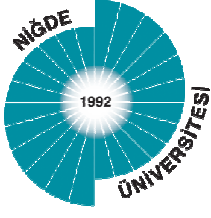


F. AYBUĞA, 2016



T.C.  
NİĞDE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT VE MESANE KANSERLİ HASTALARDA ATG GEN  
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMA AYBUĞA

NİĞDE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2016



T.C.  
NİĞDE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PROSTAT VE MESANE KANSERLİ HASTALARDA ATG GEN  
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

FATMA AYBUĞA

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Doç. Dr. SONGÜL BUDAK DİLER

Haziran 2016

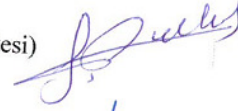


**Fatma AYBUĞA** tarafından **Doç. Dr. Songül BUDAK DİLER** danışmanlığında hazırlanan “**Prostat ve Mesane Kanserli Hastalarda ATG Gen Polimorfizminin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji** Ana Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Fikriye POLAT (Kocaeli Üniversitesi)



Üye : Doç. Dr. Songül BUDAK DİLER (Niğde Üniversitesi)



Üye : (Doç. Dr. Recep KARA) (Niğde Üniversitesi)



**ONAY:**

Bu tez, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenmiş olan yukarıdaki jüri üyeleri tarafından ....../...../20.... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu’nun ....../...../20.... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

...../...../20...

**Doç. Dr. Murat BARUT**  
**MÜDÜR**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Fatma AYBUĞA



## ÖZET

### PROSTAT VE MESANE KANSERLİ HASTALARDA ATG GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

AYBUĞA, Fatma

Niğde Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Songül BUDAK DİLER

Haziran 2016, 52 sayfa

Prostat ve mesane kanserleri, batı toplumunda en sık rastlanan kanserdir ve doğuda yaşayan insanlarda da artış göstermektedir. Genetik ve epigenetik farklılıklar bu kanserlerin oluşumunda önemli bir rol oynar. Otofaji, genellikle hücrenin hayatta kalımıyla ilgili önemli bir mekanizmadır. Biz bu çalışmada, ATG16L1 (Thr300Ala) polimorfizminin prostat ve mesane kanseri ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Bu araştırmada, 269 sağlıklı kontrol ve 131 hasta (62 prostat kanserli, 69 mesane kanserli) bireyi çalışıldı. Prostat ve mesane kanserli hastaların DNA'larından, ATG16L1 (rs2241880) gen bölgesi PCR yöntemiyle çoğaltılarak RFLP yapıldı. Çalışmamızda, Prostat hastalarında AG genotipi %34, kontrolde %42, AA genotipi %35, %27 ve GG genotipi %31, %31 olarak bulundu. Mesane kanserli hastalarda AA (yabani tip) genotipi %35, kontrolde %32, AG (heterozigot mutant) %40, %40 ve GG (homozigot mutant) %25, %28 olarak belirlendi. Yaptığımız bu araştırmada, Türk toplumunda, ATG16L1 (Thr300Ala) polimorfizminin prostat ve mesane kanserli hastalarla kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı bulundu.

*Anahtar kelimeler:* Prostat kanseri, mesane kanseri, ATG16L1 geni, Tek nükleotid polimorfizmi, RFLP

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF THE ATG GENE POLYMORPHISM IN THE PROSTATE AND BLADDER CANCERS CASES

AYBUĞA, Fatma

Nigde University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Civil Engineering

Supervisor : Assistant Professor Dr. Songül BUDAK DİLER

June 2016, 52 pages

Prostate and bladder cancers are the most common cancer in Western population and its rate is increasing in the Eastern World. There are multiple reasons for the formation of prostate and bladder cancer. Genetic and epigenetic differences play an important role in the development of these cancers. Autophagy is usually an important mechanism associated with survival at the cell. In this study, we aimed to determine if ATG16L1 (Thr300Ala) polymorphism is associated with an increased risk of developing Prostate cancers (PCa) and bladder cancers (BCa) and to establish correlations between ATG16L1 genotypes and morphological parameters. This study included 269 healthy controls and 131 patients (62 PCa and 69 BCa) with PCa and BCa. The ATG16L1 (rs2241880) gene regions were amplified using polymerase chain reaction (PCR), detected by restriction fragment length polymorphism (RFLP). At the end of our research, we found the genotype AG was prevalent on patients and controls (34% vs 42%), followed by genotypes AA (35% vs 27%) and GG (31% vs 31%) in PCa. The prevalence of genotypes of AA (wild-type), AG (heterozygous mutant) and GG (homozygous mutant) profiles for the Atg16L1 Thr300Ala polymorphism were 35%, 40% and 25% respectively in BCa patients, and 32%, 40% and 28% respectively in healthy control groups. The G allele frequency was 0.53 for in BCa patients and the control groups. Any association was not found for ATG16L1 (Thr300Ala) polymorphism between patients with PCa and BCa and the control groups in Turkish population.

*Keywords:* Prostate cancer, bladder cancer, ATG16L1 gene, single nucleotide polymorphism, RFLP

## ÖN SÖZ

Bu yüksek lisans tezinde, prostat ve mesane kanseri hastalarında Atg16L1 (Thr300Ala) gen polimorfizmi çalışılmıştır.

Araştırma konusunun belirlenmesinde, gerekli literatürlere ulaşmada, bilgi birikimi ve önerileri ile bana yol gösteren ve her türlü desteği sağlayan danışman hocam sayın Doç. Dr. Songül BUDAK DİLER'e teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan babam Şaban AYBUĞA ve annem Döne AYBUĞA' ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu çalışma, Niğde Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından, Yüksek Lisans Tez Projesi olarak (FEB 2015-33, YÜLTEP) desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
ÖN SÖZ .....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
BÖLÜM I. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Kanser .....	4
2.1.1 Dünyada ve Türkiye’de kanser.....	5
2.2 Prostat Kanseri .....	7
2.2.1 Prostat bezi .....	7
2.2.2 Epidemiyolojisi.....	9
2.2.3 Etiyolojisi .....	10
2.2.3.1 Genetik .....	10
2.2.3.2 Yaş .....	11
2.2.3.3 Coğrafik özellik .....	12
2.2.3.4 Hormonlar .....	12
2.2.3.5 Irk.....	12
2.2.3.6 Pestisitler .....	12
2.2.4.7 Diyet.....	13
2.3 Mesane Kanseri .....	13
2.3.1 Mesane .....	13

2.3.2 Mesane kanseri .....	14
2.3.3 Epidemiyolojisi.....	15
2.3.4 Etiyolojisi .....	16
2.3.4.1 Sigara .....	16
2.3.4.2 Yaş .....	17
2.3.4.4 Genetik faktörler .....	18
2.3.4.5 Pelvik radyasyon.....	18
2.3.4.6 Gıda maddeleri .....	18
2.3.4.7 Bakteri ve virüs.....	18
2.3.4.8 İlaçlar .....	19
2.4 Otofaji .....	19
2.4.1 Otofajinin basamakları.....	22
2.4.1.1 Otofajinin başlama aşaması.....	23
2.4.1.2 Çekirdeklenme aşaması.....	24
2.4.1.3 Uzama aşaması .....	24
2.4.1.4 Toplanma aşaması.....	25
2.4.1.5 Lizozomla birleşme aşaması ve yıkım .....	25
2.4.2 Otofajinin düzenlenmesi .....	25
2.4.3 Otofaji ve kanser.....	26
<b>BÖLÜM III. MATERYAL METOD .....</b>	<b>29</b>
3.1 Materyal .....	29
3.1.1 Hastalar .....	29
3.1.2 Primerler.....	29
3.1.3 Kimyasallar .....	30
3.1.4 Restriksiyon endonükleazlar .....	30
3.1.5 Polimeraz zincir reaksiyonu malzemeleri .....	30

3.1.6 Standart tamponlar ve içerikleri .....	31
3.2 Yöntemler .....	31
3.2.1 DNA izolasyonu .....	31
3.2.2 Polimeraz zincir reaksiyonu .....	31
3.2.3 Restriksiyon endonükleaz analizi .....	32
3.2.4 Agoroz jel elektroforezi .....	32
3.3 İstatistiksel Analizler .....	33
BÖLÜM IV. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	34
KAYNAKLAR .....	42
ÖZGEÇMİŞ .....	51
TEZ ÇALIŞMASINDAN ÜRETİLEN ESERLER (MAKALE, BİLDİRİ, POSTER VB.).....	52

