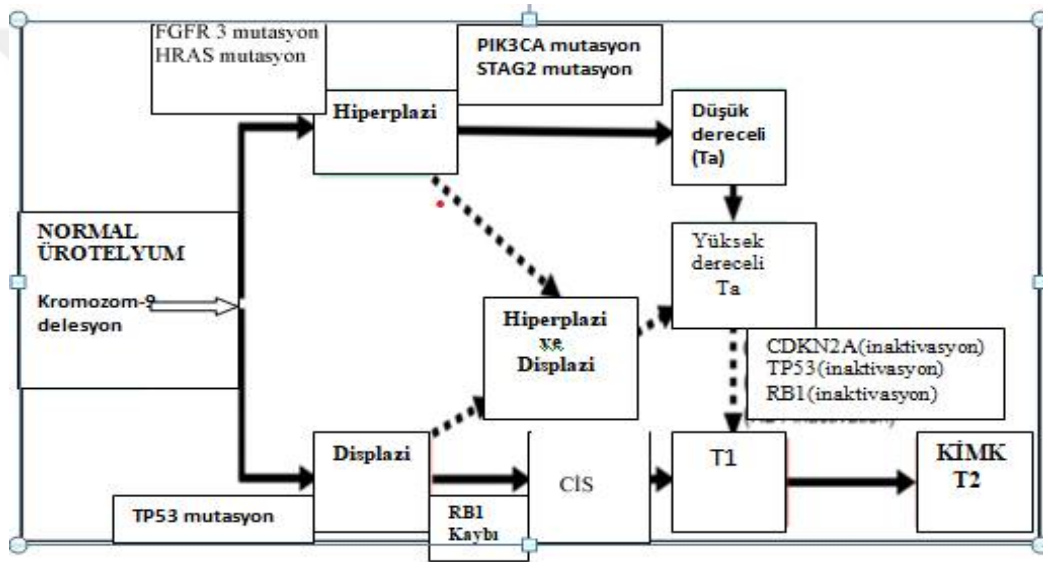
KİOMK: Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

2.3.10. Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Mesane kanserinin yaklaşık % 70-80'i KİOMK oluşturur ve bu kanserler rekkürens eğilimi gösterir. KİMK'ler ise geriye kalan % 20-30'nu kapsar. Ayrıca KİMK'ler uzak yayılım neticesinde mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (Lee ST ve diğ. 2012, Edge SB ve diğ. 2010). MK'de saptanan genetik değişiklikler TP53, FGFR3, PIK3CA, CDKN2A ve RB1 genlerindeki mutasyonları içerir. Düşük dereceli papiller tümörler genellikle basit hiperplazi veya minimal displaziden kaynaklanır. Bu lezyonlar 9. kromozomun heterozigotluk kaybı ve FGFR3 karsinogenezisi sürecinde ortaya çıkan somatik telomeraz ters transkriptaz (TERT) mutasyonu, fosfatidilinositol aktivasyon mutasyonları, fosfatidilinositol 3-kinaz katalitik alt birim alfa izoformu (PIK3CA) ve STAG2'nin inaktive edici mutasyonları ile ilişkili olup, hücre büyümesini tetikleyebilmektedir. Düşük dereceli papiller ürotelyal tümörler Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (CDKN2A) eksikliğinden dolayı kasa invaziv mesane kanserine (KİMK) ilerleyebilir. KİMK, düz displazi veya in situ karsinomdan (CIS) kaynaklanır ve

bu lezyonlar TP53 mutasyonları ve 9. kromozomun LOH'unu gösterir (Humphrey PA ve diğ. 2016).

Mesane normal ürotelyum tabakasında diploid karyotip ve 9. kromozom eksikliğinin hem KİOMK'in hem de KİMİK'in transversal patogenezinde erken bir olay olduğu düşünülmektedir. Genellikle birkaç kromozom düzenlemesi ile KİMİK'ler anöploid hale gelir. KİOMK'de 9p/9q kromozom kollarının kaybı TERTp mutasyonları, FGFR3 mutasyonları, WNT, PTEN ve DBC1 genlerinde meydana gelen değişiklikler sık görülmektedir (Margaret AK ve diğ. 2015).



Şekil 2.2. Kasa İnvaziv Mesane Kanseri Potansiyel Oluşum Yolları (Margaret A K ve diğ. 2015).

Mesane kanseri, FGFR3 / RAS yolunu veya TP53 / RB1 yolunu içeren sinyal yollarıyla gelişir. Mesane normal ürotelyum tabakasında 9.kromozom eksikliği tümörgenezin erken evresinde meydana gelir. FGFR3 / HRAS mutasyonu daha çok hiperplazi gelişimi esnasında ortaya çıkar. Tekrarlayan PIK3CA / STAG2 mutasyonuna sahip düşük dereceli Ta (Mukazada sınırlı mesane tümörü) karsinomu durumunda, hiperplazi, CDKN2A inaktivasyonu veya TP53 / RB1 inaktivasyonundan sonra T1 (submukozaya invaziv mesane tümörü) karsinomu şekline gelebilecek yüksek dereceli Ta karsinomuna dönüşür. TP53 mutasyon sıklıkla displazi gelişimi sırasında ortaya çıkar. CIS halinde gelişebilir.

Daha sonra displazi RB1, T1 karsinomu takiben, birtakım mutasyonlardan sonra KİMK (T2) haline dönüşür (Şekil 2.2.) (Margaret A Knowles ve diğ. 2015).

2.3.11. Tanı

Mesane kanserli olgularda en sık görülen bulgulardan biri idrarda kan görülmesi ağrısız, intermitant ve makroskopik olmasıdır (Olsson H ve diğ. 2013).

2.3.12. Görüntüleme Yöntemleri

Mesane kanseri tanısında vazgeçilmez tanı aracı olan sistoskopik görüntülemenin yanı sıra radyolojik görüntüleme de tümörün evrelemesi ve takibinde rol alır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), yüksek çözünürlük sayesinde ince kesit alabilme olanağı sağlar. Mesane tümörünün evrelendirilmesinde oldukça büyük bir rolü vardır (Raman SP ve diğ. 2012). Ultrason (USG), mesane lümeninde bulunan lezyonların görüntüleme imkanı sağlayan bir yöntemdir. Ayrıca abdominal, transrektal veya transüretal olarakta yapılabilir (Hafeez S ve diğ. 2013). Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Pyelografi, kontrast maddenin damardan verilerek epitelyum kaynaklı lezyonların saptanmasını sağlar (Nolte-Ernsting ve diğ. 2006). Manyetik Rezonans Görüntüleme, perivezikal dokuyu ve pelvik lenf nodlarını değerlendirmede duyarlıdır. Genel çözünürlük düzeyi düşüktür (Barentsz JO. 1996). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), flor ile işaretlenmiş radyo işaretleyiciler kanserli dokuların ayırımında (Flurodeoxyglucose, 18-FDG) bilenen en iyi radyo işaretleyicidir. Tümörlerin ilk evrelemelerinde, tedaviye yanıtın seyrinde ve tümörün tekrarı gibi durumlarda kullanılmaktadır (Antoch G ve diğ. 2004).

İdrar biyopsisi, mesane kanseri tedavisi için kullanılan herhangi bir tedavi (TURBT) intravezikal BCG / kemoterapi, sistemik kemoterapi veya immünoterapi ve radyasyon sonucu hastalığın prognozunun takibinde önemlidir. En büyük avantajı küratif / lokalize olmasıdır. İdrar biyopsisi özellikle hematüri şikayeti ile başvuran hastalarda gereksiz sistektomiden kaçınmak için ve sistoskopiye karar vermede destekleyici rol oynar oynar (Rossi G ve diğ. 2019, Campos CDM ve diğ. 2018).

Sistoskopi bir biyopsi türüdür. Girişimsel bir işlem olup kliniklerde vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Pahalı ve girişimsel olmasının yanı sıra, yüzeysel tümörlerin tespitinde etkinliği düşüktür . Yapılan çalışmalarda hiçbir üriner biyobelirteç ve görüntüleme tekniğinin sitoloji ve sistoskopiden daha iyi olduğu gösterilmemiştir (Figueroa JD ve diğ. 2015).

2.3.13.Tanısal Biyobelirteçler

Günümüzde klinik kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı altı tane test vardır. Bu testlerin MK teşhisi için duyarlılığı %57-82 ile %74-88 arasında değişir. Yapılan araştırmalar kanserin evresi ve derecesi arttıkça duyarlılığında arttığı saptanmıştır (Tan WS ve diğ. 2018). Bu testler FDA tarafından klinik kullanım için onaylanmış olmasına rağmen, özgüllükleri ve duyarlılıkları çok düşük olduğundan klinik kullanım için yeterince bilgilendirici olmadığı ifade edilmiştir (Chakraborty A ve diğ. 2019). FDA tarafından onaylı biyobelirteçler tablo 2.4'de gösterilmiştir.

2.3.13.1. İdrar Sitolojisi

Ürotelyuma yerleşen malign hücrelerin idrara karışması ile tümör hücrelerinin analizini baz alır. Tümör hücreleri sınırları olan orta derecede yoğun veya iri çekirdekli, şemsiye şeklinde, taraklı bol miktarda yoğun/granüler yapıda stoplazmaya sahip hücre bileşenleri olabilir. Sistoskopi esnasında mesane irrigasyon sıvısı ile elde edilen idrar numunesini sitolojik değerlendirmesi kanser teşhisinde sistoskopiye destekleyici bir tetkikdir. MK ekarte edilmesinde sistoskopi ile standart bir adımdır. Sitolojik analizde yüksek dereceli/G3 tümörler için duyarlılığı (%84) iken düşük dereceli/G1 tümörlerde ise duyarlılık (%16)'dır. Düşük dereceli papiller lezyonlarda düşük duyarlılığa sahiptir (Yafi F.A ve diğ. 2015). CİS saptamadaki idrar sitolojinin duyarlılığı ise %28-100 olduğu gösterilmiştir (Tetu B ve diğ. 2009).

Ucuz, kolay uygulanabilen ve girişimsel olmayan bir yöntem olması avantajları arasında gösterilirken, lezyonların invazyonunun ayırt edilememesi ve lokalizasyonun belirlenememesi dezavantaj olarak kabul edilmektedir (Güliz A ve diğ. 2020). Ek olarak, Paris İdrar Sitolojisi Raporlama Sistemi 2016 yılında tanı

kriterlerini yeniden tanımlayan özgün bir raporlama sistemi yayınlandı (Rosenthal DL ve diğ. 2016).

2.3.13.2. Nükleer Matriks Protein- 22

Mesane kanseri için FDA onaylı bir tanı molekülüdür. RNA işleme, transkripsiyon, gen ekspresyonunda ve DNA replikasyonunda görev alarak hücrel çekirdekteki etkinliği gösterilmiştir. NMP-22, kötü huylu ürotelyal hücrelerde normal hücelere kıyasla daha çok bulunur (Xylinas E ve diğ. 2014). Apoptozis ile beraber NMP-22 idrara salınır ve sağlıklı kişilerle göre MK'li olgularda ekspresyonu önemli ölçüde yükselmiştir (Mbeutcha A ve diğ. 2016). İdrardaki nükleer mitotoik protein- 22 saptanması için tespit laboratuvar tabanlı, kantitatif, sandviç tip bir enzim immünoassay olan NMP-22'dir. Diğeri ise NMP-22 bladder check, olup kalitatif ölçüm yapan antikor bulundurur. NMP22 Mesane check testi kolay, hızlı, ucuz, uygulanabilir ve test sonucunu yorumlayabilmede uzmanlık gerektirmemesi gibi avantajları vardır (Lucca I ve diğ. 2015). Ayrıca erken evre ve derecedeki tümörlerin tanısını sağladığından sitolojiden daha yüksek duyarlılığa sahiptir (Xylinas E ve diğ. 2014).

2.3.13.3. Mesane Tümör Antijeni

İdrar bazlı bir aglütinasyon testi olan mesane tümör antijeni (BTA), mesane astarı kanser hüceleri tarafından istilası sonucunda idrara dökülen membran proteinlerin ekspresyon düzeyini ölçülmesini esas alır. Bu testin MK tanısındaki duyarlılığı %57-83 arasında, özgüllüğü ise %60-92 arasında değişmektedir. Hematüri, benign prostatik hipertrofi, katater kullanımı, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda etkilenmektedir. Bu sebeple rutinde karar verici olarak kullanımı önerilmez (Bell MD ve diğ. 2016). BTA STAT ve BTA TRAK son zamanlarda düşük dereceli tümörlerin tespiti için kullanıma sunulan BTA tabanlı immüno tahlillerdir (Bell MD ve diğ. 2016).

2.3.13.4. İmmunosit

İmmunosit esasen M344, LDQ10 ve 19A211 gibi monoklonal antikorlar kullanılarak ürotelyal tümörlerin hücelerindeki mevcut kanser hücelerin antijeni saptamak için tasarlanmış immünositolojik floresan testtir. Testin doğruluğu için

de fazla sayıda numune örnekleri gerektirir (Greene KL ve diğ. 2006, Li HX ve diğ. 2010). Üriner sitoloji ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık gösterir. (Kassouf W ve diğ. 2016).

2.3.13.5. Ürovysion

Ürovysion sıklıkla kromozom üç, yedi ve on yedi de anormal değişiklikleri analiz eden bir testtir. Bu test sitolojiye oranla yüksek dereceli ve özellikle CİS hastalarında konsantrasyonu daha fazla olduğu gösterilmiştir (Kim TJ ve diğ. 2019). Ürovysion ve sitolojiyi kıyaslayan bir çalışmada sırasıyla hassasiyet (%67 -%69) ve özgüllük (%72 -%76) gösterilmiştir. Sitoloji ile gözden kaçan tümörler de Ürovysion tarafından tanımlanamamıştır. Ürovysion en yüksek spesifiteye sahip tümör belirteçidir (Lavery Hugh J ve diğ. 2017).

2.3.13.6. Cxbladder Monitörü

Mesane ve üst sistem ürotelyal kanser de dahil olmak üzere ÜK'nın tespitinde etkili olduğu gösterilmiştir (Springer S ve diğ. 2018, Kavalieris L ve diğ. 2017). Bu test MK'li hastalarda gen ekspresyonunda beş hedef mRNA'nın (IGF, HOXA, MDK, CDC, IL8R) analizine dayanan bir üriner belirteçtir. Ayrıca testin duyarlılığı %91 ise düşük dereceli Ta evrelilerde %86 duyarlılık gözlemlenmiştir (Yair Lotan ve diğ. 2017).

2.3.13.7. Mesane Kanseri Testi

Mesane Kanseri Testi idrarda tümör invazyonunda aktif rol oynayan sitokeratin 8 ve 18'in varlığını tespit eder. Diğer belirteçlerin tersine, 10 dakika içinde sonuçlanan ve klinik avantajları olan bir testdir. Bununla birlikte, KİOMK hastalarının takibinde de yeterli bulunmuştur (Pichler R ve diğ. 2017).

Son zamanlarda FDA onaylı biyobelirteçlerin dışında eksozomal miRNA'lar, üromonitör ve üromonitör-V2, üroseek, Epi Check, XPERT MK monitörü, telomeraz, anjiyogenez belirteçleri, TERTp mutasyonları ve hipermetilasyon, miRNA biyobelirteçleri gibi testlerinde MK tanısında önemine değinilmiştir (Choi S ve diğ. 2016, Liu X ve diğ. 2017, Rui Batista ve diğ. 2019, Springer SU ve diğ. 2018, J, Alfred Witjes ve diğ. 2018, Trenti E ve diğ. 2019,

Pichler R ve diğ. 2018, Mbeutcha A ve diğ. 2015, Liu YR ve diğ. 2018, Li G ve diğ. 2019).

Tablo 2.4. FDA Onaylı Biyobelirteçler (Pichler R ve diğ. 2017).