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Uluslar arası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser çeşidi .....	9
Çizelge 2.2. Prostat Kanserine yatkınlığı olan genler .....	10
Çizelge 2.3. Otofaji genlerinin memelilerdeki ve mayalardaki isimleri .....	21
Çizelge 2.4. Otofaji gen/proteinlerinin ilişkili olduğu hastalıklar .....	28
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan primer dizileri ve enzim .....	29
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan enzim ve tanpon çözeltisi .....	30
Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan tanpon ve içerikleri .....	31
Çizelge 4.1 Prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri .....	34
Çizelge 4.2. Prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunda, ATG16L1 polimorphizminde, genotip ve allel frekansları dağılımı .....	35
Çizelge 4.3. Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri .....	36
Çizelge 4.4. Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunda, ATG16L1 polimorphizminde, genotip ve allel frekansları dağılımı .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Globocan 2012 verileri .....	6
Şekil 2.2. Prostat bezi .....	8
Şekil 2.3. Prostat kanseri .....	9
Şekil 2.4. 50-69 Yaş Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Yüzde Dağılımları .....	11
Şekil 2.5. 80 ve Üzeri Yaşlardaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Yüzde Dağılımları .....	11
Şekil 2.6. Erkeklerde ve kadınlarda mesane .....	14
Şekil 2.7. Mesane kanseri .....	15
Şekil 2.8. Mesane kanserinin görülme sıklığının yaşa göre dağılımı.....	17
Şekil 2.9. Otofaji mekanizması.....	20
Şekil 2.10. Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılıklı otofaji.....	20
Şekil 2.11. Otofaji mekanizması başlatılma, çekirdeklenme, zar uzaması, toplanma ve yıkım .....	22
Şekil 2.12. Otofajinin başlatılma aşaması.....	23
Şekil 2.13. Çekirdeklenme aşaması.....	24
Şekil 2.14. Zar uzaması için iki ubikütin benzeri sistemin oluşumu.....	25
Şekil 2.15. Otofaji ve kanser.....	27
Şekil 4.1. Prostat kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımının yüzde % değerleri .....	35
Şekil 4.2. Prostat kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizmi allel frekansının yüzde (%) değerleri.....	36
Şekil 4.3. Mesane kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımının yüzde % değerleri .....	38

Şekil 4.4. Mesane kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizmi allel frekansının yüzde (%) değerleri.....39



## FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 3.1. DNA'dan PCR yöntemi ile çoğaltılan ATG16L1'in jel görüntüsü.....	32
Fotoğraf 4.1. Mesane ATG16L1 RPLF jel görüntüsü.....	38



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
μ	Mikron
μl	Mikrolitre
mM	milimolar
M	Molar
ml	Mililitre
g	gram
dk	Dakika
sn	Saniye
V	Volt
cm	Santimetre
°C	Santigrat
%	Yüzde

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
Atg	Autophagy- related proteins
ATG16L1	Autophagy-related 16-like 1
ASAP	Atipik küçük asiner proliferasyon
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility Gene 1
Bcl-2	B cell Lymphoma 2
CH	Crohn hastalığı
DHT	Dihidrotestesteron
DNA	Deoksiribonükleik asit
FE	Fosfodiletanalomin
GWAS	Genomewide association studies
H <sub>2</sub> O	Su
IARC	Uluslararası kanser ajansı
KAEK	Klinik Araştırma Etik Kurulu
KFERQ	Lys-Phe-Glu-Arg-Gln

M.Ö	Milattan önce
mTORC1	mammalian Target Of Rapamicin Complex 1
c-Myc	C-myelocytomatosis gene
MK	Mesane Kanseri
PAS	preautophagosomal structure,
PI3K	Sınıf III Fosfotidilinositol 3-Kinase
PIN	prototik epitalyal neoplazi
PK	Prostat Kanseri
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonunda
TOR	Target of rapamycin
ULK	Unc-51 like autophagy activating kinase 1
ÜK	Ülseratif kolit
Vps34	Vacuolar protein sorting 34

## BÖLÜM I

### GİRİŞ

Kanser, içinde bulunduğumuz 21. yüzyılın en önemli mediko-biyolojik problemlerinden birini oluşturmaktadır. Bu problemin metabolizması, günümüzde, hala tam olarak çözümlenememiştir. Malign hücre popülasyonunun kontrolsüz çoğalmasına neoplastik büyüme denir. Neoplazi patogeneğinde, birçok genetik faktörlerin rol oynadığı kanıtlanmış olsa da, neoplastik büyümeye sebep olan karmaşık moleküler mekanizmalar hala anlaşılammıştır. Bunlardan, genetik hasarın, neoplazinin ana tetikleyici mekanizması olduğu düşünülmektedir (Loktionov, 2004). Prostat, kolon ve meme kanserlerinde otofajinin inhibisyonu, bu hücrelerin radyo terapiyle ölüm oranını artırmaktadır (Öz Arslan vd., 2011).

Prostat kanseri (PK), erkeklerde sık görülen ve ölüme sebep olan önemli bir kanser türüdür (Tong ve Li, 2004). Epidemiyolojik çalışmalar, PK olan erkeklerin yaklaşık %10'nunun bir veya daha fazla akraba öyküsüne sahip olduğunu göstermektedir. Birinci derece de akrabası PK olan bireylerin, diğerlerinden 2-3 kat daha fazla bu hastalığa yakalanma riskinin olduğu belirlenmiştir (Beebe-Dimmer vd., 2014).

Kromozomlar üzerinde yapılan çalışmalarda, insan kromozomlarının 3p, 7q, 9q, 10q, 11p, 13q, 16q, 17p ve 18q bölgelerinin PK'da önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Nihei vd.,1999; Ruddon, 1995; Singh vd., 2002; Vanaja vd., 2003). Ayrıca, eNOS geninin T-786C, G894T, intron 4 VNTR (4a/b) polimorfizmleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu gen bölgelerinin de prostat ve mesane kanseri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Amasyalı vd., 2012; Safarinejad vd., 2013; Şanlı vd., 2011; Verim vd., 2013).

Mesane kanseri (MK), idrar yollarında en çok görülen kanser türleri arasında, erkeklerde dördüncü, kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır. Bu kanser çeşidi, çocuklar da dâhil olmak üzere her yaşta gözlenmekle birlikte, en çok, orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. MK ile ilgili yapılan çalışmalarda, Ras, AKT1, Pten, p53, EGFR, Rb, c-myc gibi pek çok gende mutasyon gözlenmiş ve bu mutasyonların,

hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Aveyard vd., 1999; Buyru vd., 2003; Greenblatt vd., 1994; Knowles vd., 2009; Sardi vd., 1998).

Son yıllarda, bilim adamları tarafından yapılan çalışmalarda, bugüne kadar bildiğimiz, programlı hücre ölüm mekanizması apoptoz ile programsız hücre ölüm mekanizması nekroza ilave olarak, en az yedi ölüm mekanizması daha tespit edilmiş ve bunlardan en önemlisinin otofaji olduğu bildirilmiştir (Öz Arslan vd., 2011).

Otofaji; hücre içi büyük moleküllerin ve organellerin bir kesecik içine alınarak, lizozomlara yönlendirilmesi ve burada lizozomla birleşerek parçalanmasına yol açan önemli bir hücre ölüm mekanizmasıdır (CH Eng ve RT Abraham, 2011; Öz Arslan vd., 2011). Bu mekanizmanın, oksidatif stres, büyüme faktörü, besin yokluğu gibi birçok stres durumunda hücre içi geri dönüşümü sağlayarak, hücrenin hayatta kalmasına yardım ettiği belirlenmiştir. Ayrıca morfogenesis, hücre farklılaşması ve yaşlanma gibi durumlarda da işlev gördüğü tespit edilmiştir (Bordon, 2016., İzmirli vd., 2014).

Otofaji, makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılıklı otofaji olmak üzere, üç alt grupta incelenmektedir (Cuervo A., 2004; İzmirli vd., 2014). Bunlardan makrotofajinin, protein ve hasar görmüş organellerin parçalanmasında, Mikrotofajinin; sitoplazma içeriğinin lizozom tarafından yenilmesinde ve Şaperon aracılıklı otofajinin ise, KFERQ (K, lysine; F, phenylalanine; E, glutamic acid; R, arginine; O, glutamine) motifli proteinlerin lizozom zarına seçici bir şekilde taşınmasında görev aldığı belirlenmiştir (İzmirli vd., 2014).

Otofaji mekanizmasında, görev yapan proteinlerin çoğunun otofajiyle bağlantılı proteinler (ATG; Autophagy- related proteins) olduğu tespit edilmiştir. İlk olarak mayada keşfedilen bu proteinlerin, çeşitli kompleksler yaparak, otofagozom ve otofajik kesecik (izolasyon membranında) oluşumunda görev yaptığı belirlenmiştir (Gözüaçık, ve Kimchi, 2004; Öz Arslan vd., 2011; Şimşek ve Vatansever, 2014). Bu genlerden, Atg16L1 gen ürünü proteininin, Atg5, Atg12 ve Atg8 gen ürünü proteinleriyle kompleks yaparak, otofagozomda, çift membran yapısının oluşumunda görev aldığı tespit edilmiştir (Öz Arslan vd., 2011). Bu gende meydana gelen mutasyonların, özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda

gösterilmiştir (Csöngöi vd., 2014; Scolaron vd., 2014). Otofajinin hücre içindeki önemli işlevini üstlenen genler Atg16L1, Atg3, Atg5, Atg7, ve Atg9 olup, bu genleri taşımayan farelerde otofajinin işlevsel olmadığı ve bu farelerin besin yokluğunda doğumdan hemen sonra öldüğü tespit edilmiştir (Öz Arslan vd., 2011; Wiraman vd., 2012).

Biz de bu çalışmamızda, ATG genlerinden olan ATG16L1 gen polimorfiziminin, prostat ve mesane kanseri ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Ülkemizde, prostat ve mesane kanserlerinde ATG16L1 gen polimorfizm ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yukarıda verdiğimiz bilgiler ışığında bu çalışmamızda, ilk kez Türk toplumunda prostat ve mesane kanseri hastalarında, ATG16L1 gen polimorfizmi dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

## BÖLÜM II

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 Kanser

Kanser, canlının normal yaşamına zarar verecek şekilde kontrolsüz hücre bölünmesidir. (Topaktaş, 2014). İlk defa kanser terimi, Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından, yavaş gelişen ve iyileşmeyen yaralar için kullanmıştır. Latince 'cancer' (Yunancada 'carcinoma') yengeç anlamına gelmektedir. Yengeç, düşmanını kısırdıktan sonra uzun lifli kollarıyla avını sıkıca tutarak ve yavaş yavaş kemirerek yer. Kanserde tedavi edilmediği takdirde, insanı zayıflatıp halsiz düşürür ve sonunda öldürür. Bu nedenle de bu hastalığa kanser adı verilmiştir (Atıcı, 2007; Çakmak, 2012; Şenel ve Çırakoğlu, 2003).

Canlılarda, kanserin gelişmesine neden olan temel olay, kanser hücrelerinin sürekli ve kontrolsüz olarak çoğalmasdır. Normal koşullarda bölünen hücrelerde, bölünmeyi kontrol eden üç farklı (G1/S, G2/M ve M) kontrol noktasının olduğu bilinmektedir (Topaktaş, 2014). Kanser hücrelerinde ise bu kontrol noktaları doğru çalışmadığı için, hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünür ve tüm vücuda yayılırlar (Cooper ve Hausman, 2006).

Çevresindeki dokulara dağılması ve hastalığın davranışı yönünden kanser, iyi huylu (selim) ve kötü huylu (malign) tümörler olmak üzere ikiye ayrılır. **İyi huylu (selim) tümörler**; Bu tümörler çevre dokulara dağılmadan oluştuğu yerde kalırlar ve cerrahi müdahale ile tedavi edilebilirler (Örneğin, deride çıkan siğiller). **Kötü huylu (malign) tümörler**; Bu tip tümörler oluştuğu yerde kalmayıp çevre dokulara, sonrada kan ve lenf yoluyla bütün vücuda yayılırlar. Kanseri bu kadar tehlikeli yapan da bu yayılma özelliğidir (Topaktaş, 2014).

Kültür ortamında, kanser hücrelerini normal hücreden ayıran belli başlı özellikler şunlardır;

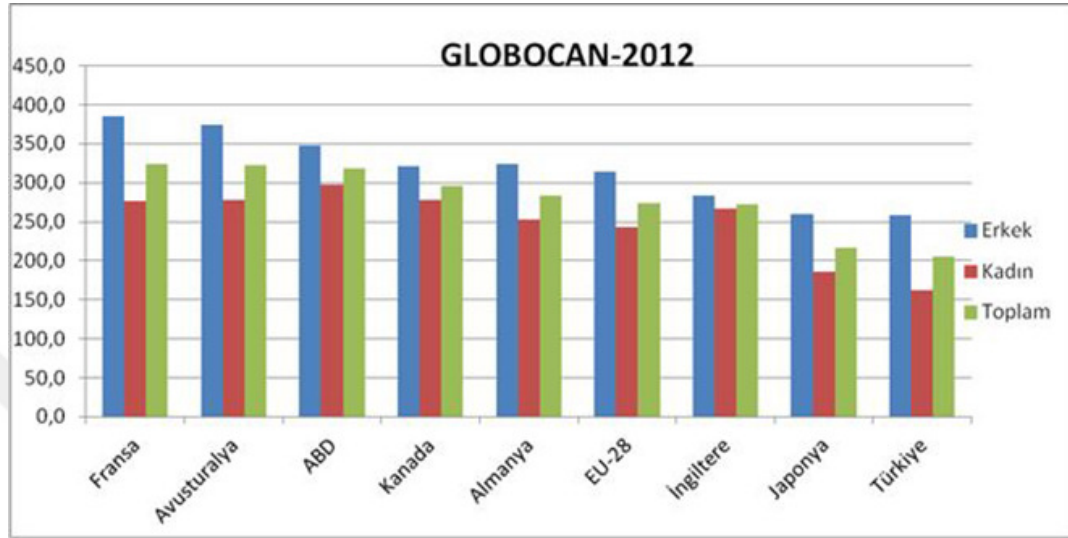
- Kùltür ortamında, normal hücrelerin, büyüme faktörlerine bağlı olarak belirli bir yoğunluğa ulaştığı anda bölünmeyi durdurduğu, fakat kanser hücrelerinin hala bölündüğu belirlenmiştir.
- Kanser hücrelerinin, hücre dışı büyüme faktörlerine daha az gereksinim duyduğu veya zor durumda kalınca büyüme faktörlerini kendisinin salgılayabildiği ve bu özelliği sayesinde hücreyi sürekli çoğalmaya sevk ettiği gösterilmiştir. Bu olaya da ‘otokrin çoğalma uyarımı’ adı verilmiştir.
- Normal hücrelerin, kùltür ortamında, birbirlerine değdiği andan itibaren çoğalmadığı, fakat kanser hücrelerinin (kontakt inhibisyonu olmadığı için) çoğalmayı sürdürdüğu gözlenmiştir.
- Kanser hücrelerinin, özel proteazlar salgılayarak, komşu dokuların matriksini parçaladığı ve bu dokuların içerisine girerek, çok hızlı yayıldıkları belirlenmiştir (Cooper ve Hausman, 2006). Ayrıca, buldukları dokularda yeni kan damarları oluşturarak (anjyogenez), çok çabuk büyüdükleri de tespit edilmiştir (Seyfried ve Shelton, 2010).
- Kanser hücrelerinin (epitelyal kanserlerde), hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminin düzensiz olduğu ve tutunma yeteneklerinin normal hücrelere göre daha az olduğu belirlenmiştir.
- DNA hasarı sonucu, normal hücrelerde, hücre, apoptoza girerken, kanser hücrelerinin apoptoza girmediği ve normal hücrelere göre daha uzun yaşadığı gözlenmiştir (Cooper ve Hausman, 2006).

Sonuç olarak, insanlarda kanserin, sinyal iletimi proteinleri, kontakt inhibisyon proteinleri, hücre siklusu düzenleyicileri, hücre ölüm bileşenleri ile mutasyonların tanınması ve tamirinde görev yapan proteinleri kodlayan genlerde oluşan hasarların sonucu meydana geldiği gösterilmiştir (Yıldız, 2012).

### **2.1.1 Dünyada ve Türkiye’de kanser**

Dünyada, 20. yüzyılda kanser, ölüm sebebi olarak 7-8. sırada yer alırken, günümüzde kalp hastalıklarından sonra 2. sırada yer almakta ve dünya sağlık örgütü verilerine, göre her yıl yaklaşık, 12 milyon yeni kanser vakası teşhis edilmektedir (Açıkğöz vd., 2011; Bağ, 2013; Dedeli vd., 2008).

GLOBOCAN 2012 verilerine göre, dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası geliştiği ve 8,2 milyon kişide kansere bağlı ölüm gerçekleştiği bildirmiştir (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Globocan 2012 verileri (<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-d%C3%BCnyakanser-istatistikleri-yay%C4%B1nland%C4%B1.html>)

Günümüzde, yüzden fazla kanser çeşidi tanımlanmış ve en çok tanı konulan kanserlerin; akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) kanseri olduğu, kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide kanserinden (%8,8) olduğu tespit edilmiştir. Bu şekilde kanser artış hızının devam etmesi durumunda, dünya nüfusunun artışına ve nüfustaki yaşlanmaya bağlı olarak 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakası olacağı tahmin edilmektedir. Gerek kanser vakalarının (%56,8), gerekse kanserden kaynaklanan ölümlerin (%64,9), yarısından fazlasının, az gelişmiş ülkelerde olduğu gösterilmiştir (Saatçi, 2014).

Dünyada, 2020 yılında yıllık yeni kanser vaka sayısının 2000 yılına göre %65'lik bir artışla 17 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. 2030 yılında ise dünya nüfusunun 8,7 milyara yükseleceği, ayrıca yıllık 27 milyon yeni kanser vakası görüleceği ve gelecek 5 yıl içinde, kanser tanısı konmuş insan sayısının 75 milyona yükseleceği öngörülmektedir (Bağ, 2013).

Dünya sağlık örgütü verilerine göre, kanser görölme sıklığı, Danimarka'da binde 3, Çekoslovakya, Batı Almanya, İtalya ve İngiltere'de binde 2,5-3 arasında bildirilmiştir. Ayrıca, Fransa, Polonya, Macaristan ve Doğu Almanya'da 2-2,5, Romanya'da ise 1,5-2 arasında tespit edilmiştir (Şenel ve Çirakoğlu, 2003).

Türkiye'de kanser görölme sıklığı en düşük, yüz binde 120 olarak hesaplanmış olup, buda en az 75 bin yeni kanser hastası anlamına gelmektedir. Önceki kanser hastalarının da varlığı hesaplandığında, sağlık hizmetlerinin kanser problemi ile ciddi anlamda ortaya koymaktadır. Türkiye'de kanser, bildirilmesi zorunlu bir hastalık olmasına rağmen tüm kanser vakaları kaydedilememektedir (Şenel ve Çirakoğlu, 2003).