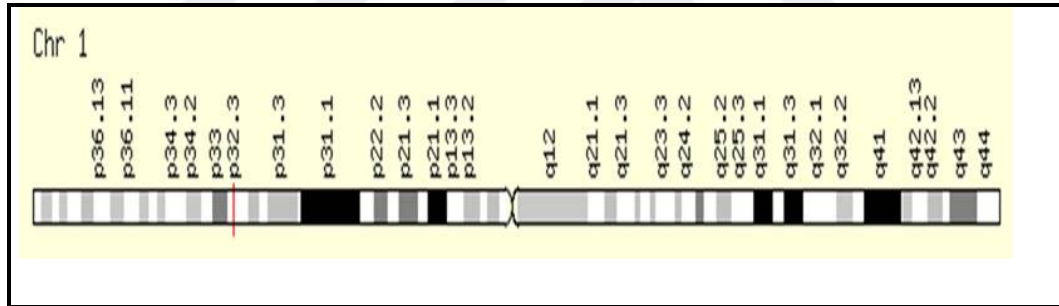
Biyobelirteç	Hassasiyet (aralık,%)	Özgüllük (aralık,%)	PPV (aralık,%)	NPV (aralık,%)	Klinik pratikte gerçek rolü
NMP22 Mesane Check	11-85,7	77-100	18,2-100	61,9-93,9	
NMP22	24-81	49-100	31-100	60-91	
BTA durumu	40-72	29-96	40-88	38-76,9	
İmmunosit	50-85	62-86	26-72	81,93	*
Ürovysion	13-100	63-100	21,83	67,9-100	*
Cxbladder monitörü	91-93	-	-	96-97	
Mesane Kanseri Testi	15-80	77,3-97	65,5-71,4	73,9-76,6	

*Şüphesiz sistoskopi ve şüpheli / atipik sitoloji durumunda refleks testi olarak kullanılabilir.
PPV=pozitif tahmin ettirici değer; NPV=negatif tahmin ettirici değer.

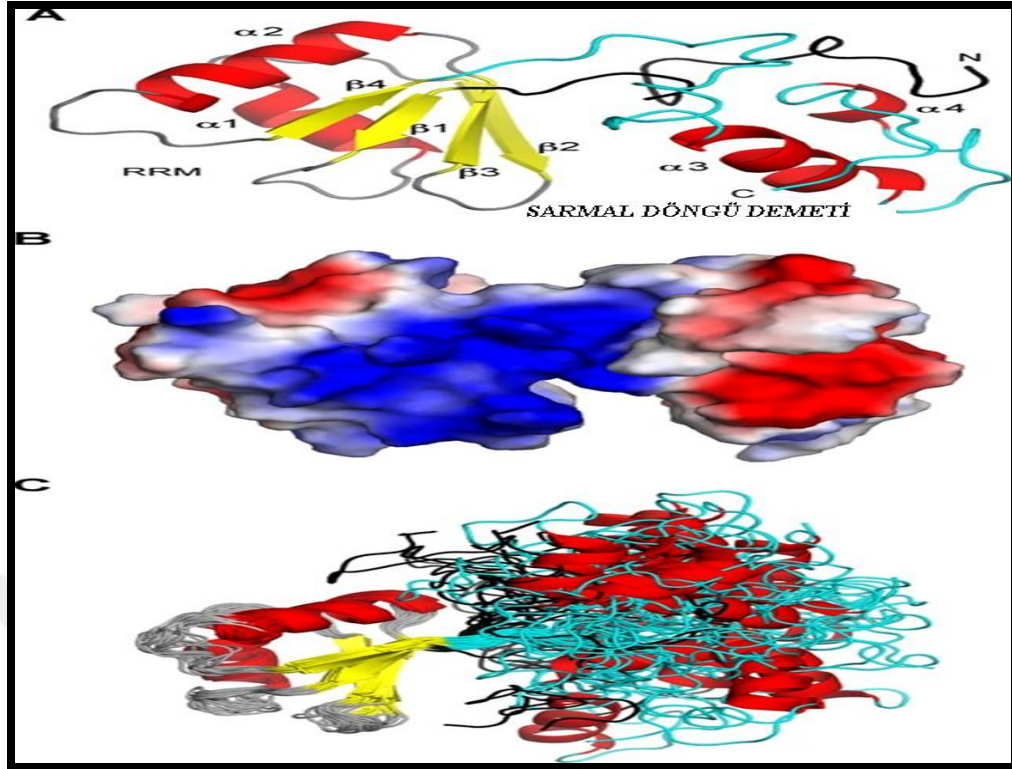
3. NARDİLİSİN-1

3.1. Yapısı

Nardilisin-1 (NRD1), yaklaşık 1151 amino asit uzunluğunda ve 131701 kDa ağırlığında bir proteindir. Substratı çinko olan M16 gen ailesinin bir metallopeptidazı olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda kodlanan NRD1 geni birinci kromozom (1p32.3) üzerinde bulunur (Gene ID: 4898, updated, Erişim tarihi 5 Mayıs 2020). Nardilisin-1 genomik dizilimi şekil 3.1’de gösterilmiştir. N ve C terminali şeklinde transmembran bölgenin ucunda iki kuyruk bulunur. Hücre içi sinyalizasyon bu kısımlarda gerçekleşir (Veronika Bacikova ve diğ. 2014). Son çalışmalara göre H3K4– dimetil bağlayıcı protein olarak tanımlandığı ve transkripsiyonel regülasyonda nardilisin rolünü ortaya koydu (Li J ve diğ. 2012). Nardilisin nükleer manyetik rezonans yapısı şekil 3.2 ’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Nardilisin-1 Genomik Dizilimi (Gene ID:4898, updated, Erişim tarihi 5 Mayıs 2020).



Şekil 3.2. Nardilisin Nükleer Manyetik Rezonans Yapısı (Veronika Bacikova ve diğ. 2014).

(A) Nardilisin iki alandan ($\beta\alpha\beta\beta\alpha\beta$) topolojisine sahip bir RRM (RNA tanıma motifi) ve ek bir sarmal döngü demet alanı içeren en düşük enerjili üç boyutlu yapısını gösterir. N- ve C- terminal bölgelerini nardilisin ile gösterilmiştir. Protein, model tabakaları sarı ile α -heliksleri kırmızı olan bir şerit modeli olarak gösterilmiştir.

(B) Elektrostatik potansiyel (mavi, pozitif; kırmızı, negatif) ile renklendirilmiş nardilisin temsili yapısının solvent-erişilebilir yüzey temsilini ifade eder

(C) Nardilisin serbest formunun en düşük enerji yapısının RRM alanı üzerine yerleşimini gösterir (Veronika Bacikova ve diğ. 2014).

Metallopeptidaz Proteinleri

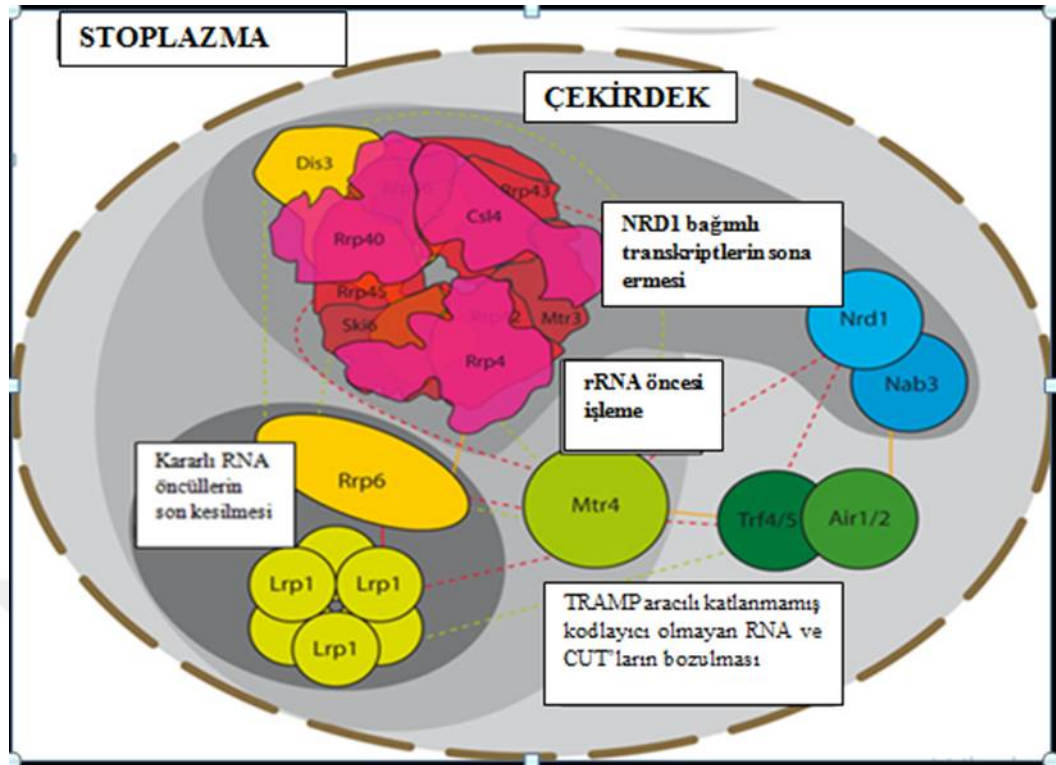
Nardilisin (N-arginin dibazik konvertaz veya NRD konvertaz) bu gen alesinin bilinen bir üyesidir (Nissi E ve diğ. 2001). Metalloendopeptidazlardan

sıklıkla bilinen diğer üyeleri arasında ADAM proteinleri, matriks metalloproteinazlar ve diğerleri (Neprilisin, prokollegen peptidaz, insülin degrading enzim (IDE) bulunmaktadır. Metallopeptidazlar çinko, kobalt, manganez veya bakır gibi iki metal katyonlara bağlanıp aminoasit ligandları tarafından tutulur (Hooper NM ve diğ. 1994, Auld DS ve diğ. 2013). En çok bilinen metal ligandlar ise; His, Glu, Asp veya Lys'dir. Metalloproteazların bir kısmını en çok metal bağlama alanını oluşturduğu bildirilen HXXEH oluşturur. HEXXH motifi geniş bir alana yayılmıştır ve M16 metalloproteazlar için "abXHEbbHbc" olarak adlandırılır (Rawlings ND ve diğ. 1995). N-terminal bölümünde korunan bir histidin yapı, iki kalıntı glutamat ve bir başka histidini içermektedir. Pitrilisin bu HXXEH birliğin enzim etkileşiminde bulunarak iki histidin Zn^{+2} 'a bağlanır. Çoğunlukla bir baz / baz-asit, bir glutamat katalitik metale yakın bir yerde bulunmakla beraber kataliz için gereklidir. Katalitik etkileşim için glutamat gereklidir (Becker AB ve diğ. 1995).

3.2. Lokalizasyonu

Nardilisin seçici olarak dibazik bölgeleri bölen M16 ailesinin bir bir çinko peptidazdır. Nardilisin bir sinyal peptidi olmadığından sitoplazmada yaygın olarak lokalizedir ancak önemli bir kısmı salgı yolu ile salgılanır ve hücre yüzeyine dağıtılır (Hospital, V. diğ. 2000).

Ayrıca son zamanlarda hem sitozolde hemde çekirdekte lokalize olduğu saptanmıştır (Nabil G Seidah ve diğ. 2002). Nardilisin, sitoplazmik eksozamları ve bunların kofaktörleri arasındaki etkileşimi Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Nardilisin, Sitoplazmik Eksozamları ve Bunların Kofaktörleri Arasındaki Etkileşim Ağı (Alice Lebreton ve diğ. 2008).

Nardilisin; testis, kalp ve iskelet kasında sentezlendiği bilinmektedir (Foulon T ve diğ. 1997). Karakteristik bir şekilde nükleer lokalizasyon ile nükleus ve sitoplazma arasında mekik kurabildiği bilinmektedir (Ma Z ve diğ. 2004).

3.3. Reseptörleri

M16 ailesinin bir metallopeptidazı olan nardilisin, EGF ailesi ligandlarına kıyasla (HB-EGF) oldukça yeni bir reseptördür (Nishi E ve diğ. 2001, Li J ve diğ. 2012). Nardilisin, heparin bağlayıcı EGF ile etkileşime girerek hücrel göçü, ve proliferasyon da rol oynar (Hospital V. ve diğ. 2000). Nardilisin ve ADAM proteazları, TNF-a'nın geliştirilmiş ektodomain dökülmesi yoluyla intrinsik sitokinlerin öncü formlarının sinyalini aktive ettiği gösterilmiştir (Kanda K ve diğ. 2012).

3.4. Biyolojik Fonksiyonları

Bir metalloproteaz proteini olan nardilisin, lokalizasyonuna bağlı olarak çoklu fonksiyonlara sahip bir proteazdır. Hücre dışı alanda, çoklu membran proteinlerinin ektodomain bölünmesini arttırdığı ve ayrıca çeşitli hedef genlerin RNA'a bağlanmasında bir çekirdek düzenleyicisi olarak rol aldığı bildirilmiştir (Nishi E ve diğ. 2013). Fonksiyonel olarak nardilisin, dibazik çiftlerde arginin kalıntılarının N terminalindeki peptit substratlarını ayırır ve bir peptit bağının hidrolizinin katalizini üstlenerek heparin bağlayıcı büyüme reseptörlerine (HB-EF) etkileşimi sağlar (Nishi E ve diğ. 2001). Nardilisin aynı zamanda dinorfin-A, α -neoendorfin ve glukagon gibi peptitleri parçalayan katalitik metalopeptidazdır (Bernstein HG ve diğ. 2013).

Aynı zamanda ADAM 17 yardımıyla ekdomain bölünmesini arttırdığı ve enflamatuar hastalıklarında özellikle TNF- α ile etkileşime girerek proinflamatuar sitokinlerin sentezini tetiklediği saptanmıştır (Fuji T ve diğ. 2017). Metalloendopeptidaz proteini olan nardilisin TNF- α dönüştürücü enzime (TACE) bağlandığı bildirilmiştir. Bu etki ile yıkıcı etkisini artırarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında inflammatuar değişiklere yol açtığı bulunmuştur (Shoko I ve diğ. 2014). Retina hastalıklarında nardilisin ve ADAM gen ailesi proteinleri epitelyal mezenkimal geçişinin önlenmesinde rol oynar (Park GB ve diğ. 2015). Ayrıca pankreas β -hücrelerinde bulunan nükleer nardilisin, let- hücreye has bir transkripsiyon faktörü olarak bilinen MafA'nın adacık1 transkripsiyon faktörü ile beraber ekspresyonunu düzenler. Nardilisinin bu yolla (adacık1-MafA yolu) glukoz duyarlı insülin sekresyonunun düzenlenmesinde görev aldığı bildirilmiştir (Nishi K ve diğ. 2016). Nardilisin, glukoz metabolizması ile adaptif termojenezi hücresel bileşenden sırasıyla PGC-la ve Islet-1'in düzenlenmesi yoluyla kontrol ettiği görülmüştür (Yoshinori Hiraoka ve diğ. 2014, Nishi K ve diğ. 2016).