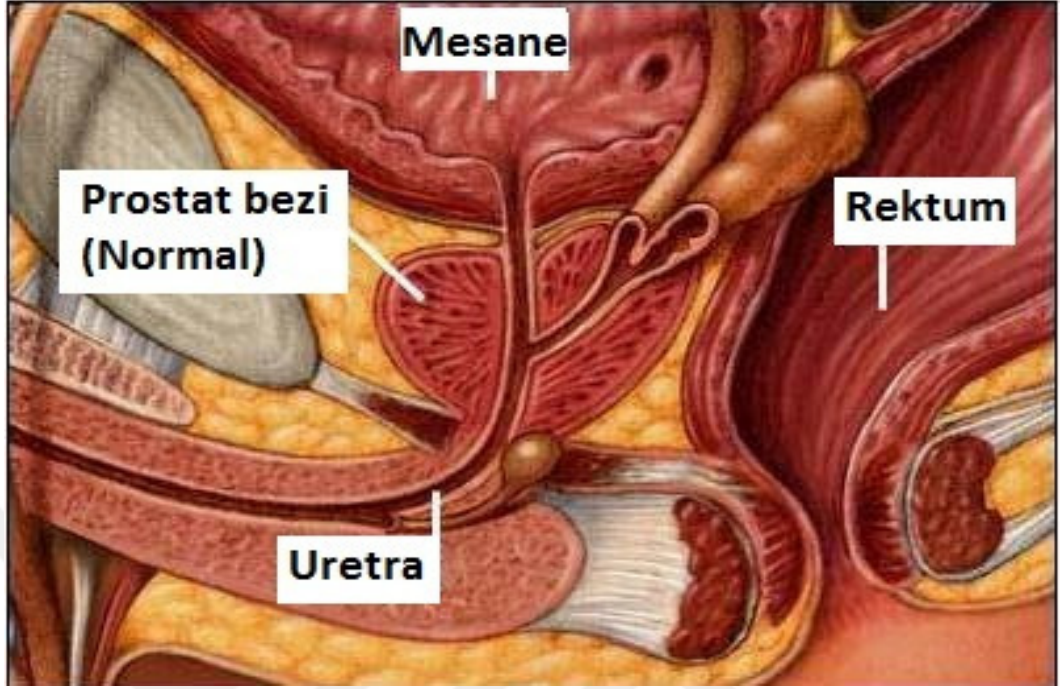
Tüm kanser çeşitlerinin görölme sıklığı ve ölüm oranları, bölgeler ve hatta kıtalar arasında değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik beslenme yaşam biçimi vb bağlı nedenlerden kaynaklanmaktadır (Nural ve Akdemir, 2004). Örneğin sindirim sistemi kanserleri, Japonya'da diğer ülkelere göre çok daha fazla görölürken, ABD'ye göç etmiş ikinci kuşak Japonlarda bu kanserin görölme sıklığı Amerikalılara benzer orandadır (Şenel ve Çirakoğlu, 2003).

Kanserin nedenleri % 5-10 genetik, % 90-95 çevresel etmenlerden kaynaklanmaktadır (Özkan ve Çelik, 2009).

## **2.2 Prostat Kanseri**

### **2.2.1 Prostat bezi**

İnsanda prostat bezi, erkek bireylerde mesanenin hemen alt kısmında yer alır ve bezin ortasından idrar boşaltımında görev yapan üretra geçer (Şekil2.2) (Akgün, 2012). Bu bezin gelişiminin ürogenitel sinüsten başladığı ve ilk olarak fetal gelişimin üçüncü ayında görüldüğü saptanmıştır (İşler, 2015). Prostat bezi, erkeklerde, pelviste bulunan en önemli cinsel salgı bezidir ve seminal sıvının bir bölümünü oluşturur (Akgün, 2012; İşler, 2012). Erişkinlerde normal ağırlığı 20 gram kadar olup, şekli ters çevrilmiş sıkıştırılmış koniye benzeyen, önemli bir bezdir (Şekil 2.2) (Akıncı, 2011).

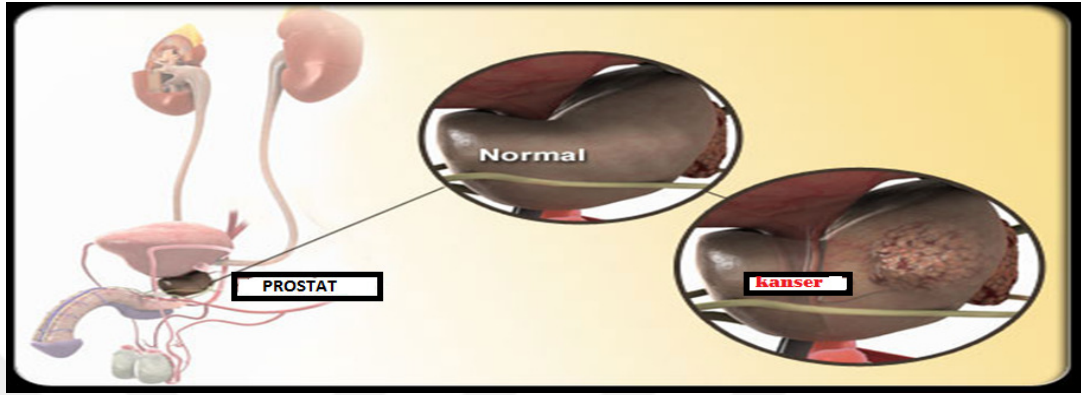


**Şekil 2.2.** Prostat bezi (<http://www.robotikcerrahi.us/index.php?goto=prostatkanseri>)

Başlıca görevi boşaltım esnasında idrar torbasından idrarı taşıma ve spermin iletimini sağlamaktır. Bunun yanı sıra meni sıvısının içinde bulunan spermleri besleyen ve onları kadın üreme sistemi içerisinde ilerlerken koruyan özel bir protein salgılar (Yıldız, 2012). Prostat bezinin işlevini bozan, genetik yatkınlık, yaş, coğrafi özellik, ırk, hormonlar ve pestisitler gibi faktörlerin, bezin kanserleşmesine neden olduğu belirlenmiştir.

Prostat kanseri (PK); prostat bezindeki hücre döngüsü ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan bir kanser türüdür (Şekil 2.3). Bir yaşlılık hastalığı olup, tüm kanserlerin %32 sini oluşturur ve toplumdaki insidansı yaşın ilerlemesiyle doğru orantılı olarak artar (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5). PK, tümörün büyüyüp baskı yapması sonucunda sık idrara çıkma, hematüri, hematospermi gibi ağrılarla ortaya çıkan bir kanser çeşitidir (Akgün, 2012). Prostat kanserinin birçok tipi bulunmuştur. Bunlar adenokarsinoma, musinözkarinoma, prostatik duktal adenokarsinoma, saf küçük hücreli adenokarsinoma, skuamoz ve adenoskuamoz kanserler, sarkomatit karinoma (karinosarkom), transizyonel hücreli kanserler, maling mezenşimal tümörler, prostatik epitelyal neoplazi (PIN), atipik küçük asiner proliferasyon

(ASAP)'dır. Toplumda en çok adenokarsinomların görüldüğü belirlenmiştir (İzmirli, 2010; Ergin vd., 2015).



**Şekil 2.3.** Prostat kanseri (<http://www.urolojiistanbul.com/urolojik-hastaliklar/prostat-hastaliklari/prostat-kanseri.html>).

## 2.2.2 Epidemiyolojisi

Dünyada erkeklerde en sık görülen kanserler prostat, akciğer, kolon olup Türkiye’de bu sıralama akciğer, prostat ve mesanedir (Çizelge 2.1. ). PK, 2012 yılında olgun insanlarda görülen, 14.1 milyon kanserin %8’ni ve bu kansere bağlı 8.2 milyon ölümün de %8 ‘i oluşturur (İşler, 2015). Amerika’da erkeklerde en sık görülen kanser çeşidi iken (Taylor vd, 1996), Japonya’da erkeklerde ölümle sonuçlanan hastalıklar içerisinde yedinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (Yıldız, 2012). PK’nın, batı toplumunda en sık görülen kanser çeşidi olduğu ve erkeklerde ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sırada bulunduğu belirlenmiştir (Forszt vd, 2009; Labrie vd, 1999; Müslümanoğlu vd, 2013; Özcan, 2013; Stanford vd, 1997).

**Çizelge 2.1.** Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser çeşidi (Aydın ve Boz, 2015).

Türkiye	Dünya	IARC’a 24üye	AB(28 ülke)	ABD
1 Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2 Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3 Mesane	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4 Kolorektal	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5 Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

### 2.2.3 Etiyolojisi

Prostat kanserinin etiolojisi, tam belli olmamakla birlikte, genetik (aile öyküsü), yaş, diyet, ırk (etnik köken), sigara, alkol tüketimi, hormonlar (androjen metabolizması) pestistler ve coğrafik özellikler gibi faktörlerin risk grubuna girdiği belirlenmiştir. (Ao vd, 2015; Akgün, 2012; ; Ergin vd., 2015; Çelik, 2015; Rybicki vd., 2004; Kosava vd., 2010; Özcan, 2013; Müslümanoğlu vd., 2013).

#### 2.2.3.1 Genetik

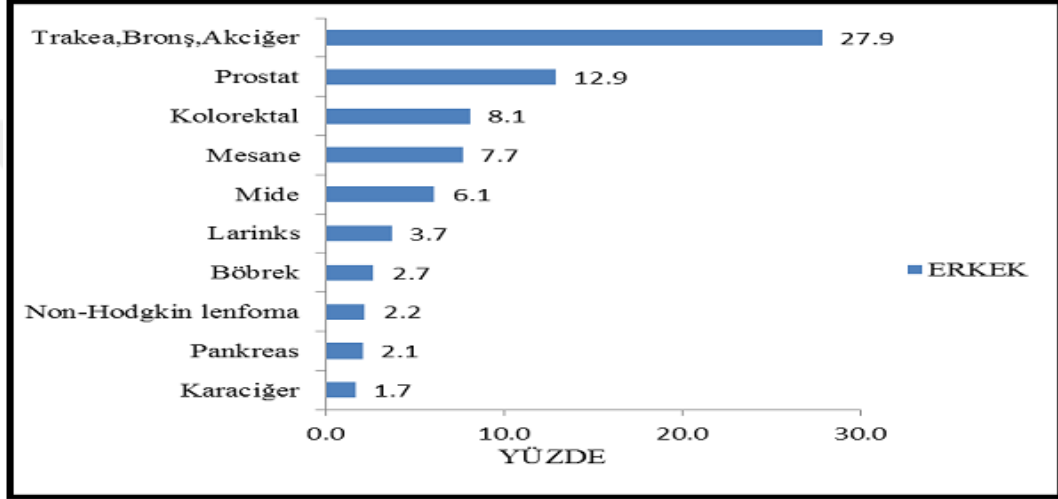
İnsanlarda prostat kanserinin görülme sıklığını etkileyen, önemli faktörlerden birinin genetik yatkınlık olduğu belirlenmiştir (Berrak, 2014; Forszt vd., 2009). PK, birinci dereceden akrabaların birinde var ise 2 kat (Beebe-Dimmer vd., 2014), ikisinde-üçünde varsa 5-11 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Ingles vd., 1997). PK'nın %10 oranında genetik geçişli olduğu düşünülmektedir. İsveç ve ABD'de de yapılan bir araştırmada, prostat kanseri açısından riskli 91 ailenin genetik incelemesi yapılmış ve bu ailelerde 1. kromozomun uzun kolunda hassas bir bölgenin (1q24-25) bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Araştırılan bu aile fertlerinde, prostat kanserinin, daha erken yaşlarda görüldüğü belirlenmiştir (Akgün, 2012; Stanford ve Ostrander, 2001). İnsan kromozomlarında prostat kanserine yatkınlığa neden olan bazı genler, 1q23-24 üzerinde HPC1, 1q42-43 üzerinde PCAP, 1q36 üzerinde CAPB, 17p üzerinde HPC2, 20q13 üzerinde HPC20, Xq27-28 HPCX2 olarak tespit edilmiştir (Schaid vd, 2004). Prostat kanseri yatkınlık genlerinin devamı (Çizelge 2.2)' de verilmiştir.

**Çizelge 2.2.** Prostat Kanserine yatkınlığı olan genler (Konaç ve Sözen, 2014).

Aile temelli linkaj (bağlantı) analizine ve genom boyu ilişkilendirme (genomewide association studies (GWAS) çalışmaları dayanarak; RNASEL (HPC1), PCAP, HPCX, CAPB, HPC20, MSR1, ELAC2, HSD3B, NBS1, CHEK2	Sporadik PK'sından sorumlu tümör supresör genlerinin başında; p53, PTEN, CDKN1B (p27), MX11, NKX3.1, RB, GSTP1, KLF6, CDKN2A, ATRF1	Onkogen olanlarda ise; c-MYC, c-ErB2 (Her-2 neu), BCL-2, PSCA, ERG, ETV1, AMACR, PIM1, Hepsin, AR, CYP17, SRD5A2, CYP3A4, VDR, STAT5
---	---	--

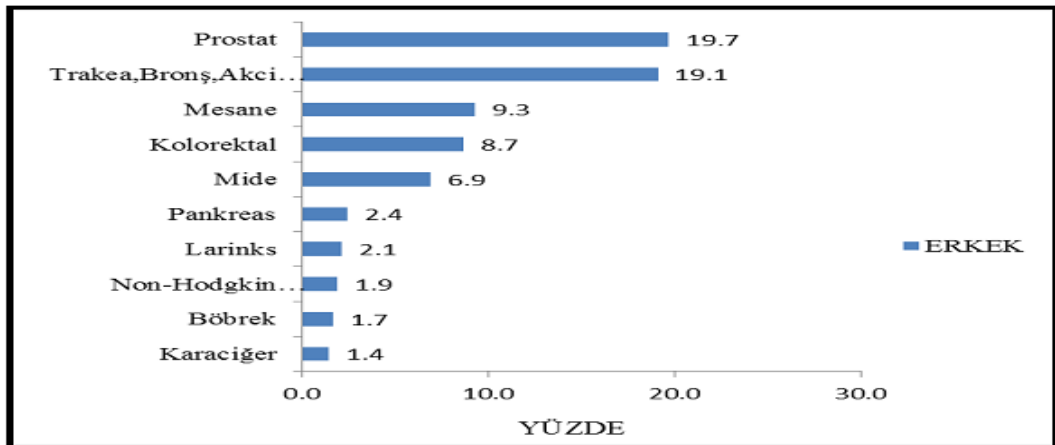
### 2.2.3.2 Yaş

Prostat kanserinde yaş, en önemli risk faktörü olup, yaş artıça prostat kanseri olma ihtimalinin de arttığı bildirilmiştir (Özcan, 2013; Gsur vd., 2010). Yapılan otopsi sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin %30'unun, 50 yaşındaki erkeklerin %50'sinin, 85 yaşının üzerindeki erkeklerin büyük bir çoğunluğunun histolojik prostat kanserine sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4) (Akgün, 2012).



Şekil 2.4. 50-69 Yaş Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011) (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2015).

Yapılan çalışmalara göre, 40 yaşın altında nadir rastlanan bu kansere, 80 ve üzeri yaşlarda daha sık rastlandığı gözlenmiştir (Şekil 2.4) (Gsur vd., 2010). Dünyada, prostat kanseri olanların dörtte üçünün, 65 yaş üstü kişilerde olduğu belirlenmiştir (İşler, 2015).



Şekil 2.5. 80 ve Üzeri Yaşlardaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011) (Türkiye kanser istatistikleri 2015).

### **2.2.3.3 Coğrafik özellik**

Prostat kanserine yakalanma oranının, coğrafik özellikler yönünden de farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle Asya'da (Çin ve Japonlarda) düşük oranlarda görülürken, Kuzey Amerika ve İskandinavya ülkelerinde daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (Akgün, 2012).

### **2.2.3.4 Hormonlar**

Bu kanserin gelişiminde steroidler ve özellikle androjen hormonlarının etkili olduğu tespit edilmiştir (Akgün, 2012; Gsur vd., 2010; Yamada vd., 2001). Androjenin, testosteron, androstenedion, dihidrotestesteron (DHT)'u da içeren steroid yapıdaki, erkek seks hormonlarından oluştuğu belirlenmiştir (Berrak, 2014; Hacıbekiroğlu vd, 2015). Son yıllarda, androjen biyosentezinde ve metabolizmasında rol alan genlerin, PK'ya yatkınlığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (Ntais v., 2003).

### **2.2.3.5 Irk**

Prostat kanseri insidansının, popülasyonlara göre farklılık gösterdiği, siyah ırkta görülme oranının, beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Akgün, 2012; Polat, 2008 ). Bunun nedeninin, serumda yüksek androjen seviyesi olduğu gösterilmiştir (Berrak, 2014). Bu kanserin, Asya kıtasında yaşayan insanlarda, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yaşayanlardan daha az olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, Japonya'da PK görülme sıklığının (diyet ve yaşam tarzından dolayı), Amerika'nın %10'u kadar olduğu bildirilmiştir (Berrak, 2014; İşler, 2012; Tevrüz, 2011). Son yıllarda ülkelerin farklı enlemlerinde de bu hastalığın insidansın değiştiği tespit edilmiştir. ABD'nin kuzeyinde, güneyine göre daha fazla PK'ya rastlanmasının nedeni, enlem farklılığı, yoğun enerjili yiyeceklerin ve kırmızı et tüketiminin fazla olması gösterilmiştir (Yıldız, 2012).

### **2.2.3.6 Pestisitler**

Tarımsal böcek ilacı (organofosfatlı ve siyanazin içeren) uygulayıcılarında, özellikle PK'nın görülme riskinin arttığı tespit edilmiştir (Keskin ve Aksoy, 2011).