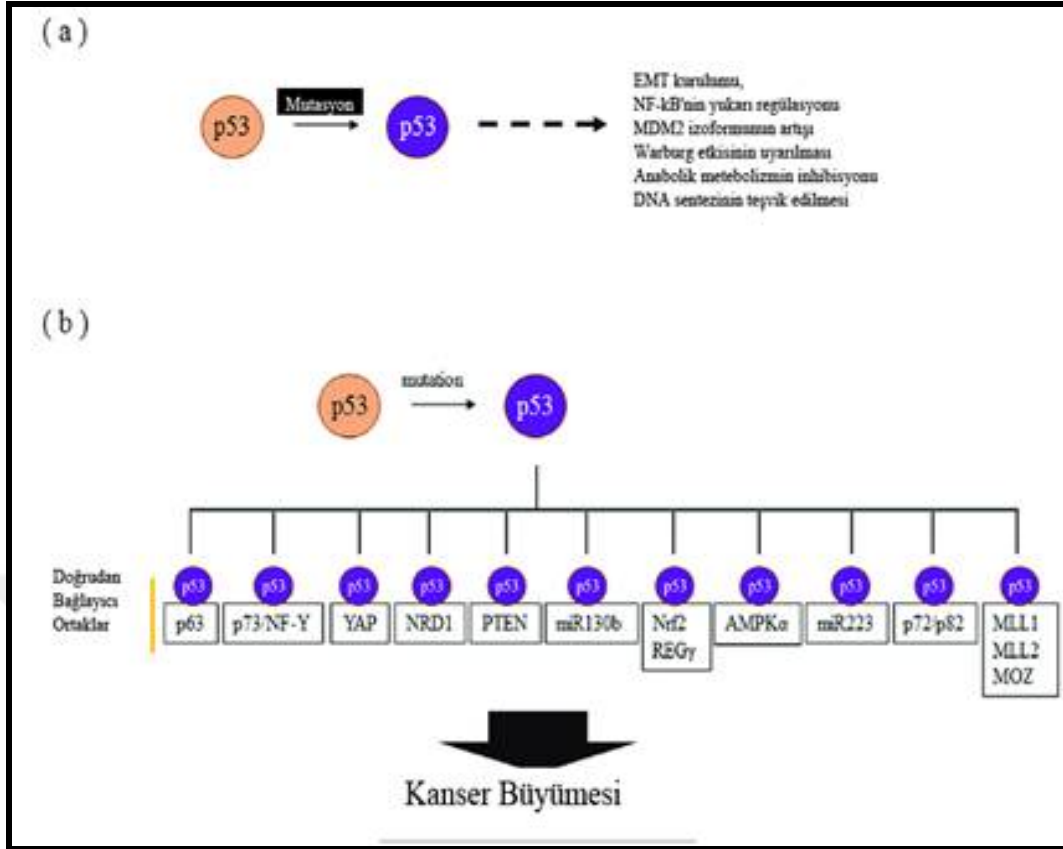
3.5. Nardilisin Kanserdeki Roller

Nardilisin; kana difüze olur ve çeşitli kanserlerde yaygın olarak eksprese olur. Aynı zamanda hücre göçünde, tümör hücrelerinin oluşumunda ve büyümesinde ilişkili çeşitli sinyal yollarının aktivasyonunda önemli bir rol oynar (Hospital V ve diğ. 2005). Çok fonksiyonlu bir metallopeptidaz proteini olan

nardilisinin vücutta en çok mutasyona uğrayan p53 geni ile etkileşime girerek çeşitli tümörlerde eksprese olduğu ve tümörün invazyon aktivitesinde de rol aldığı bildirilmiştir (Li Y ve diğ. 2008, Nahio Uraoka ve diğ. 2013). Mide tümörü hücrelerinde sürekli NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa-Beta) ve STAT3'ün aktivasyonunu uyararak, tümör hücresinin büyümesine yol açtığı gösterilmiştir (Yu H ve diğ. 2009). Nardilisin susturulması MCF10CA1h ve MDA-MD-231 meme kanseri hücre proliferasyonunu ve gelişimini azaltmıştır. Onkojenik EGF sinyal yolları ile ilişkisi araştırıldığında, nardilisin susturulmasının AKT ve MAPK aktivasyonunu da içeren tüm tirozin fosforilasyon yollarını etkilemediğini ortaya konmuştur. Bunun üzerine, nardilisin susturulması, tüm siklin D1 ekspresyonunun azalmasına ve kontrol hücrelerine kıyasla apoptotik hücre popülasyonunun artmasına neden olmuştur (Lee-Yee Choong ve diğ. 2011). Bir çalışmada nardilisin HDAC1/p53 yoluyla apoptozu düzenleyerek kolon kanserinin ilerlemesini kontrol ettiği bildirilmiştir (Keitaro Kanda ve diğ. 2018). Ayrıca nardilisin gen yıkımının (susturulması), hepatoselüler hücrelerinde sferoid büyümesini ve STAT3 fosforilasyonunu baskıladığı kanıtlanmıştır (Yosuke Kasai ve diğ. 2017).

Son raporlara göre nardilisin silinmesi, farelerde pankreas küçülmesine ve iltihaplanmasına yol açmıştır. Ayrıca Kras G12D sinyal yolağıyla etkileşime girerek pankreas kanseri oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (Kozo Ikuta ve diğ. 2018).

Nardilisin; TNF- α ile etkileşime girerek mide kanserinde çeşitli sitokinleri ve inflamatuvar hücreleri kontrol edip ADAM proteinlerinin proteaz aktivitelerini arttırır. Aynı zamanda mide kanseri hücrelerinde interlökin (IL)-6 gibi hücre içi sinyal yollarından biri olan NF- κ B ile düzenlenen çok yönlü sitokinlerin düzeylerini düzenleyerek pro-TNF- α ektodomain dökülmesi yoluyla mide tümörü hücrelerinin büyümesini teşvik eder (Keitaro K ve diğ. 2012).



Şekil 3.4. Nardilisin ve Çeşitli Genlerin Aktivasyonu (Toshimichi T ve diğ. 2018).

- (a) Mutant p53 ile doğrudan etkileşimleri açıklanmamış kanonik olmayan fonksiyonlar.
- (b) Mutant p53'ler, çeşitli genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu teşvik eder.

Mutant p53'ün nardilisin ile doğrudan etkileşimi veya p63 gerektirmeyen HB-EGF'e invaziv bir yanıtı teşvik ederek hücre çoğalması, hücre göçünde ve invazyonu desteklediği gösterilmiştir. Böylece nardilisin bu gelişmiş proteomik olayda yeni bir p53 yayılma mekanizmasında rol oynadığı vurgulanmıştır (Şekil 3.4) (Coffill CR ve diğ.2012).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Poliklinigine başvuran ve mesane kanseri tanısı alan 49 hasta alındı. Kontrol grubu ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanmayan gönüllü 34 sağlıklı erişkin bireyden oluşturuldu. Mesane kanseri hasta grubunun yaş ortlaması (64,3±64,0) ve kontrol grubunun yaş ortlaması ise 67,41±67,4) olarak belirlendi. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.02.2019 tarih ve 2019.93.06.14 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Hastaların evrelemesi ve risk gruplaması AJCC ve UICC onaylı son geliştirilen TNM 2017 evrelemesi sistemi (Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz) kullanıldı (Brierley JD ve diğ. 2017). Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Çalışma grubuna dahil edilen gönüllülerden jelli biyokimya tüplerine 5 mL kan numunesi alınıp 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Toplanan örnekler -80°C'lik dondurucuda saklandı. Serum örnekleri çalışmaya başlanacağı zaman -80°C'den çıkarılarak serum nardilisın-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serumda kreatinin, üre, CRP, glukoz, albümin düzeyleri Roche Cobas c 501 Biyokimya cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı için 5 mL'lik EDTA'lı tüplere kan alındı ve Pentra DX-Neksus cihazında ölçüm yapıldı.

4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Tablo 4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Cihaz - Teknik Malzemeler	Marka
Otomatik Pipet	Scorex
Hassas Terazı	Acculab
Buzdolabı (2–8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80 °C)	Hettich
pH Metre	Hanna HI 221
Su Banyosu	Wise Bath
Biyokimya Analizörü	Cobas c 501
Tam kan sayımı	Penta DX-Nexus
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek ELx50
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek ELx800
Soğutmalı Santrifüj	Shimadzu UV-1800
Spektrofotometre	Rotina

4.2. Uygulanan Yöntemler

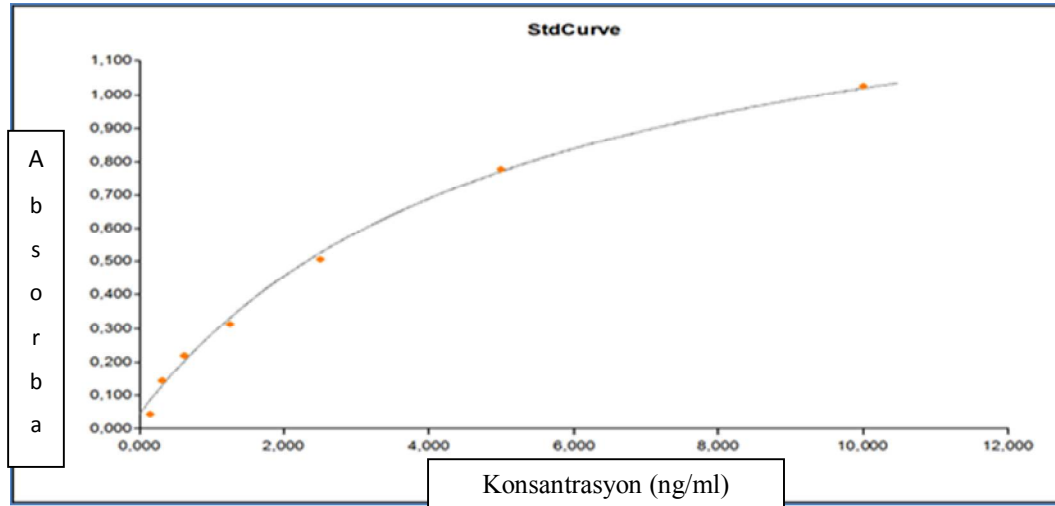
4.2.1. Ölçüm Metodlarının İncelenmesi

4.2.1.1. Nardilisin-1 ölçümü

Serum Nardilisin -1 düzeyi ELISA metodu ile ölçüldü. (USCN-L191105149 nolu İnsanNardilysin (NRD1) ELISA Kit).

Prensip: İnsan serum nardilisin-1 ölçümü için biyotin çift antikor sandviç tekniği kullanıldı. Standartlar ve serum numuneleri nardilisin-1 monoklonal antikor ile 96 kaplı kuyucuklara ilave edildi ve inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra biyotin işaretli anti nardilisin-1 antikorlarının eklenmesiyle streptavidin-HRP ye bağlanma gerçekleşti. İnkübasyon ve yıkama sonrası serbest haldeki enzimler uzaklaştırılarak substrat eklendi. Oluşan renk değişikliği ile serum nardilisin-1'in konsantrasyonu hesaplandı. Ölçüm 450 nm'de yapıldı.

Hesap: Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu(X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin serum nardilisin-1 konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Nardilisin -1 Kalibrasyon Eğrisi

5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Nardilisin, CRP, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, SII indeks ve CRP/Albumin oranı parametrelerinin nonparametrik dağılım, diğerlerinde parametrik dağılım gösterdiği görüldü. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testlere Student-t testi uygulandı. Nonparametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Withney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi ile parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. ROC eğri analizi hasta olgularının tanı identifikasyonunda nardilisin gücünün belirlenmesinde kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS 23,0 programı ile yapıldı ve $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Mesane kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Tablo 6.1-Şekil 6.1)

Serum nardilisin-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.000$). Biyokimyasal parametrelerden; BKS, Hb, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, SII indeks, NLO, CRP, CRP/Albumin Oranı (CAO) hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.004$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.003$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$ sırasıyla).

Mesane kanserli hastalarda tümör boyutlarına göre incelenen parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Tablo 6.2)

Tümör boyutu <3 cm olan hasta grubunda serum nardilisin-1 düzeyi, SII indeks ve NLO düzeyi >3 cm tümörü olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.013$, $p=0.004$, $p=0.033$ sırasıyla).

Mesane kanserli hastalarda tümör evrelerine göre serum nardilisin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi (Şekil 6.2)

Serum nardilisin-1 düzeyleri patolojik evresine göre T1 evreli tümörlü hastalarda Ta evrelilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.044$).

Mesane kanserli hastalarda histopatolojik risk kategorilerine göre serum nardilisin -1 düzeylerinin değerlendirilmesi (Şekil 6.3)

Serum nardilisin-1 düzeyleri yüksek riskli MK'li hastalarda düşük riskli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.032$).

Mesane kanserli hastalarda tümör sayısına göre nardilisin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi (Şekil 6.4)

Serum nardilisin-1 düzeyleri çoklu mesane tümörü olan hastalarda tekli tümör sayısı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.040$).

Mesane kanserli hasta grubunda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 6.3)

Hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları: serum nardilisin-1 ile CRP ve CAO arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,315$ $p<0,05$, $r=0,291$ $p<0,05$ sırasıyla). Üre ile yaş ve kreatinin arasında pozitif korelasyon görüldü (sırasıyla $r=0,297$ $p<0,05$, $r= 0,531$ $p<0,01$). NLO ile BKS arasında pozitif korelasyon bulundu ($r= 0,459$ $p<0,01$,). SII ile BKS ve NLO arasında pozitif korelasyon görüldü ($r= 0,420$ $p<0,01$ $r= 0,840$ $p<0,01$ sırasıyla). CAO ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,992$ $p<0,01$). BKİ ile cinsiyet arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,375$ $p<0,01$).

Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 6.4)

Kreatinin ile cinsiyet arasında ($r=0,385$ $p<0,05$) CAO ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,982$ $p<0,01$). NLO ile BKS arasında pozitif korelasyon bulundu ($r= 0,345$ $p<0,05$). SII ile CRP, BKS ve NLO arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0,561$ $p<0,01$, $r=0,449$ $p<0,01$, $r=0,870$ $p<0,01$).

Mesane kanserli hastalarında uygulanan ROC analizi bulgularının değerlendirilmesi (Şekil 6.7)

Serum nardilisin-1 düzeylerinin MK'nin varlığını gösterip gösteremeyeceğini değerlendiren ROC analizinde eğri altında kalan (EAA); 0,748 olarak bulundu ($p=0.000$) (Şekil 6.7).