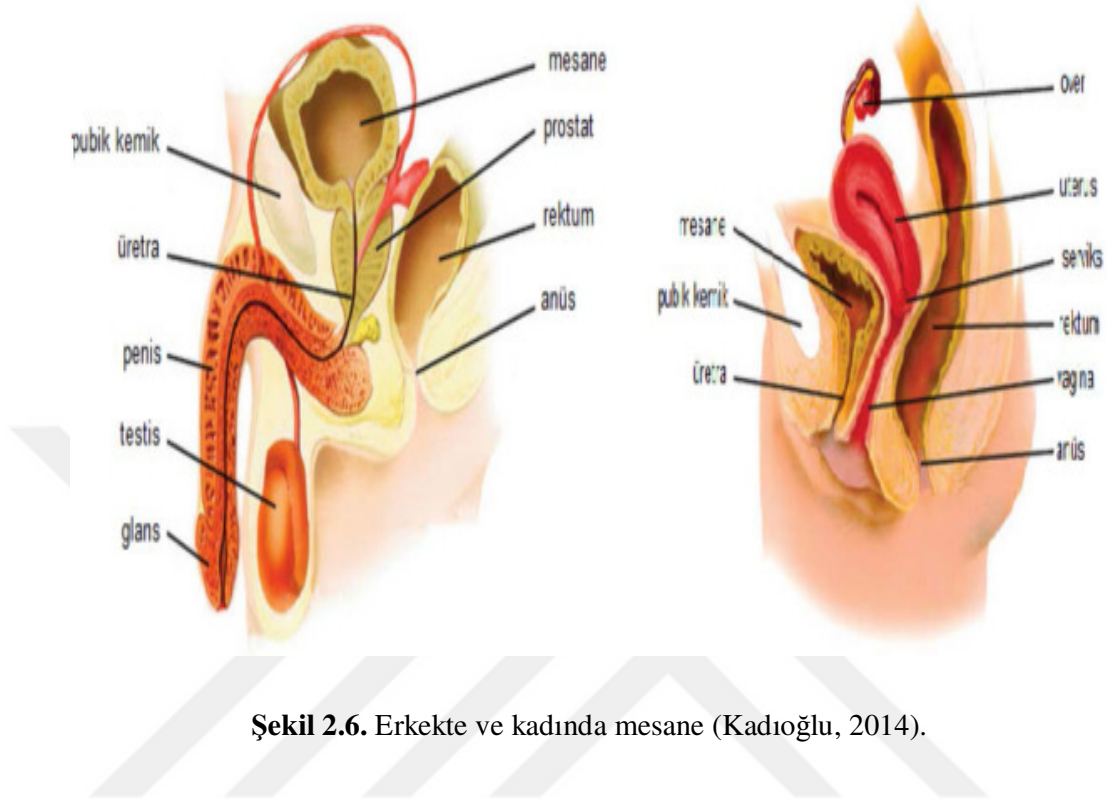
#### **2.2.4.7 Diyet**

Hayvansal yağ, kırmızı et, süt, alfa-linolenik asid ve kalsiyum gibi ürünlerin aşırı tüketiminin PK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Akgün, 2012; Yıldız, 2012). Fitoöstrojen içeren soya ve domates bazlı ürünlerin, PK riskini azalttığı, ayrıca, selenyumun antioksidan etkisiyle immün sistemi uyarması, apoptozun indüklemesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle tümör oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Vitamin E ( $\alpha$ - tokoferol) ile yapılan bir çalışmada, bu vitamini alan hastaların almayanlara göre PK insidansı ve mortalitesinde azalma olduğu saptanmıştır (Akgün, 2012).

### **2.3 Mesane Kanseri**

#### **2.3.1 Mesane**

Mesane hamileliğin 12.'inci haftasında gelişmeye başlar ve dörtkenarlı ters piramit biçiminde, pubik kemiğinin hemen arkasında, karnın en aşağı noktasında pelvisin ortasında yer alan müsküler bir organdır (Atalay, 2011; Uyar, 2014). Piramidin üst kısmının peritonla örtülü olduğu, arka yüzü ile rektum arasında kadınlarda uterus serviks, erkeklerde seminal vezikül bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 2.5). Erkeklerde mesanenin, gövde ve boyun olmak üzere iki kısımdan oluştuğu, boyunun prostat bezi ile birleştiği ve 400- 500 ml idrar depolayabildiği tespit edilmiştir (Şekil 2.5) (Kadıoğlu, 2014).

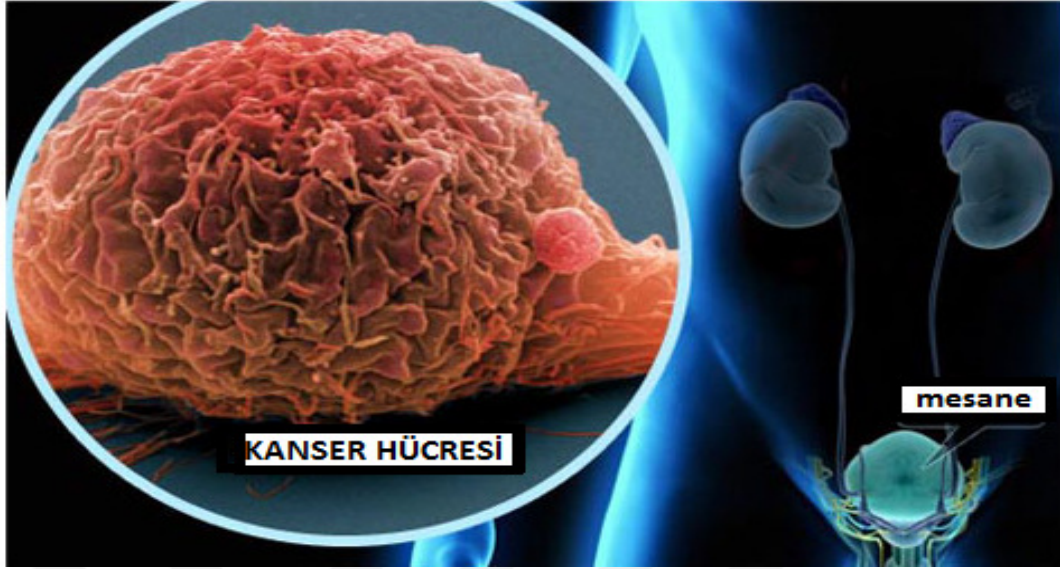


**Şekil 2.6.** Erkek ve kadında mesane (Kadıoğlu, 2014).

Mesane boyu-şekli ve konumunun boş-dolu olmasına, yaş ve cinsiyete göre değiştiği saptanmıştır. Erişkinlerde boş olduğunda pelvis içinde, dolu olduğunda ise üst duvarı hipogastrik bölgeye doğru yükselmiş ve yuvarlak bir şekil almıştır. Mesane düz kastan oluşan, istemli olarak uyarılabilen (T11L2 sempatik ve S2-4 parasempatik sinirler) tek organ olup, superior ve inferior vezikal arter ile beslenir (Sarı, 2007; Uyar, 2014). Mesanenin üreterler aracılığıyla böbrekten gelen idrarı, yaklaşık 500 ml hacme kadar, katı maddelerde bir çökelme olmadan depolamak ve belirgin bir hacme ulaşan idrarı istemli bir şekilde dışarı atmak üzere iki önemli görevi vardır (Atalay, 2011).

### 2.3.2 Mesane kanseri

Mesane kanseri (MK)'nın, üriner sistemi etkileyen, önemli bir kanser çeşiti olduğu, yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Zhou vd., 2015) (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7.** Mesane kanseri (<http://www.webmd.com/cancer/bladder-cancer/ss/slideshow-bladder-cancer-overview>).

### 2.3.3 Epidemiyolojisi

Mesane kanseri (MK), tüm dünyada, sanayileşmeyle birlikte giderek artan bir kanser çeşidi olup, dünya genelinde % 2.1 ölüm oranına sahiptir (Sarı, 2007). MK'nın, 2013 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde, tahmini yeni tanı sayısının 72.570 ve ölüm sayısının (erkeklerde 4. sırada olmak üzere) 15.210 olduğu saptanmıştır (Uyar, 2014; Li vd., 2015).

2013 yılı tahminlerine göre, prostat, meme, akciğer, kolon ve melanomadan sonra MK'dan ölümlerin 6. sırada yer aldığı ve erkeklerde görülme sıklığının kadınlardan 4 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Uyar, 2014). MK'nın, İran'da 5. sık görülen kanser olduğu ve erkeklerde dördüncü sırada yer aldığı (Ebadi vd., 2014), Çin'de ise, ilk on kanser çeşiti içinde bulunduğu ve 1991- 2005 yılları arasında mortalitesinde, hızlı bir artış olduğu saptanmıştır (Zhou vd., 2015).

Türkiye'de yapılan istatistiklere göre, MK'nın prostat ve akciğer kanserlerinden sonra erkeklerde en sık rastlanan kanserlerden 3. sırada, kadınlarda ise 11'ci sırada yer aldığı belirlenmiştir. Türkiye'de MK'nın en çok Karadeniz bölgesinde görüldüğü ancak son yıllarda İç Anadolu ve Ege bölgesinde de bu kanserde artış olduğu tespit edilmiştir (Uyar, 2014).

2014 yılı Düzce ili kayıtlarına göre MK'nın %11,2 görülme sıklığı ile akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı bulunmuştur. Bu verilere göre MK'nın en yüksek insidansının gözlendiği iller erkeklerde İzmir, Eskişehir, Trabzon; kadınlarda ise Antalya, Eskişehir, İzmir olarak tespit edilmiştir. En düşük insidansın, erkeklerde Bursa, kadınlarda ise Samsun olduğu görülmüştür (Kadıoğlu, 2014).

MK'nın ırklar arasında da farklılıklar gösterdiği örneğin Amerikalı beyaz erkeklerde Amerikalı zenci erkeklerden 2 kat daha fazla olduğu Amerikalı beyaz kadınlarda ise Amerikalı zenci kadından 1.5 kat daha çok tespit edilmiştir. (Albayrak, 2011). Erkeklerde kadınlardan daha çok görülmesine rağmen, kadınlarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğu belirlenmiştir ( Aslan ve Mammadov, 2010). MK prevalansının, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 6 kat daha fazla olduğu ve en yüksek MK insidansının Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da görüldüğü tespit edilmiştir (Kadıoğlu, 2014).

### **2.3.4 Etiyolojisi**

Mesane kanserine mesleki maruziyet, sigara kullanımı ( Zhang vd., 2014), pelvik radyasyon, kronik irritasyon radyasyon, yaş, ilaçlar, gıda maddeleri ve kimyasallar gibi faktörlerin sebep olduğu belirlenmiştir (Ebadi vd., 2014; Deng vd., 2015; Yıldız, 2010; Yang vd., 2015; Hosen vd., 2015). Son yıllarda yapılan araştırmalarda yanlış diyet ve yaşam tarzının da MK için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Deng vd., 2015).