Tablo 6.1. Mesane Kanseri Hastalar İle Kontrol Grubu Arasında İncelenen Parametrelerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Parametreler	MESANE KANSERİ (n=49)	KONTROL (n=34)	p değeri
Yaş (Yıl)	64,4±10,55	66,62±8,63	0,286
Cinsiyet (E/K)	41/8	24/10	0,239
Sigara (Var/Yok)	38/11	-	-
Alkol (Var/Yok)	9/40	-	-
BKİ(Kg/m)	26,84±4,32	-	-
Glukoz (mg/dL)	111,51±19,83	112,57±21,65	0,820
Albumin (mg/dL)	4,33±0,33	4,35±0,32	0,833
Üre (mg/dL)	34,27±11,70	36,15±9,41	0,421
Kreatinin (mg/dL)	0,95±0,25	0,87±0,15	0,082
Hb (g/dL)	11,51±2,25	13,59±1,11	0,000 ***
BKS (mm ³)	9,37±2,67	7,78±2,18	0,004 **
Nötrofil sayısı (mm ³)	6,70 (1,39 -12,3)	4,43 (2,38 -8,33)	0,000 ***
Lenfosit sayısı (mm ³)	1,85 (0,59 – 3,67)	2,36 (1,23 -4,42)	0,003 **
NLO (mm ³)	4,47 (0,57 – 14,58)	2,05±1,07	0,000 ***
Plt (mm ³)	228,00±83,63	243,38±62,84	0,342
SII (mm ³)	982,10 (75,77 -2748,57)	516,86 (157,531951-12)	0,000 ***
CRP (mg/dL)	17,39 (0,98 – 95,8)	3,07 (1,03 – 4,90)	0,000 ***
CAO (mg/dL)	4,10 (0,22 – 23,95)	0,7 (0,23 – 1,44)	0,000 ***
Nardilisin-1 (ng/mL)	0,59 (0,11 – 2,46)	0,30(0,01 – 1,27)	0,000 ***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

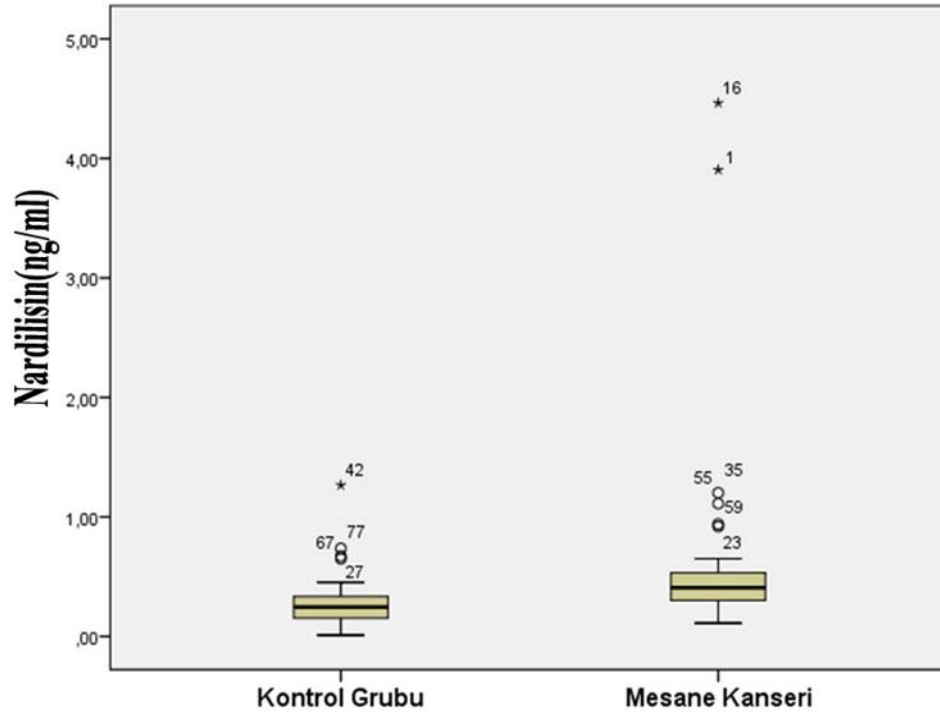
BKS: Beyaz Küre Sayısı; Hb: Hemoglobin; Plt: Trombosit; CRP: C-Reaktif Protein; CAO: (CRP/ALB Oranı); NLO: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı oranı; SII: Sistemik immün inflamatuvar endeksi; BKİ: Beden Kitle İndeksi.

Tablo 6.2. Mesane Kanserli Hastaların Tümör Boyutlarına Göre İncelenen Parametrelerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

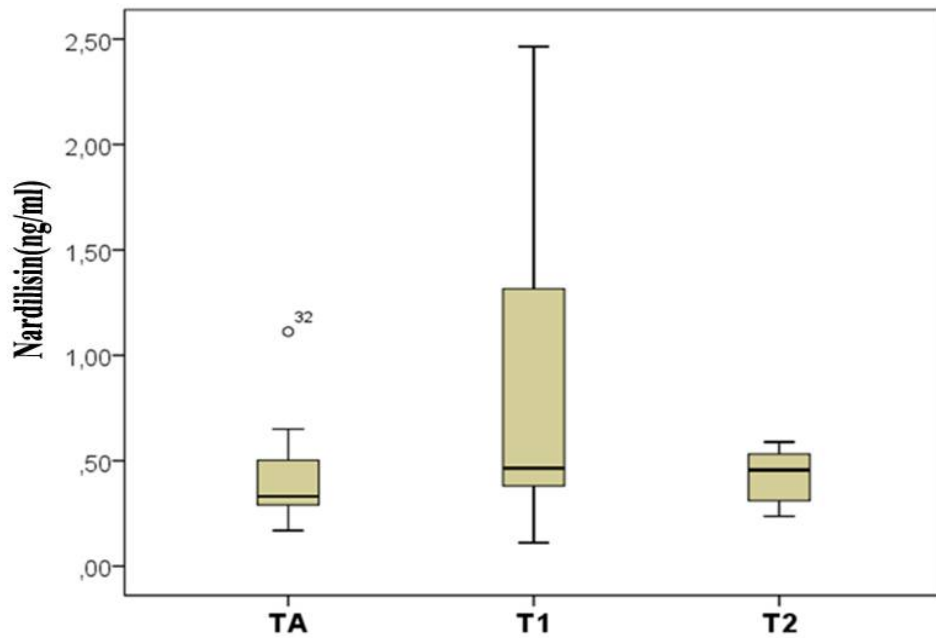
Parametreler	TÜMÖR BOYUTU (>3) cm (n=32)	TÜMÖR BOYUTU (<3) cm (n=17)	p değeri
BKS (mm³)	9,52±2,89	9,10±2,25	0,579
NLO (mm³)	5,04±3,39	3,41±1,81	0,033*
SII (mm³)	1142,13 (75,77- 2748,57)	680,84 (170,37-1312)	0,004**
CRP (mg/dL)	19,39 (0,98 – 68,1)	13,63 (0,98 – 68,1)	0,308
CAO (mg/dL)	4,68 (0,5 – 22,96)	3,03 (0,22 – 14,37)	0,221
Nardilisin-1 (ng/mL)	0,71 (0,57 – 14,58)	0,40 (0,15 – 1,15)	0,013*

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

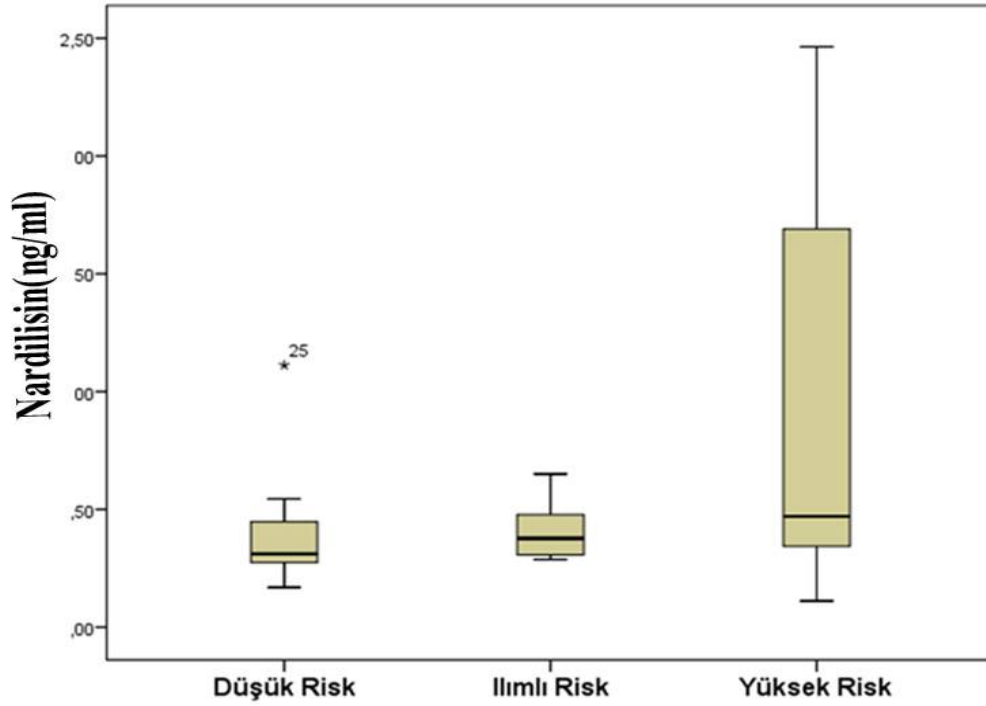
BKS: Beyaz Küre Sayısı; CRP: C-Reaktif Protein; CAO: CRP /Albumin oranı; NLO: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı oranı; SII: Sistemik İmmün İnflamatuar Endeksi.



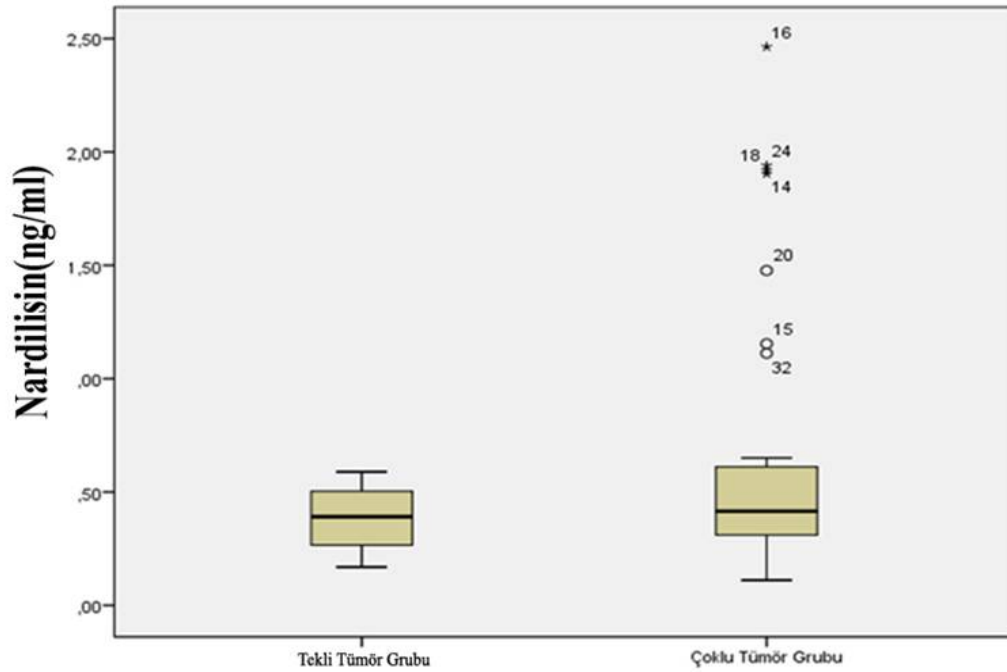
Şekil 6.1. Mesane Kanserli Hasta Grubu İle Kontrol Grubu Arasında Serum Nardilisin-1 Düzeyi



Şekil 6.2. Mesane Kanserli Hastalarda Tümör Evrelerine Göre Serum Nardilisin-1 Düzeyi



Şekil 6.3. Mesane Kanserli Hastalarda Histopatolojik Risk Kategorilerine Göre Serum Nardilisin-1 Düzeyi



Şekil 6.4. Mesane Kanserli Hastalarda Tümör Sayısına Göre Serum Nardilisin-1 Düzeyi

Tablo 6.3. Mesane Kanserli Hasta Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Perason's Testi İle Korelasyon Katsayıları (r)

Değişkenler	Cinsiyet	Yaş	Kreatinin	Üre	CRP	BKS	NLO	SII	Albumin	CAO	BKİ	Nardilisin-1
Cinsiyet	1,000											
Yaş	-0,009	1,000										
Kreatinin	0,146	-0,105	1,000									
Üre	0,160	,297*	,531**	1,000								
CRP	-0,026	-0,162	-0,011	-0,047	1,000							
BKS	0,020	-0,047	-0,045	-0,032	-0,064	1,000						
NLO	-0,090	-0,011	0,145	0,059	0,044	,459**	1,000					
SII	-0,103	-0,025	0,095	0,014	0,251	,420**	,840**	1,000				
Albumin	-0,085	-0,123	-0,171	-0,278	-0,178	0,076	0,057	-0,088	1,000			
CAO	-0,012	-0,143	-0,005	-0,016	,992**	-0,075	0,037	0,274	-0,244	1,000		
BKİ	-,375**	-0,101	-0,048	-0,079	-0,117	0,185	0,177	-0,054	0,012	-0,133	1,000	
Nardilisin-1	-,289*	-0,236	0,043	-0,128	,315*	-0,236	-0,056	-0,042	-0,024	,291*	0,104	1,000

*p<0,05 **p<0,01

BKİ: Beden Kitle İndeksi; BKS: Beyaz Küre Sayısı; CRP: C-Reaktif Protein; CAO: CRP /Albumin oranı; SII: Sistemik İmmün İnflamatuar Endeksi;

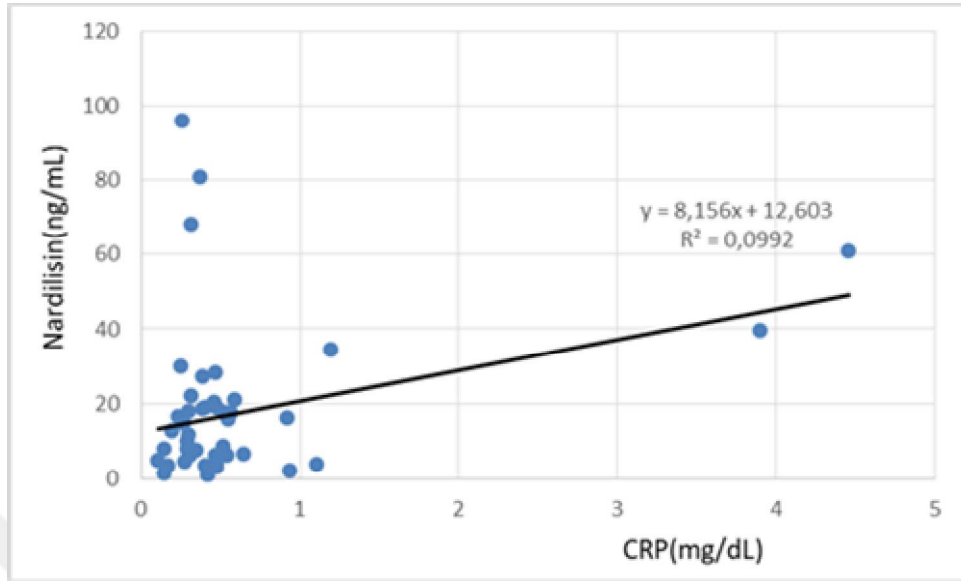
NLO: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı oranı

Tablo 6.4. Kontrol Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları (r)

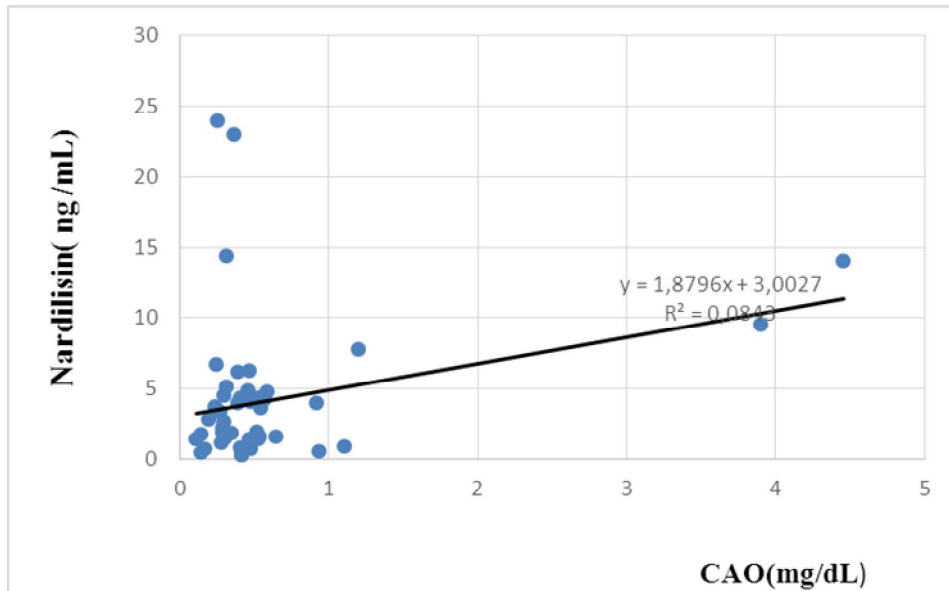
Değişkenler	Cinsiyet	Nardilisin-1	Yaş	Kreatinin	Üre	CRP	BKS	NLO	SII	Albumin	CAO
Cinsiyet	1										
Nardilisin-1	0,072	1									
Yaş	0,040	-0,115	1								
Kreatinin	,385*	-0,011	-0,169	1							
Üre	-0,069	-0,156	0,008	0,181	1						
CRP	0,231	-0,084	-0,104	0,369	0,029	1					
BKS	0,155	0,064	0,157	0,298	0,200	-0,079	1				
NLO	0,280	0,122	0,092	0,136	0,092	0,417	,345*	1			
SII	0,289	-0,037	0,048	0,201	0,010	,561**	,449**	,870**	1		
Albumin	0,159	-0,106	-0,149	-0,275	-0,254	-0,197	-0,157	-0,127	-0,051	1	
CAO	0,270	-0,325	-0,052	0,431	0,014	,982**	-0,236	0,496	0,489	-0,320	1