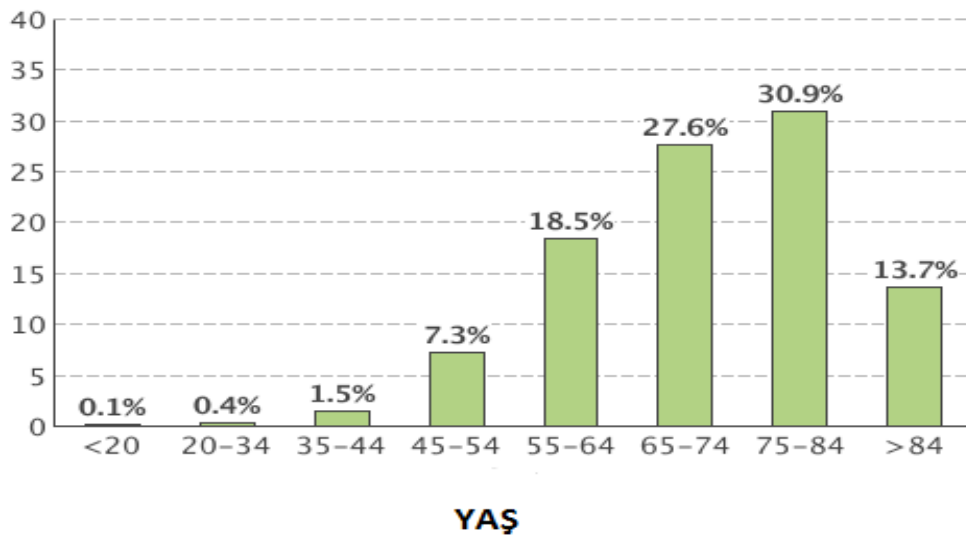
#### **2.3.4.1 Sigara**

Sigaranın, ürotelyal kanserlerin %45'i ile ilişkili bulunduğu ve MK için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Riskin tütünün içinde bulunan aromatik aminler, 4-aminobifenil ve O-toludine'den kaynaklandığı belirlenmiştir (Uyar, 2014). Sigara kullananlarda, idrarla atılan bileşiklerin, alfa, beta ve naftilamin olduğu düşünülmektedir (Albayrak, 2011). Sigarayı on yıldan daha az içenlerde risk 2 kat artarken, 40 yıldan fazla içenlerde riskin 4 kat arttığı saptanmıştır. Normal populusyona göre, sigarayı bırakanlarda uzun yıllar sonra bile kansere yakalanma riskinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (Kadıoğlu, 2014). MK'ya yakalanmış sigara içen ve içmeyen

kanserli hastalar karşılaştırıldığında P53 mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark olmadığı fakat bu mutasyonların oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu belirlenmiştir (Yıldız, 2010).

#### 2.3.4.2 Yaş

Yapılan çalışmalarla MK insidansının yaşla birlikte arttığı, çocukluk da dahil olmak üzere, her yaşta görülebildiği ve genellikle orta ve ileri yaş hastalığı olduğu saptanmıştır (Şekil 2.6) (Yarış ve Sabuncu, 2002; Polat, 2008; Aslan ve Mammadov, 2010).



Şekil 2.8. Mesane kanserinin görülme sıklığının yaşa göre dağılımı (Uyar, 2014).

#### 2.3.4.3 Mesleki maruziyet

MK'da boya, gaz, deri, lastik, petro kimya, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi ekzojen karsinojenle temasta bulunanların risk altında olduğu tespit edilmiştir (Yıldız, 2010). Almanya'da yapılan bir çalışmada endüstrileşmeye bağlı olarak (anilin boya üreten boya fabrikası işçilerinde) yüksek oranda MK saptanmış ve bu kanserin çeşitinin endüstrileşmeyle alakalı olan ilk kanser çeşidi olduğu belirlenmiştir. Boya sanayi, kuru temizleme, tekstil, lastik, kauçuk, alüminyum, diş teknisyenleri ve kuaförler gibi pek çok meslek grubunun da risk altında olduğu tespit edilmiştir (Uyar, 2014).

#### **2.3.4.4 Genetik Faktörler**

Mesane kanserinin gelişiminde 8. kromozomun p kolu üzerinde bulunan iki tümör baskılayıcı genin inaktivasyonunun ya da kaybının rol oynadığı ortaya konulmuştur (Yarış ve Sabuncu, 2002).

Yapılan çalışmalarla mesane kanserinin, Ras, AKT1, Pten, p53, EGFR, Rb, c-myc gibi pek çok gende meydana gelen mutasyonlardan kaynaklandığı ve bu mutasyonların hastalığın prognozu ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir (Aveyard vd., 1999; Buyru vd., 2003; Greenblatt vd., 1994; Knowles vd., 2009; Sardi vd., 1998).

#### **2.3.4.5 Pelvik radyasyon**

Pelvisine uygulanan radyasyon miktarına ve süresine göre bu kansere yakalanma riskinin 2-4 kat arttığı tespit edilmiştir (Yıldız, 2010).

#### **2.3.4.6 Gıda maddeleri**

İlk kez 1957'de yapay tatlandırıcılar ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu maddelerin kanserojen etkisinin olduğu ileri sürülerek çay, kahve ve yağca zengin besin maddelerinin aşırı tüketiminin de mesane kanseri olma riskini artırdığı belirlenmiştir (Yıldız, 2010).

#### **2.3.4.7 Bakteri ve Virüs**

Bakterilerden özellikle, proteuslar ile E.coli'nin MK'nın oluşumundan sorumlu olduğu ve genitoüriner tüberkülozun da MK riskini arttığı bildirilmiştir. Human Papilloma Virüs (HPV)'ün MK'daki rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda, çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve HPV ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini gösterilmiştir (Yıldız, 2010).

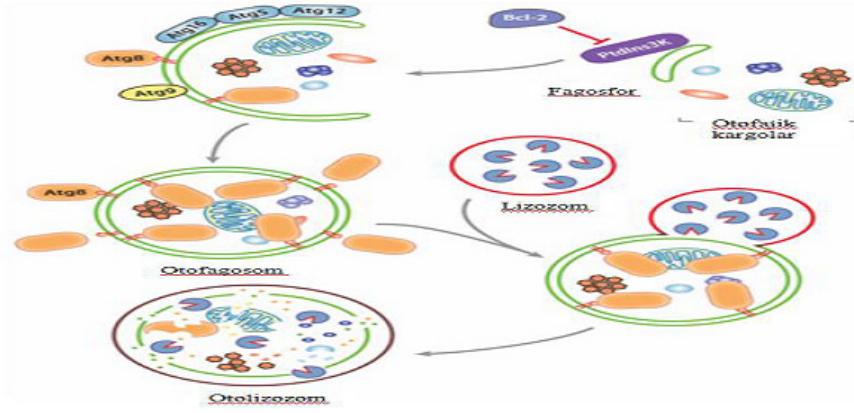
### 2.3.4.8 İlaçlar

Mesane kanseri insidansının, siklofosamid ve bisülfan gibi ilaçları kullananlarda 9 kat arttığı ve latent süresinin 8-10 yıl olduğu saptanmıştır. Yüksek dozda, uzun süre (10 yıllık 5-15 kg) fenasetin içeren analjezik kombinasyonlar kullanılmasının renal pelvis ve mesanede transisyonel hücreli karsinom gelişme riskini artırdığı ayrıca izoniazid tedavisi alanlar ile opium bağımlılarının da risk altında olduğu tespit edilmiştir (Özbakır, 2006).

### 2.4 Otofaji

Otofaji (veya otofagositosis) Yunanca bir kelime olup, 'Auto' kendi kendini, 'phagy' yeme anlamına gelmektedir (Glick vd., 2010; Levine ve Kroemer, 2008; Yong ve Klionsky, 2010). Otofaji, hücrenin açıklıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, besin elde etmek için hücre içindeki yapıların nasıl parçaladığını ifade etmek amacıyla kullanılmıştır (Arslan, 2011). Otofaji, ökaryotlarda evrimsel olarak korunmuş bir hücre ölüm yolağı olup tanımlanması 1960'lı yıllara uzansa da genlerinin varlığı ancak 1990 yılında mayalar üzerinde yapılan genetik çalışmalar sonucunda belirlenmiştir (Demirci, 2010). Bu yolağın, hücre içi organeller ile makromoleküllerin bir kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve burada lizozomla birleşerek parçalanmasına yol açan bir mekanizma olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.7). Ayrıca bu yolağın hücreleri yapı taşlarına parçaladığı ve bu yapı taşlarından, hücrenin ihtiyacı olan makromolekülleri yeniden oluşturduğu da saptanmıştır (Glick vd., 2010; Wirawan vd., 2012).

Hücrede kısa ömürlü proteinlerin ubiquitin proteozom sisteminde uzun ömürlü proteinler ile organellerin ise otofaji mekanizmalarında parçalandığı belirlenmiştir. Aynı zamanda otofaji mekanizmasının yaşlanma, hücre ölümü, morfogenez, hücre farklılaşması ve bağışıklık sisteminin bir parçası olarak da görev yaptığı tespit edilmiştir. Otofaji mekanizmasında meydana gelen herhangi bir mutasyonun başta kanser olmak üzere enfeksiyon hastalıkları, kas hastalıkları, Huntington, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olduğu da ortaya çıkartılmıştır (Deretic ve Levine, 2009; Tan, 2014; İzmirli vd., 2014).