*p<0,05**p<0,01

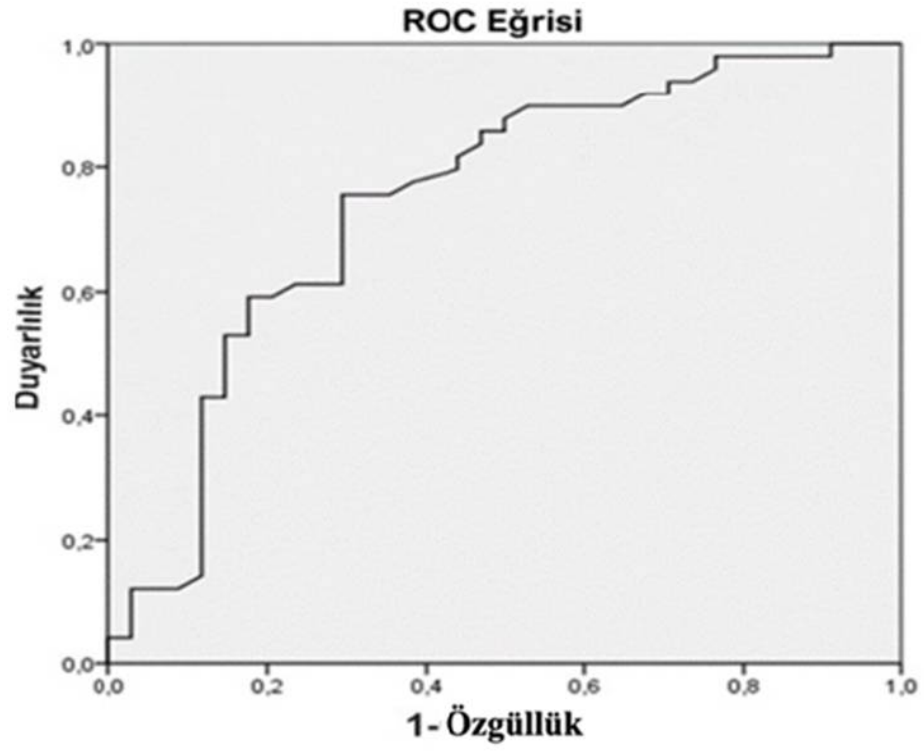
BKS: Beyaz Küre Sayısı; CRP: C-Reaktif Protein; CAO: CRP /Albumin oranı;NLO : Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı oranı; SII:Sistemik İmmün İnflamatuar Endeksi



Şekil 6.5. Mesane Kanserli Hastalarda Serum Nardilisin-1 İle CRP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Dağılımı



Şekil 6.6. Mesane Kanserli Hastalarda Serum Nardilisin-1 ile CAO Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Dağılımı



Şekil 6.7. Mesane Kanseri Hastalarında Uygulanan ROC Analizi Bulgularının Değerlendirilmesi

7. TARTIŞMA

Mesane kanseri erkeklerdeki tüm kanser olgularının içerisinde en sık 6. kanser türüdür. Kadınlarda 17. dünya çapında ise 10. sırada kanser kayıtlarına geçen ürolojik bir malignitedir (Ferlay J ve diğ. 2018). Günümüzde tespiti için sistoskopi ve biyopsi hala vazgeçilmez tanı aracı olmaya devam etmektedir. Bu nedenle girişimsel ve pahalı olmayan yeni tanı metotları ve tanısal biyobelirteçler keşfedilmelidir. FDA tarafından çoklu idrar bazlı testlerin kullanımı onaylansada diğer hücresel ve protein bazlı testlerde MK tanısı için kesin bilgi vermez. Bununla birlikte, bu testlerin hiçbiri rutin olarak sistoskopinin yerine geçememiştir (Giorgio S ve diğ. 2018). MK erken tanı ve nüks oranlarıyla birlikte sistoskopinin gerekliliğini azaltmak için prediktif yeni testler keşfedilmeli ve kliniklerde moleküler düzeyde tasarlanan biyobelirteçler geniş çaplı merkezlerde doğrulanmalıdır (Kassouf, W ve diğ. 2016). Bu sebeple çalışmamızda serum nardilisin-1 düzeylerinin MK tespitinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı incelenecektir.

Nardilisin-1; meme, özofagus, kolon, hepatoselüler karsinomu, intrahepatik kolanjiyo karsinomun, mide ve pankreas tümörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Lee-Yee Choong ve diğ 2011, Nahiyo Uraoka ve diğ. 2013, Yosuke Kasai ve diğ. 2017, Tomoaki Yoh ve diğ. 2019, Kozo Ikuta ve diğ. 2018, Yuto Kimura ve diğ. 2017, Keitaro Kanda ve diğ. 2018). Ancak MK'li hastalarda nardilisin-1 düzeyini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bizim çalışmamız MK'li hastalarda ilk çalışma olma niteliğindedir. Çalışmamızda MK'li hastalarda kontrol grubuna göre serum nardilisin-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000$) (Tablo 6.1). Nardilisin çözünür sitosolik bir proteindir (Nabil G. Seidah ve diğ. 2002). Üstelik molekülün bir kısmının henüz bilinmeyen bir sekretuar yol ile hücre yüzeyine dağıldığı saptanmıştır. Nardilisini TNF-R sinyal yollarının aktivasyonu ile mide kanseri hücre hatlarının büyümesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Nardilisin-1; meme, mide ve özofagus tümör dokularında yüksek oranda eksprese olduğu ve hücre büyümesini desteklediği saptanmıştır (Keitaro Kanda ve diğ. 2018, Lee-Yee Choong ve diğ. 2011, Nahiyo Uraoka ve diğ. 2013). Bu nedenle hücre yüzeyinde rol oynayan nardilisin-1 tümör hücrelerinde

arttığı ve kana salındığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da nardilisin-1 MK'li hücrelerden salındığını düşündürmektedir.

Literatürde MK'li hastalarda nardilisin-1 düzeyini araştıran çalışma olmamasına rağmen, mesane dışı kanserlerin patofizyolojisinde nardilisin-1 ilişkisini inceleyen çalışmalara rastlanmıştır (Nahiro Uraoka ve diğ. 2013, Tomoaki Yoh ve diğ. 2019, Koza Ikuta ve diğ. 2018, Yuto Kimura ve diğ. 2017, Yosuke Kasai ve diğ. 2017, Keitaro Kanda ve diğ. 2018).

Bu çalışmaları değerlendirecek olursak: Tomoaki Yoh ve arkadaşları primer intrahepatik kolanjiyo karsinomlu (n=79) hasta ve kontrol grubunda (n=112) ELISA yöntemiyle serum nardilisin-1 düzeyini ölçmüş ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır [medyan; 1627.4 pg/mL (aralık: 351.9–11318.7) vs. 539.8 pg/mL (aralık: 5.9–1184.2)] (Tomoaki Yoh ve diğ. 2019). Bu sonuçlara benzer şekilde: Kasai ve arkadaşları hepatoselüler karsinomlu (n=220) hastalarda nardilisin düzeylerini sağlıklı gönüllülere göre (n=112) anlamlı olarak yüksek bulmuştur (Yosuke Kasai ve diğ. 2017). Serum nardilisin, hepatoselüler karsinom hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla 1.7 kat daha yüksek seyretmiştir (sırasıyla ortalama 934.1'e karşılık 539.8 pg/mL). Aynı zamanda nardilisinin hepatit C hastalarında hepatoselüler karsinom için prognostik belirteç olduğu bildirmiştir (Yosuke Kasai ve diğ. 2017).

Naohiro Uraoka ve arkadaşları özofagus yassı epitel hücreli karsinom (ESCC) hastalarından (n=149) tümör doku örneği alınmış ve 34 ESCC doku örneğinde kantitatif ters transkripsiyon- polimeraz zincir reaksiyonu ile nardilisin-1 mRNA ekspresyonunu %56'sında yukarı regüle edildiğini bildirilmiştir. Yüz dokuz ESCC doku örneğinde nardilisinin immünohistokimyasal analizinde, 43 (%39) ESCC olgusunda nardilisin için pozitif olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak ESCC hastalarında serum nardilisin ekspresyonunun bağımsız bir prognostik sınıflandırıcı olduğu bildirilmiştir (Nahiro Uraoka ve diğ. 2013).

Keitaro Kanda ve ark. ApcMin fare modelinde oluşturulan bağırsak tümöründe nardilisin ekspresyonun rolünü incelemişlerdir. Buna göre nardilisin insan kolorektal kanser dokularındaki kanser epitel hücrelerinde güçlü bir şekilde

immün boyamada gösterilmiştir. ApcMin farelerinde ve insan kolorektal kanser hücrelerindeki nardilisinin anlamlı farklılığının kaynağını HDAC1/p53 sinyal aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Keitaro Kanda ve diğ. 2018).

Kozo Ikuta ve ark. nardilisinin pankreatik silinmesi sonucu infiltrasyonlu spontan kronik pankreatitli hastalarda; asiner-duktal dönüşüme, artmış apoptoza ve atrofik pankreasa yol açtığını gösterdiler. Nardilisin silinmesinin, KRAS tarafından yönlendirilen pankreatik tümör oluşumunu önemli ölçüde hızlandırdığı ve nardilisin daha önce bulunmayan tümör baskılayıcı fonksiyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir (Kozo Ikuta ve diğ. 2018). Tüm bu çalışmaların sonuçlarından da anlaşılacağı gibi nardilisin-1 farklı kanser türlerinde salınmakta ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda MK'li hastalar AÜD 2017 klavuzuna göre yapılan risk gruplamasında düşük, ılımlı ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı. Serum nardilisin-1 düzeyleri yüksek riskli mesane kanserli hastalarda düşük riskli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.032$) (Şekil 6.3). Aynı zamanda serum nardilisin-1 düzeyleri patolojik evresine göre T1 evreli tümörlü hastalarda Ta evrelilere oranla önemli düzeyde bir fark bulundu ($p=0.044$) (Şekil 6.2). Bu bulgular MK'li hastalarda risk grubu arttıkça serum nardilisin-1 düzeylerinde yükseldiğini açık şekilde göstermektedir. Üstelik patoloji evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre arttıkça serum nardilisin düzeylerinde yükseliş gözlenmesi ve T1 evreli MK hastalarda Ta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması bu durumu desteklemektedir.

Literatür incelemesi yaptığımızda bulgularımızı destekleyen çalışmalar olduğu görülmektedir (Keitaro Kanda ve diğ. 2018, Nahiora Uraka ve diğ. 2013, Tomoaki Yoh ve diğ. 2019). Keitaro Kanda ve arkadaşları serum nardilisin konsantrasyonlarını çok ileri evre (evre III veya IV) mide kanseri hastalarında (802 ± 204 pg/ml) nispeten erken klinik evrede (evre I veya II) olanlara göre (316 ± 82.3 pg/ml) ve kontrol grubuna göre (218 ± 40.1 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulmuştur (Keitaro Kanda ve diğ. 2012).

Artmış serum nardilisin-1 düzeyinin mide kanseri üzerindeki etkisinin nedenini tümör mikro çevresinde ADAM proteazlarının aktivitelerinin arttığını ve artmış TNF- α aktivasyonu yoluyla IKK-NF- κ B ve IL-6-JAK-STAT3 sinyallerini aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesini teşvik ettiğini saptamışlardır. Bu sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (Hiraoka Y ve diğ. 2008, Nishi ve diğ. 2006).

Nahiora Uraka ve ark. nardilisin pozitif ESCC vakalarını T, N sınıflandırmasını ($p=0.0007$) ve ($p=0.0164$) şeklinde ayrıca kanser evresi ($p<0.0001$) açısından nardilisin negatif (ESCC)'li olgulara göre daha agresif ilerlediğini saptamıştır. Ayrıca, nardilisin ekspresyonu kötü prognoz ile anlamlı derecede ilişkilendirilmiştir ($p=0,0258$). Özofagus kanser hücrelerinde nardilisin inhibisyonu sonucu hücre büyümesi, invaziv aktivite ve hücre motilitesinde azalma görülmüştür. Sonuçta nardilisin tümör progresyonunda rol oynadığını açıklamışlardır (Nahiora Uraka ve diğ. 2013).

Tomoaki Yoh ve ark. primer ICC'li hastalardan alınan cerrahi örneklerde nardilisin mRNA düzeyleri ile EMT'yi indükleyen transkripsiyon faktörleri ZEB1 ve SNAI1 arasında güçlü korelasyonlar gözlemiştir. Nardilisin primer tümörlerde EMT durumunu yansıtan olası bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini açıklamışlardır (Tomoaki Yoh ve diğ. 2019).

Lee-Yee Choong ve ark. MK'nin progresyonu sırasında nardilisin-1 ekspresyonlarının arttığını göstermiştir. İmmünohistokimya verilerine göre nardilisin-1 ekspresyonlarının; in situ duktal karsinomda ve invaziv duktal karsinomlarda normal dokulara kıyasla arttığını saptadılar. Nardilisin geni nakavt edildikten sonra EGFR aktivasyonu ile indüklenen AKT ve MAPK yolununun etkilenmediği ve siklin D1 sinyal yolağının aşağı yönlü azaldığı görülmüştür (Lee-Yee Choong ve diğ. 2011). Tüm bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla birleştirildiğinde nardilisin-1 düzeylerinin tümör progresyonu ve evrelemesiyle ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle MK'li hastaların progresyonunda ve tedavinin takibinde nardilisin-1 düzeylerinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda dikkat çekici bulgulardan birisi ise MK'li hastalarda tümör boyutu 3 cm'den büyük olanların serum nardilisin-1 düzeyleri 3 cm'den küçük olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmasıdır ($p=0.013$) (Tablo 6.2). Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde Yosuke Kasai ve arkadaşları da hepatoselüler karsinomlu hastalarda tümör boyutu >3 cm olan grupta, <3 cm olanlara göre serum nardilisin-1 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulmuştur ($p=0.016$) (Yosuke Kasai ve diğ. 2017). Bu iki çalışmayı birlikte değerlendirdiğimizde nardilisin-1 düzeylerindeki artışın tümör boyutuyla doğru orantılı olduğunu göstermektedir. Bu sonucu destekler şekilde nardilisin-1 geninin susturulmasıyla tümör boyutunun azaldığı tespit edilmiştir (Yosuke Kasai ve diğ. 2017). Yine bizim çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu şekilde MK'li hasta grubunda çoklu tümör sayısı olan grupta serum nardilisin-1 düzeylerinin tekli tümör grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.040$) (Şekil 6.4). Benzer şekilde Yosuke Kasai ve ark. çoklu tümörü olan hepatoselüler karsinomlu hastalarda nardilisin-1 düzeylerini tekli tümörlülere göre anlamlı derecede farklılık bulmuştur ($p=0.049$) (Yosuke Kasai ve diğ. 2017). Keitaro Kanda ve ark. bağırsak tümörü oluşturulan Apc fare modelinde; Nrdc+/+ ve Apc çoklu tümörlerde; Nrdc-/- tekli tümörlülere göre serum nardilisin-1 düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Daha sonra nardilisin eksikliğinin Apc farelerinde bağırsak tümör oluşumunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda ICC'li hastalarda yüksek serum nardilisin seviyeleri olan grupla çoklu tümör varlığı arasında korelasyon saptamışlardır (Keitaro Kanda ve diğ. 2018). Bu değerlendirmeler eşliğinde serum nardilisin-1 düzeylerinin tümör büyüklüğü ve sayısı ile artış gösterdiği aşikâr şekilde ortadır. Bu bulgular ise serum nardilisin-1 tümörler için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda ROC analizi ile MK olan olgular arasından rastgele seçilmiş bir hastanın sahip olduğu serum nardilisin-1 düzeylerinin MK varlığını gösterip gösteremeyeceğini değerlendiren ROC analizinde eğri altında kalan (EAA) 0.748 olarak saptandı (Şekil 6.7). Çalışmamızda ROC eğrisinde nardilisin-1 için $p=0,000$ olan sonuç yöntemimizin kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Bu nedenle nardilisin-1 düzeylerinin MK ayırımında kabul edilebilir bir

performans gösterdiği saptandı. Literatürde benzer bir değerlendirme yapan bir çalışmaya rastlanmadı.

İnflamatuvar hücreler, kanser hücrelerinin mikro çevresinde yer alan temel hücrelerdir. Yapılan araştırmalar ışığında sistemik inflamasyon, tümör hücresi proliferasyonunu teşvik ettiğini ve primer tümör hücrelerinin büyümesini desteklediği ortaya çıkmıştır (Jiayuan W ve diğ. 2015, Whiteside TL.2008). Artmış nötrofil varlığı kanserin ilerlemesinde önemli ölçüde çok yönlü sistemik süreçlere eşlik eder. Böylelikle malign tümörlerde, protümörjenik bir mikroçevreyi oluşturan intrinsik bir inflamatuvar cevabı tetikler. Tümör mikro çevresindeki inflamasyon varlığı; tümörü teşvik eden kemokinler ve sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-23) ve TNF-a etki ettiği sinyal yollarıyla anjiyogenez, invazyon ve metastazı uyarabilir (Balkwill F ve diğ. 2009, Grivennikov SI ve diğ. 2010). Tümörlerde nötrofillerin artışı sıklıkla insanlarda kötü seyirli sonuçlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Bekes EM ve diğ. 2011). Lepara Z ve ark. MK'li 90 vakada CRP düzeyini ileri evrelerde daha yüksek bulmuştur ($p<0.005$). Artmış CRP 'nin muhtemel nedenini tümör invazyonuna bağlı olarak hücrelerinin ve tümör mikro çevresinin olası proenflamatuvar aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Lepara Z ve diğ.2017).

Son çalışmalar, kanser hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri tespit etmiştir. Aynı zamanda yüksek CRP seviyesinin kanserle pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Erlinger TP ve diğ. 2004, Zhang SM ve diğ. 2007, Alexandra ML ve diğ. 2014). Sistemik bir inflamatuvar yanıtın varlığının çeşitli maligniteleri olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Son zamanlarda ürotelyal karsinomda otokrin büyüme faktörü olarak işlev gören ve karsinom hücrelerinin çoğalmasını arttıran IL-6 sentezlediği bildirilmiştir (Masato O ve diğ. 1997, Eustace D ve diğ. 1993, Miki S ve diğ. 1989). Yukardaki çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde sistematik inflamasyon belirteçlerin hastalığın kötü seyriyle ilgili olduğu düşüncemizi, desteklemektedir.

Çalışmamız sonuçlarında sistematik inflamasyon ve bağışıklık yanıtıyla ilişkili belirteçlerden (CRP, NLO ve SII) kontrol grubuna önemli bir fark saptandı ($p=0,000$, $p=0.000$, $p=0.000$ sırasıyla) (Tablo6.1). Bu açıdan ağırlıklı olarak

sistoskopi ve sistektomi sonrası mesane kanseri hastalarının prognozunda potansiyel belirleyiciler olarak kliniklerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Roy Mano ve diğ. 2014, Sacit Nuri Gorgel ve diğ. 2019, Zhang Wentao ve diğ. 2019, Grim T ve diğ. 2015, Mario W ve diğ. 2014, Alexandra Masson-Lecomte ve diğ. 2014, Lepara Z ve diğ. 2017, Vincenzo Favilla ve diğ. 2016, Ruiliang Wang ve diğ. 2019, Sebahattin A ve diğ. 2016). Bizim bulgularımıza benzer şekilde MK'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLO oranı (Massimo M ve diğ. 2018, Çelik O ve diğ. 2016), CRP düzeyi (Lepara Z ve diğ. 2017, Mario W ve diğ. 2014, SII indeksi (Zhang W ve diğ. 2019) yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ileri evre MK'li hastalarda erken evreye göre NLO (Çelik O ve diğ. 2016), CRP (Mario W ve diğ. 2014, Lepara Z ve diğ. 2017) ve SII indeks (Zhang W ve diğ. 2019) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamız ve diğer araştırmacıların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde MK'li hastalarda tümör mikro çevresinden kaynaklanan sistemik bir inflamasyonun varlığı açık şekilde görülmektedir. Aynı zamanda nardilisin-1 inflamatuvar yolakları uyardığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Keitaro Kanda ve diğ. 2012, Kozo Ikuta ve diğ. 2018). Nardilisinin hücre yüzeyindeki fonksiyonu yoluyla inflamasyonu ve karsinogenezi arttırdığı gösterilmiştir (Kozo Ikuta ve diğ. 2018). Aynı zamanda mide kanseri hücrelerinde IL-6 gibi NF-kB tarafından düzenlenen çoklu sitokinlerin ekspresyonunu uyaran pro-TNF- α dökülmesi yoluyla tümör hücrelerin büyümesinde rol aldığı gösterilmiştir (Keitaro K ve diğ. 2012). Yuto Kimura ve arkadaşları Nardilisin Nrdc -/- farelerinde; insan kronik gastrite katkıda bulunan IL-1a, IL-6 ve IL-12 düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Nardilisin-1 inflamatuvar sitokinleri uyardığını açık bir şekilde göstermektedir (Yuto Kimura ve diğ. 2017). Bizim çalışmamızda da MK'li grubunda hem serum nardilisin düzeyleri hem de sistematik inflamatuvar belirteçlerin (CRP, NLO, SII) birlikte artmış olması bu durumu doğrulamaktadır. Üstelik çalışmamızda nardilisin-1 ile CRP ve CRP/Albumin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun varlığı bu ilişkiyi açık olarak desteklemektedir ($r=0,315$ $p<0.05$, $r=0,291$ $p<0.05$) (Tablo 6.3).

Sonuç olarak çalışmamızda MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı zamanda serum nardilisin-1 düzeyleri risk değerlendirmesi ve patolojik evresi yüksek olan hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Çoklu tümör içerenler ve tümör büyüklüğü >3 cm olan hastalardada anlamlı olarak artış gösterdi. Tüm bu sonuçları diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde serum nardilisin-1 düzeyi MK tanısında, progresyonun izlenmesinde ve tedavinin takibinde kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçların daha yüksek vaka sayılarını içeren ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesinin faydalı olacağı kanısındayız.



8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

MK'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum nardilisin-1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla planladığımız bu çalışmada sonuçlar ve öneriler aşağıda gösterilmiştir.

1. MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyleri ve inflamasyonun varlığını gösteren parametreler (CRP, BKS, NLO, SII indeks) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

2. MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyi tümörün boyut 3cm'den küçük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

3. MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyleri patolojik evresine göre T1 evreli tümörlü hastalarda Ta evrelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

4. MK'li hastalarda serum nardilisin-1 düzeyleri yüksek riskli gruplarda düşük riskli gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

5. Çoklu MK'i olan hastalarda serum nardilisin-1 düzeyleri tekli tümör sayısı olanlara göre yüksek bulundu.

6. Serum nardilisin-1 düzeyleri ile CRP ve CRP/Albumin oranı arasında pozitif korelasyon bulundu.

7. ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan serum nardilisin-1 düzeyi için anlamlı ve kabul edilir geçerlilikte bulunmuştur.

Sonuç olarak serum nardilisin-1 düzeylerinin MK'li hastalarda tanısal bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda serum nardilisin-1 düzeylerinin MK'li hastalarda ROC eğrisi ile tanısal rolünün önemli olabileceği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte MK erken tespitini öngörmede bulgularımızı prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta seyri ile destekleneyen çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

9. KAYNAKLAR

- ALEXANDRA, MASSON-LECOMTE., MARTA, RAVA., FRANCISCO X, REAL., ARNDT, HARTMANN., YVES, ALLORY., NÚRIA, MALATS. 2014 Inflammatory Biomarkers and Bladder Cancer Prognosis: A Systematic Review 370–396.
- ALFRED, WITJES., J, LEBRET., T, COMPERAT., EM, COWAN., NC, DE SANTIS., M, BRUINS., HM, HERNANDEZ., V., ESPINOS., EL,DUNN., J, RO-UANNE., M, VD., UPDATED. 2016 EAU Kas invaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Kılavuzları. Avro. Urol.,71; 462-475.
- ALICE, LEBRETON., BERTRAND, SÉRAPHIN.2008 Exosome mediated quality control: substrater ecruitmentand molecular activity Sep;1779 (9):558-65..
- ANDERSON J.K. CJA. 2012. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters Campbell-Walsh's Urology, 10th ed.
- ANDREW, AS., MASON, RA., KELSEY, KT., SCHNED, AR., MARSIT, CJ., NELSON, HH., KARAGAS, MR.2009 DNA repair genotype interacts with arsenic exposure to increase bladder cancer risk. Toxicol Lett. May 22; 187(1):10-4.
- ANTOCH, G., SAOUDI, N., KUEHL, H. 2004 Accuracy of whole-body dual-modalityuorine-18-2- uoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. J Clin Oncol.;22:4357–4368.
- ARINCI K EA .1997Anatomi, 1.cilt, 2. Baskı Güneş kitabevi.:401-6.
- AVELLINO, GJ., BOSE, S., WANG, DS. 2016. "Diagnosis and Management of Hematuria". The Surgical Clinics of North America. 96 (3): 503–15.
- AULD DS. 2013 Chapter 78-Catalytic mechanism for metallopeptidases. In: Rawlings ND, Salvesen G, editors. Handbook of proteolytic enzymes. Oxford: Academic Press;. pp.
- BABJUK, M., BURGER, M., COMPERAT, EM., GONTERO, P., MOSTAFID, AH., PALOU, J., VAN RHIJN, BWG., ROUPRET, M., SHARIAT, SF.,

SYLVESTER, R. 2019 European Society of Urology Noninvasive Bladder Cancer Guidelines (Ta T1 and Situ Carcinoma), 76; 639-657.

BARENTSZ, JO. 1996 Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol.*, 6: 129.

BALKWILL, F. (2009) Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 9;361371

BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A., & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.

BLADDER CANCER TREATMENT PDQ Adult Treatment Editorial Board. Published online: May 8, 2020).

BEUKERS, W., VAN, DER., KEUR. KA., KANDIMALLA, R., VERGOUWE, Y., STEYERBERG, EW., BOORMANS, JL. 2017 FGFR3, TERT J and OTX1, urinary biomarker combination as a urinary biomarker combination in a large prospective multicenter study. *Urol* 197: 1410–1418.

BERNSTEIN, HG., STRICKER, R., DOBROWOLNY, H., STEINER, J., BOGERTS, B., TRÜBNER, K., REISER, G. 2013 Nardilysin in human brain diseases 45 (2): 269-78.

BECKER, AB., ROTH, RA., METH. *Enzymol.* 1995 Insulin and pitrilysin: mammal and bacteria containin sulin cleavage enzymes; 693-703

BELL, MD., YAFI, FA., BRIMO, F., STEINBERG, J., APRIKIAN, AG., TANGUAY, S. 2016 Prognostic value of urinary cytology and other biomarkers for recurrence and progression in bladder cancer: a prospective study. (34): 1405-1409

BEKES, EM (2011) Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *The American journal of pathology.*;179:1455–1470.

- BRIERLEY, JD., GOSPODAROWICZ, M., WITTEKIND, C. (EDS). 2017 WILEY-BLACKWELL TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn.
- BOAZ, KURTIS., JIAN, ZHUGE., CAROLINE, OJAIMI., FEI, YE., DONGMING, CAI., DAVID, ZHANG., JOHN T, FALLON., MINGHAO, ZHONG .2016. Recurrent TERT promoter mutations in urothelial carcinoma and potential clinical applications. *Ann. Diagn. Pathol* Apr; 21:7-11.
- CAMPOS, CDM., JACKSON, JM., WITEK, MA., SOPER, SA. Molecular Profiling of Liquid Biopsy Samples for Precision Medicine. 2018 *Cancer J.* Mar/Apr; 24(2):93-103.
- CELİK,O., AKAND, M., KESKİN, MZ., YOLDAŞ, M., İLBEY, YO. 2016 Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients ith bladder cancer larger than 3 cm *20(4):652-6.*
- CHAKRABORTY, A., DASARI, S., LONG, W., MOHAN, C. 2019 Urine protein biomarkers forthe detection, surve illance, and treat mentresponsep rediction of bladder cancer. *Am J Cancer Res* 9 (6):1104
- CHENG, L., CHEVILLE, JC., NEUMANN, RM., BOSTWICK, DG.1999 Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol.* Apr; 23(4):443–447
- COFFİLL, CR., MULLER, PA., OH, HK., NEO ,SP., HOGUE, KA., CHEOK, CF., VOUSDEN ,KH., LANE, DP., BLACKSTOCK, WP., GUNARATNE, J. 2012 Mutant p53 interactome identifies nardilysin as a p53R273H-specific binding partner that promotes invasion. *EMBO Rep.*;13:638–644
- COHEN SM. 2002. Comparative pathology of proliferative lesions of the urinary bladder. *Toxicol Pathol* 30:663–671.
- CHOI, W., PORTEN, S., KIM, S., WILLIS, D., PLIMACK, E.R., HOFFMAN-CENSITS, J., ROTH ,B., CHENG, T., TRAN, M., LEE, I.L., 2014 Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell.*;25:152–165

- COMPERAT, EM., BURGER, M., GONTERO, P., MOSTAFID, AH., PALOU. 2016 Classification of Urothelial Carcinoma and New “World Health Organization Urinary System Tumors Classification and Male Genital Organs”. *Euro. Urol. Focus* 457-466.
- CUMBERBATCH, MG., COX, A., TEARE, D., CATTO, JWF. 2015 Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta analysis. *JAMA Oncol* Dec;1(9):1282-90.
- DAVID, P., WOOD, JR., 2014 MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80 *Campbell Walsh Urology 10th. Edition*
- DOWN, C J., NAIR, R., THURAIRAJA, R. 2016. Bladder cancer. *Surgery Elsevier. mpsur.08.001*
- DESCOTES, F., KARA, N., DECAUSSIN-PETRUCCI, M., PIATON, E., GEIGUER, F., RODRIGUEZ-LAFRASSE, C., TERRIER, JE., LOPEZ, J., RUFFION, A. 2017 Mesane kanserinde idrardaki somatik TERT promotör mutasyonlarını tespit ederek non invaziv nüks tahmini. (117) :583-587
- DI, MASO., M, BOSETTI, C, TABORELLI., M. 2016 Die tary waterin take and bladder cancer risk: An Italian case-control study *Dec; 45:151-156.*
- DRUMM, BT., KOH, SD., ANDERSSON, KE., WARD, SM. 2014 Calcium signalling in Cajal like interstitial cells of the lower urinary tract (10):555-64.
- DOBRUCH, J., DANESHMAND, S., FISCH, M. 2015 Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *69:300-10.*
- EDGE, SB., BYRD, DR., COMPTON, CC. 2010 In: Edge SB, editor. *AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer;. pp. 253-266.*
- ERLINGER, TP., PLATZ, EA., RIFAI, N., HELZLSOUER, KJ. 2004 C reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA; 291:585-90*
- EUSTACE, D., HAN, X., GOODING, R., ROWBOTTOM, A., RICHES, P., HEYDERMAN, E. 1993 Interleukin-6 (IL-6) functions as an autocrine growth factor in cervical carcinomas in vitro. *Gynecol Oncol Jul;50 (1):15-9.*

- FAYSAL A, YAFLI, FADI, BRİMO., JORDAN, STEINBERG., ARMEN G, APRIKIAN., SIMON, TANGUAY., WASSIM, KASSOUF.2015 Prospective Analysis of Sensitivity and Specificity of Urinary Cytology and Other Urinary Biomarkers for Bladder Cancer *Urol Oncol* Feb;33(2):66.e25-31
- FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., MATHERS, C., PARKIN, DM., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., BRAY, F. 2018 Estimating the global cancer incidence and mortality. Citations: 648
- FOULON, T., CADEL, S., PRAT, A., CHESNEAU, V., HOSPITAL, V., SEGRÉTAİN, D., COHEN, P., ANN, ENDOCRINOL., (PARIS) 1997. NRD convertase and aminopeptidase B: two processing metallopeptidases with selectivity for basicresidues. *58* (5): 357-64
- FIGUEROA, JD., KOUTROS, S., COLT, JS.2015. Modification of Occupational Exposures on Bladder Cancer Risk by Common Genetic Polymorphisms. *Natl Cancer Inst* Sep 14;107(11): djv223.
- FUJII T, NISHI E, Ito H, et al. 2017 Nardilysin is involved in autoimmune arthritis via the regulation of tumour necrosis factor alpha secretion. *RMD Open*; 3:e000436.
- FRY,CH., BAYLISS, M., YOUNG. JS,, HUSSAIN, M. 2011 Influence of age and bladder dysfunction on the contractile properties of isolated human detrusor smooth muscle. *BJU Int.* ;108:E91–E96
- GIORGIO, SANTONI., MARIA B, MORELLI., CONSUELO, AMANTINI AND NICOLA BATTELLI. 2018 Urinary Markers in Bladder Cancer *Sep* 7;8:362.
- GREENE, KL., BERRY, A., KONETY, BR. 2006 Diagnostic utility of the Immuno-Cyt/uCyt+ test in bladder cancer. *Rev Urol.* 8:190–7.
- GRIVENNIKOV, SI., GRETEN ,FR., KARIN, M. 2010 Immunity, inflammation and cancer *Cell* (6):883-99.
- GRIMM.T., BUCHNER,A., SCHNEEVOIGT,A.,KRETSCHMER,A.,APFELBECK, M., GRABBERT., JF, JOKISCH., CG. ŞTI, A. KARL., 2016 The effect of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer specific survival in

patients under going radical cystectomy for bladder cell carcinoma of the bladder: results of a single center study. *World J Urol.* May;34(5):703-8.

GULIZ, A., BARKAN, Z., LAURA, TABATABAI., DANIEL FI, KURTYCZ., VIJAYALAKSHMI, PADMANABHAN., RHONA J, SOUERS., MS RITU, NAYAR., CHARLES D. STURGIS. Application Patterns in Urinary Cytopathology Before the Paris System to Report Urine Cytology. *Pathology and Laboratory Medicine Archive*: February, Vol. 144, No. 2 H. 172-176

GUNER, A., KIM, HI. 2019 Biomarkers for Evaluating the Inflammation Status in Patients with Cancer. *19(3):254-277*

HADKHALE, K., MARTINSEN, JI., WEIDERPASS. 2017 Occupational exposure to solvents and bladder cancer: a population-based case control study in Nordic countries. *Int J Cancer*;140:1736–46

HAFEEZ, S., HUDDART, R 2013 Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med.*; 11:104

LAVERY, HUGH J., ZAHARIEVA, BORIANA., MCFADDIN, ANDREW., HEEREMA, NYLA., POHAR, KAMAL S. 2017 A prospective comparison of UroVysion FISH and urine cytology in bladder cancer detection *BMC Cancer* volume 17, Article number: 247.

HUMPHREY, PA., MOCH, H., CUBILLA, AL. ULBRIGHT, TM., REUTER 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur. Urol*; 70(1):106-119.

HUI, ZHANG., XIUHUA, WEN., YONGGANG, ZHANG., XUELI, WEI., TAIYANG, LIU. 2015 Vitamin D deficiency and increased risk of bladder carcinoma: a metaanalysis. *Cell Physiol Biochem*; 37:1686–92.

HIRAOKA, Y., MATSUOKA, T., OHNO, M. 2014 The critical roles of nardilysin in maintaining body temperature homeostasis. *Nat Commun*; 5:3224

HIRAOKA, Y., YOSHIDA, K., OHNO, M., ET AL. 2008 Ectodomain shedding of TNF- α is enhanced by nardilysin via activation of ADAM proteases. *Biochem Biophys Res Commun*; 370:154–8

HOOPER NM. 1994 Families of zinc metalloproteases. *FEBS Lett.*;354:1–6.

- HOSPITAL, V., PRAT, A. 2005. "Nardilysin, a basic-residue mediating cell migration and proliferation specific metallopeptidase". *Protein Pept. Lett.* 11 (5): 501-8
- HOSPITAL, V. 2000 N-arginine dibasic convertase nardilysin isoforms are soluble dibasic-specific metalloendopeptidases that localize in the cytoplasm and at the cell surface. *Biochem J*:587–597.
- HOLGER, MOCH., ANTONIO, L., CUBILLAB, PETERA., HUMPHREY, VICTOR E., REUTERD, THOMAS M., ULBRIGHT. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Pages 93–105
- JAMES D, LEWIS., LAUREL A, HABEL., CHARLES P, QUESENBERRY., BRIAN L, STROM., TIFFANY, PENG., MONIQUE M, HEDDERSON., SAMANTHA F, EHRLICH., RONAC, MAMTANI., WARREN, BILKER., DAVID J, VAUGHN., LISA, NESSEL., STEPHEN K VAN DEN, EEDEN., ASSIAMIRA, FERRARA. 2015 Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*;314(3):265-277.
- JIAYUAN, WU., TAN, LIN., WENKAI., ZHE., CHE., HUANG. 2015 and clinical pathological and prognostic significance of C-reactive protein / albumin ratio in patients with shao Mai solid tumors: updated system review and meta-analysis *Cell Physiol Biochem*; 37:1686–92.
- KANDA K, et al. 2012 Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signalling via enhanced ectodomain shedding of TNF- α *EMBO Mol Med.*; 4 (5):396–411.
- KASSOUF, W., TRABOULSI, SL., SCHMITZ, DRAGER., B., PALOU, J., WITJES, JA., VAN, RHIJN, BW., GROSSMAN, HB., KIEMENEY, LA., GOEBELL, PJ., KAMAT, AM. 2016 Follow-up recommendations of the International Bladder Cancer Network in non-muscle invasive bladder cancer *Urol. Oncol.* 34, 460-468
- KAVALIERIS, L., O'SULLIVAN, P., FRAMPTON, C., GUILFORD P., DARLING, D., JACOBSON, E, 2017 Performance Characteristics of a Very Urine Biomarker Test for Monitoring Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *197*: 1419–1426.

KEITARO, KANDA., HIDEYUKI, KOMEKADO., TATEO, SAWABU., SHOKO, ISHIZU., YUKI, NAKANISHI., MASATO, NAKATSUJI., REIKO, AKITAKE, KAWANO., MIKIKO, OHNO., YOSHINORI, HIRAOKA., MAYUMI, KAWADA., KENJI, KAWADA., YOSHIHARU, SAKAI., KYOICHI, MATSUMOTO., MAKOTO, KUNICHIKA., TAKESHI, KIMURA., HIROSHI, SENO., EIICHIRO, NISHI AND TSUTOMU CHIBA. 2012 Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signalling via enhanced ectodomain shedding of TNF- α EMBO Mol Med.; 4 (5):396–411.

KEITARO, KANDA., JIRO, SAKAMOTO., YOSHIHIDE, MATSUMOTO. 2018 Nardilysin controls intestinal tumorigenesis through HDAC1/p53-dependent transcriptional regulation JCI Insight. Apr 19; 38

KEMENY, MM. 2004. Surgery in older patients. Semin Oncol. Apr; 31(2):175-84.

KIM, TJ., AY, HW., KANG, S., YANG, J., HONG, SH., LEE, JY., HA. 2019 can be an Effective and Useful Method to Verify the Identity of Circulating Tumor Cells Cultured From US Urovision FISH Bladder Cancer Patients. 3259-3266.

KVIST, E., SJOLIN, K E., LAURSEN, H T., ORNTOFT, F., STURMER, M A. 1992 Squamous Cell Metaplasia of the Bladder Urothelium. A Retrospective Study of 36 Patients Jul; 100(7):650-4

KOZO, IKUTA., AKIHISA, FUKUDA., SATOSHI, OGAWA., KENJI, MASUO., NORIHIRO, GOTO., YUKIKO, HIRAMATSU., MOTOYUKI, TSUDA., YOSHITO KIMURA., YOSHIHIDE, MATSUMOTO., YUTO, KIMURA., TAKAHISA, MARUNO., KEITARO, KANDA., KIYOTO, NISHI., KYOICHI, TAKAORI., SHINJI, UEMOTO., SHIGEO TAKAISHI, TSUTOMU CHIBA, EIICHIRO NISHI, HIROSHI SENO. 2018 Nardilysin Inhibits pancreatitis and suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma Initiation In mic Gut; 0:1–11.

LEE-YEE, CHOONG., SHEN-KIAT, LIM., YUNHAO, CHEN., MARIE-CHIEW-SHIA, LOH., WEIYI, TOY., CHOW-YIN, WONG., MANUEL, SALTO-TELLEZ., NILESH, SHAH., YOON-PIN, LIM. 2011 Elevated NRD1 metalloprotease expression plays a role in breast cancer growth and proliferation First Genes Chromosomes Cancer. Oct; 50(10):837-47

- LEE, ST., LAWRENTSCHUK, N., SCOTT, AM. PET In prostate and bladder tumors. *Semin Nucl Med.*2012;42.231-46
- LEPARA Z., DZELALUDIN J. SADOVIC S., OMERBEGOVIC D., LEPR O., SPAHOVIC H. 2017 Serum level of CRP and progression of bladder cancer *Eur Urol Suppl*; 16(11);e2938
- LIU, X., LIU, XIN., WU, YUGL., QINGJIAN, WU., QINGQING, WANG., ZHENXING, YANG., LONGKUN, LI.2017 MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening: 8 (19):32370–32379.
- LI, G., ZHANG, Y., MAO, J., HU, P., CHEN, Q., DING, W., PU, R. 2019 lncRNA TUC338 is a potential diagnostic biomarker for bladder cancer. *J. Cell. Biochem.*120(10):18014-18019.
- LI, J., CHU, M., WANG, S., CHAN, D., QI,S., WU, M., ZHOU, Z., LI, J., NISHI, E., QIN J, WONG, J. 2012 Transkripsiyonel düzenlemede yer alan yeni bir dimetil H3K4 bağlayıcı protein olarak nardilizin tanımlanması ve karakterizasyonu. 287 (13): 10.089-98.
- LIU, Y.R., ORTIZ-BONILLA, C.J.,LEE, Y.F. 2018 Extracellular Vesicles in Bladder Cancer: Biomarkers and Beyond. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 2822.
- LI, HX., LI, M., LI, CL.2010 ImmunoCyt and cytokeratin 20 Immunocytochemistry as adjunct markers for urine cytologic detection of bladder cancer: a prospective study. *Anal Quant Cytol Histol*; 32: 45–52
- LI, Y., GUESSOUS, F., KWON, S., KUMAR, M., IBIDAPO, O., FULLER, L., JOHNSON, E. 2008 PTEN has tumor-promoting properties in the setting of gain-of-function p53 mutations. *Cancer Res.*; 68:1723-1731.
- LI, Z., SUN, M., WANG, F., SHI, J., WANG, K. 2017 Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose response meta-analysis. 55: 210–9.
- MA, Z., CHOW, KM., YAO, J., HERSH.2004 Nuclear shuttling of peptidase nardilysin. *LBArch Biochem Biophys.* Feb 15; 422 (2): 153-60.
- MARIO.W, KRAMER., ANNIKA. HEINISCH, GERD., WEGENER., MAHMOUD, ABBAS., INGA, PETERS., CHRISTOPH, AJ., VON, KLOT. 2014.C-

reagent before cystectomy protein: external of the TNR-C score a validation
Journal of Clinical Oncology 32, no. 4-suppl (February 01) 344-344.

MARKS, P., SOAVE, A., SHARIAT, SF., FAJKOVIC, H. FISCH, M., RINK, M. 2016
"Female with bladder cancer: what and why is there a difference?".
Translational Andrology and Urology. 5 (5): 668–682.

MARCUS G, CUMBERBATCH., MATTEO, ROTA., JAMES W F,CATTO., CARLO
LA, VECCHIA .2015 The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney
Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence
and Mortality Risks . EurUrol 2016 Sep;70(3):458-66.

MARCUS GEORGE KWESI, CUMBERBATCH., IBRAHIM, JUBBER., PETER C,
BLACK., FRANCESCO, ESPERTO., JONINE D, FIGUEROA., ASHISH
M, KAMAT., LAMBERTUS, KIEMENEY., YAIR, LOTAN., KARL,
PANG., DEBRA, T SILVERMAN., ARIANA, ZNAOR., JAMES W,
CATTO. 2018 Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and
Contemporary Update of Risk Factors in Eur Urol Dec;74(6):784-795.

MARGARET A ,KNOWLES., CAROLYN D, HURST. 2015 Molecular Biology of
Bladder Cancer: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Diversity
Jan;15(1):25-41.Nat Rev Cancer

MARY K,SWEENEY., SOROUSH RAIS, BAHRAMI and JENNIFER GORDETSKY.
2017Inverted Urothelial Papilloma: A Review of Diagnostic Pitfalls and
Clinical ManagementCan Urol Assoc J Jan-Feb;11(1-2):66-69.

MASSIMO, MADONIA., PANAGIOTIS, PALIOGIANNIS., TATIANA, SOLINAS.,
ARDUINO ALEKSANDER, MANGONI., CIRIACO, CARRU., ANGELO,
ZINELLU. 2018 Neutrophil to lymphocyte ratio and muscular invasion in
early-stage bladder cancer: a meta-analysis EUR. J. ONCOL. Vol. 23, n. 2,
pp. 65-71,

MACLENNAN, G.T 2007.Histologic grading of noninvasive papillary urothelial
neoplasms. Eur Urol,. 51: 889.

MASATO, OKAMOTO., KAZUNORI, HATTORI., RYOICHI, OYASU. 1997
interleukin-6 functions as an autocrine growth factor in human bladder
carcinoma cell lines in vitro Int. J. Cancer: 72, 149–154.

- MENDEZ, WM., EFTIM, S., COHEN, J., WARREN, ISAAC., COWDEN, JOHN., LEE JANICE, S., SAMS, REEDER. 2017. Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. counties. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; May;27(3):235-243.
- MESSING, EM., TANGEN, C., LERNER, MACK., PC, SVATEK., RS., EVANS, CP., HAFEZ, KS. 2018. The Effect of Gemcitabine In Saline Intravesical Insertion on Tumor Recurrence After Resection of Suspected Low-Grade Muscle-Invasive Bladder Cancer: SWOG S0337 Randomized Clinical Study. *JAMA*, 319, 1880-1888
- MBEUTCHA, A., LUCCA, I., MATHIEU, R., LOTAN, Y., SHARIAT, SF. 2016. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 43:47–62.
- MCGRATH, M., MICHAUD, DS., DE VIVO, I. 2006. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*;163:236-244.
- NABIL, G., SEIDAH, ANNIK., PRAT. 2002. Precursor convertases in the secretory pathway, cytosol and extracellular milieu. *Essays Biochem* 38: 79–94.
- NOLTE-ERNSTING, C (2006) Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*,16: 2670.
- NAOHIRO, URAOKA., NAOHIDE, OUE., NAOYA, SAKAMOTO., KAZUHIRO, SENTANI., HTOO ZARNI OO., YUTAKA, NAITO., TSUYOSHI, NOGUCHI AND WATARU YASUI. 2013. NRD1, which encodes nardilysin protein, promotes esophageal cancer cell invasion through induction of MMP2 and MMP3 expression. *Cancer Sci* 105: 134–140
- NIELSEN ME, SHARIAT SF, KARAKIEWICZ PI, LOTAN Y, ROGERS CG, AMIEL GE, BASTIAN PJ, VAZINA A, GUPTA A, LERNER SP, SAGALOWSKY AI, SCHOENBERG MP, PALAPATTU GS. 2007. Bladder Cancer Research Consortium (BCRC). *Eur Urol*. Mar; 51(3):699-706; discussion 706-8
- NISHI, E., PRAT, A., HASTANE, V., ELENIUS, K., KLAGSBRUN, M. 2001. N-arginine dibasic convertase is a specific receptor for heparin-binding EGF-like growth factor mediating cell migration. *EMBO J*. 13: 3342-50

- NISHI, E., RAWLINGS, ND., SALVESEN, G. 2013 Nardilysin. Handbook of Proteolytic Enzymes. Cambridge, MA: Academic Press;1421–1426.
- NISHI K., SATO Y., OHNO M., HIRAOKA Y., SAIJO S., SAKAMOTO J., CHEN PM., MORITA Y., MATSUDA S., IWASAKI K., SUGIZAKI K., HARADA N., MUKUMOTO Y., KIYONARI H., FURUYAMA K., KAWAGUCHI Y., UEMOTO S., KITA T., INAGAKI N., KIMURA T., NISHI E. 2016 Pankreatik β -Hücre İşlevini Korumak İçin Nardilysin gereklidir. *Diyabet*. 65 (10): 3015-27.
- NISHI, E., HIRAOKA, Y., YOSHIDA, K., et al. 2006 Nardilysin enhances ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor through activation of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme. *J Biol Chem*;281:31164–72
- NOON, AP., MARTINSEN, JI., CATTO, JWF. 2018 Occupation and Bladder Cancer Phenotype: Identification of Workplace Patterns That Increase the Risk of Advanced Disease Beyond Overall Incidence. *Eur Urol Focus*; 4:725-30
- PARK, GB., KIM, D., KIM, YS., KIM, JW., GÜNEŞ, H., ROH, KH, YANG, JW., HUR, DY. 2015 Regulation of ADAM10 and ADAM17 by Sorafenib, Prevents Epithelial-Mesenchymal Transition in Epstein-Barr Virus Infected Retina Pigment Epithelial Cells *Invest Ophthalmol VisSci*. 56 (9): 5162-73.
- PICHLER, R., FRITZ, J., TULCHINER, G., KLINGLMAIR, G., SOLEIMAN, A., HORNIN, GER ., W. 2018. Increase in accuracy of a new mRNA-base urine test for bladder cancer surveillance *121:29–37*.
- RAMAN, SP., HORTON, KM., FISHMAN, EK. 2012 Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: optimizing image interpretation with 3D reconstructions. *Abdom Imaging*.; 37:1129–1140
- RAWLINGS ND, BARRETT AJ (1995). "Evolutionary families of metallopeptidases". *Methods in Enzymology*. 248: 183–228.
- ROBERTSON, AG., KIM, J., ALAHMADIE, H. 2017 Comprehensive Molecular Characterization of Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cell*;171:540-556.e25.

- ROY MANO., J, BANIEL., O, SHOSHANY et al. 2015 “Neutrophil-lymphocyteratio predicts progression and recurrence of non-muscle invasive bladder cancer”, *Urological Oncology* Feb;33(2):67.e1-7.
- ROSENTHAL, DL. (2016) *The Paris System for Reporting Urinary Cytology Switzerland.*
- ROSSI, G., IGNATIADIS, M. 2019 Promises and Pitfalls of Using Liquid Biopsy for Precision Medicine. *Cancer Res.* Jun 1; 79(11):2798-2804.
- RUILIANG, WANG., YANG, YAN., SHENGHUA, LIU., CORRESPONDING, XUDONG.YAO. 2019 Comparison of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy *Biomed Res Int.*: 3628384.
- RUI, BATISTA., NUNO, VINAGRE., SARA, MEIRELES., JOÃO, VINAGRE., HUGO, PRAZERES., RICARDO, LEÃO., VALDEMAR, MÁXIMO AND PAULA SOARES. 2020 Biomarkers for Bladder Cancer Diagnosis and Surveillance: A Comprehensive Diagnostics, 10(1), 39
- RUI, BATISTA., JOÃO, VINAGRE., HUGO, PRAZERES., CRISTINA, SAMPAIO., PEDRO, PERALTA., PAULO, CONCEIÇÃO., AMÍLCAR, SISMEIRO. Validation of a Novel, Sensitive, and Specific Urine-Based Test for Recurrence Surveillance of Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in a Comprehensive Multicenter Study *Front Genet* Dec 18; 10:1237
- SACIT, NURİ., GORGEL, YİĞİT, AKIN., ESRA, MELTEM., KOÇ. 2019 Systemic immune inflammation index in muscle invasive bladder cancer retrospective study: first results of a single centre. *Int Urol Nephrol* Mar; 52 (3): 469-473.
- SANCHEZ, FREIRE., V, BURKHARD., FC, SCHMITZ., A, KESSLER., TM. MONASTYRSKAYA, K. 2011 Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. *BJU Int.* Jul;108 (2 Pt 2):E126-35.
- SANLI, O., DOBRUCH J., KNOWLES, MA., BURGER, M., ALEMOZAFFA, R M., NIELSEN, ME., LOTAN, Y. 2017 Mesane kanseri. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017; 3: 17022

- SELLERS, D., CHESS-WILLIAMS, R., MICHEL MC. 2018 Modulation of lower urinary tract smooth muscle contraction and relaxation by the urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* Jul;391(7):675-694
- SESTERHENN, I., KWAST, KT., MAZEROLLES, C. 2002 Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002 Jan;440(1):3–11
- SHOKO, ISHIZU-HIGASHI., HIROSHI, SENO., EIICHIRO, NISHI., YOSHIHIDE, MATSUMOTO., KOZO, IKUTA., MOTOYUKI, TSUDA., YOSHITO, KIMURA., YUTAKA, TAKADA., YUTO, KIMURA., YUKI, NAKANISHI., KEITARO, KANDA., HIDEYUKI, KOMEKADO., TSUTOMU, CHIBA. 2014 Deletion of Nardilysin Prevents the Development of Steatohepatitis and Liver Fibrotic Changes *journal. pone.0098017*
- SILVERMAN, DT., KOUTROS, S., FIGUEROA J, ET AL. 2018. *Bladder Cancer. Schottenfeld and Fraumeni cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press,
- SILVIA, LETASIOVA., CORRESPONDING, AUTHOR., ALZBETA, MEDVEDOVA., ANDREA, SOVCIKOVA., MARIA, DUSINSKA., KATARÍNA, VOLKOVOV A., CLAUDIA, MOSOIU., 3 ANDALENA, BARTONOVA. 2012 *Bladder cancer, a review of the environmental risk factors* 11(Suppl 1): S11.
- MIKI, S., IWANO., Y, MIKI, M, YAMAMOTO., B, TANG., K, YOKOKAWA., T, SONODA., T, HIRANO., T, KISHIMOTO. 1989 Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. *Jul 3;250(2):607-10.*
- SEBAHATTİN, ALBAYRAK., KURSAD, ZENGİN., SERHAT, TANIK., MUHİTTİN ATAR., SERHAT. HALUK., ÜNAL., M. ABDURRAHİM., İMAMOĞLU., MESUT., GURDA. 2016 Neutrophil-lymphocyte ratio, muscle non-invasive bladder cancer Can it be used to predict relapse and progression. *Kaohsiung journal of medical sciens* 32,327-333
- .SPRINGER, S.U., CHEN, C.H., RODRIGUEZ, PENA., M.D.C, LI., L, DOUVILLE., C, WANG., Y, COHEN., J.D, TAHERI., D, SILLIMAN., N, SCHAEFER., J, ET AL. 2018 Non-invasive detection of urothelial cancer through the analysis of driver gene mutations and aneuploidy. *eLife*, 7, e32134.

- TAN, WS., TAN, WP., TAN, MY., ET AL .2018 Novel urinary biomarkers for the detection of bladder cancer: a systematic review. *C69*:39–52
- TANAGHO. EA (2007) Anatomy of genitourinary tract, Smith's General Urology, 17th edition, Jack W. McAninch and Tanagho E, USA, , 1-17.
- TETU B (2009)Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.*, 22 Suppl 2: S53.
- TRENTI, E., D'ELIA, C., MIAN, C., SCHWENENBACHER, C., HANSPETER, E., PYCHA, A., KAFKA.2019. The diagnostic predictive value of the Bladder EpiCheck test in the follow-up of patients with non-muscular invasive bladder cancer.*(127)*: 465-469.
- TOMOAKI, YOH., ETSURO, HATANO., YOSUKE, KASAI., HIROAKI, FUJI., KIYOTO, NISHI., KAN, TORIGUCHI., HIDEAKI, SUEOKA., MIKIKO, OHNO., SATORU, SEO., KEIKO, IWASAKO., KOJIRO, TAURA., RINA, YAMAGUCHI., MASATO, KUROKAWA., JIRO, FUJIMOTO., TAKESHI, KIMURA., SHINJI, UEMOTO AND EIICHIRO, NISHI.A. 2019 Serum Nardilysin, a Surrogate Marker for Epithelial–Mesenchymal Transition, Predicts Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Surgical Resection . *CCR-18-0124*
- TOSHIMICHI, TANAKA., MASAHIKO, WATANABE., KEISHI, YAMASHITA. 2018. Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions in human cancer. *Oncotarget*. Mar 23; 9(22): 16234–16247.
- OLSSON, H., HULTMAN, P., ROSELL, J., JAHNSON, S. 2013 Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. *Scand J Urol*. Jun;47(3):188-95.
- VERONIKA, BACIKOVA., JOSEF, PASULKA., KAREL, KUBICEK., AND RICHARD, STEFL. 2014 Structure and semi-sequence-specific RNA binding of Nrd1. *Nucleic Acids Res*. Aug 1; 42(12): 8024–8038.
- VINCENZO, FAVILLA., TOMMASO, CASTELLI., DANIELE, URZÌ., GIULIO, REALE., SALVATORE, PRIVITERA., ANTONIO, SALICI., GIORGIO, IVAN RUSSO., SEBASTIANO, CIMINO., GIUSEPPE, MORGIA. 2016

Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-institutional longitudinal study 42 (4): 685-693

YAIR, LOTAN., PAUL, OSULLIVAN., JAY D, RAMAN., SHAROKH F, SHARIAT., LAIMONIS, KAVALIERIS., CHRIS, FRAMPTON., PARRY, GUILFORD., CARTHIKA, LUXMANAN., JAMES ,SUTTIE., HENRY, CRIST., DOUGLAS, SCHERR., SCOTT, ASROFF., EVAN, GOLDFISCHER., JEFFREY, THILL., DAVID, DARLING. Clinical Comparison of Noninvasive Urine Tests for Ruling Out Recurrent Urothelial Carcinoma.2017 Urol Oncol Aug;35 (8):531.e15-531.e22.

YUTO, KIMURA., K, IKUTA., T, KIMURA., T, CHIBA., H, OSHIMA., M, OSHIMA. 2017 Nardilysin regulates inflammation metaplasia and tumors in murine stomach Feb 23;7:43052.

YOSHINORI, HIRAOKA., TATSUHIKO, MATSUOKA., MIKIKO, OHNO., KAZUHIRO, NAKAMURA., SAYAKA, SAIJO. 2014 Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis. Nature Communications volume 5:3224

YOSUKE, KASAI., KAN, TORIGUCHI., ETSURO, HATANO., KIYOTO, NISHI., MIKIKO, OHNO., TOMOAKI, YOH., KEITA, FUKUYAMA., TAKAHIRO, NISHIO., MASAYUKI, OKUNO., KEIKO, IWASAKO., SATORU, SEO., KOJIRO, TAURA., MASATO, KUROKAWA., MAKOTO, KUNICHIKA., SHINJI, UEMOTO., AND EIICHIRO, NISHI. 2017. Nardilysin promotes hepatocellular carcinoma through activation of signaltransdu-cer andactivator of transcription 3. Cancer Sci; May; 108(5): 910–917.

YU, H., PARDOLL, D., JOVE R.2009 STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3.Nat RevCancer 9: 798 – 809.

ZHANG ,S M., JENNIFER, LIN., NANCY R, COOK., I-MIN, LEE., JOANN E, MANSON., JULIE E, BURING., PAUL M, RIDKER. 2007 C-reactive protein and risk of breastcancer. J Natl Cancer Inst. Jun 6;99 (11):890-4

ZHANG, WENTAO., WANG, RUILIANG., MA, WENCHAO., WU, YUAN., MASKEY, NIRAJ., GUO, YADONG., LIU, JI., MAO, SHIYU., ZHANG, JUNFENG., YAO, XUDONG., LIU, YONGZHEN. 2019 Systemic immune

inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy *Ann Transl Med.* 2019

WHITESIDE, TL. 2008 The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth *Oncogene.* Oct 6; 27(45): 5904–5912.

XYLINAS ,E., KLUTH LA, RIEKEN, M.,. Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol* 2014; 32:222-9. 10.1016/j.urolonc.2013.06.001



EKLER**EK.1 ÖZGEÇMİŞ****Kişisel Bilgiler**

Adı Soyadı: FATMA KOÇ	Uyruğu: TC
Doğum Yeri: SÜLEYMANPAŞA/TEKİRDAĞ	Doğum Tarihi: 20.06.1992
Tel: 05054253552	E posta: fatmakoc59@hotmail.com
Yabancı Dil: İngilizce	Medeni Durumu: Bekar

Eğitim Blgileri

Eğitim Düzeyi	Lise / Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2016-halen
Fakülte	İstanbul Üni. Hasan Ali Yücel Eği. Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Formasyon Eğitimi	2015-2016
Fakülte	Düzce Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2010 -2014
Lise	Tekirdağ Tuğlaclar Lisesi-Fen Bilimleri	2006 -2010

İş Tecrübesi

Namık Üniversitesi Araştırma Hastanesi	Biyokimya Laborantı	2015 devam
---	---------------------	------------

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi

EK.2 ETİK KURUL ONAYI

GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURE BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Mesane Tümörlerinde Nardilyisin I Düzeyinin Araştırılması			Tarih:	30.05.2019	
	Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı/ Uzmanlık Alanı/ Bulunduğu Merkez	Doç. Dr. Savaş GÜZEL / Tıbbi Biyokimya / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi			Protokol No:	2019.93.06.14	
	Araştırmanın Türü, Destekleyicisi Ve Merkezleri	Türü	Prospektif	<input checked="" type="checkbox"/>	Merkezleri	Yak Merkezli	<input checked="" type="checkbox"/>
			Retrospektif	<input type="checkbox"/>		Çok Merkezli	<input type="checkbox"/>
Destekleyicisi ve Bütçesi	Diger ise belirtiniz:	TUCBİTAK	<input type="checkbox"/>	1440 ₺			
		TNKO BAP	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ							
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla kararlaştırılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.							

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	Çocuk Cerrahisi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Barış TOPÇU	İstatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKARAMANLI GÖR	Kardiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ömit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Soner Pınar KARA	İç Hastalıklar	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ubak COŞKUNKAN	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıklar Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ
İmza:

Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
Dahili: (0282) 250 59 04
e- posta: odren@berizsko.edu.tr