**Şekil 2.9.** Otofaji mekanizması (Özbal, 2014).

Bilim adamları makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılıklı otofaji olmak üzere, tanımlanmış üç farklı otofaji tipi olduğunu belirlemişlerdir (Kirkin vd., 2009; Cuervo, 2004; Shintani ve Klionsky, 2004; Cecconi ve Levine, 2008; Glick vd., 2010; Su vd., 2015). Makrotofajinin (otofaji denildiğinde genellikle bu otofajiden bahsedilir), hasar görmüş organeller ile protein parçalarının, çift katlı zarlı kesecikler (veziküller) içine hapsedilerek bunların lizozomla birleşmesini ve lizozomal enzimler tarafından yıkılmasını sağlayan mekanizmayı oluşturduğu (Şekil 2.8),(Cao ve Klionsky, 2007; Klionsky, 2005;), mikrotofajinin, lizozom membranının içe çökmesi ile sitoplazmanın lizozom tarafından doğrudan yenilmesini ve şaperon aracılıklı otofajinin ise KFERQ motifli proteinlerin lizozom zarına seçici bir biçimde taşınmasını sağlayan otofaji yolağı olduğu tespit edilmiştir (İzmirli vd., 2014; Wirawan vd., 2012) (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılıklı otofaji (Wirawan vd., 2012).

Otofaji mekanizmasında rolü olan proteinlerin çoğunun ‘otofajiyle bağlantılı proteinler’ (“Autophagy- related proteins”) ya da kısaca Atg proteinleri adını aldığı ve günümüzde 31’den fazla Atg geninin olduğu saptanmıştır (Itakura vd., 2008). Bu genlerin memelilerdeki ortologlar Çizelge 2.3’te gösterilmiştir. Atg proteinlerinin çeşitli proteinlerle kompleksler yaparak ‘otofagozom’ ve ‘otofajik kesecik’ (izolasyon membranının) oluşumunda görev yaptığı belirlenmiştir. Hücrede ofotagozomların preotofagozomal oluşum merkezi (preautophagosomal structure, PAS ) adı verilen ve memelilerde endoplazmik retikulum ile mitokondrinin arasına serpiştirilmiş yapılarda ortaya çıktığı saptanmıştır. İzolasyon membranının kaynağı tam olarak belli olmasa da en çok kabul edilen model ya bu membranın yeni sentez edildiği ya da endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi organellerin dış membranından kaynaklanabileceği yönündedir (Glick vd., 2010; Öz Arslan vd., 2011; Yang ve Klionsky, 2010).

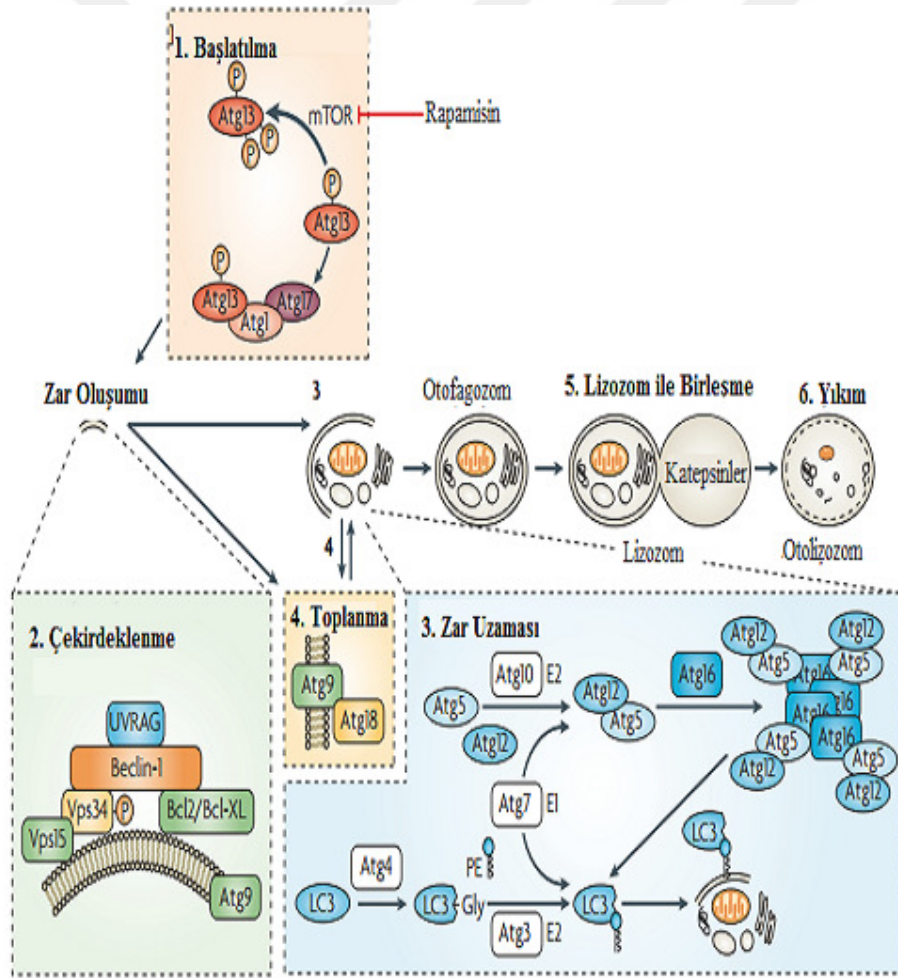
**Çizelge 2.3.** Otofaji genlerinin memelilerdeki ve mayalardaki isimleri (Xu vd., 2015).

<b>Maya</b>	<b>Memeli</b>
<b>Atg1</b>	<b>ULK1</b>
<b>Atg2</b>	<b>Atg2</b>
<b>Atg3</b>	<b>hAtg3/hAPG3</b>
<b>Atg4</b>	<b>hAtg4A</b>
<b>Atg5</b>	<b>hAtg5/hAPG5</b>
<b>Atg6</b>	<b>Beclin-1/Vps30</b>
<b>Atg7</b>	<b>hAtg7/HsGSA7</b>
<b>Atg8</b>	<b>LC3</b>
<b>Atg9</b>	<b>Atg9</b>
<b>Atg10</b>	<b>-</b>
<b>Atg12</b>	<b>hAtg12/hAPG12</b>
<b>Atg13</b>	<b>Atg13</b>
<b>Atg14</b>	<b>Atg14L</b>
<b>Atg16</b>	<b>Atg16L1</b>
<b>Atg17</b>	<b>FIP200</b>
<b>Atg18</b>	<b>WIPI</b>

## 2.4.1 Otofajinin basamakları

Otofaji mekanizması 5 basamakta incelenmiştir (Şekil 2.9), (Glick vd., 2010).

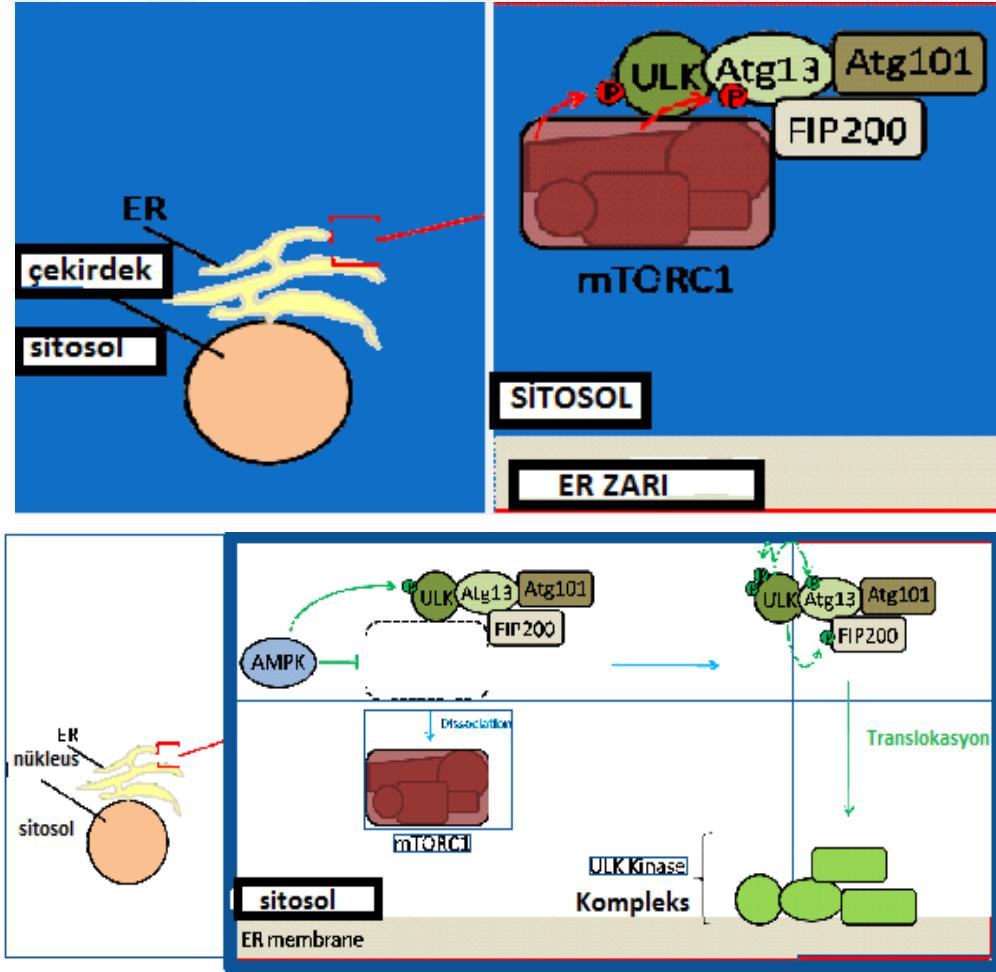
- 1) Başlatılma ATG/ULK(unc 5- benzeri kinaz)
- 2) Çekirdeklenme Beclin-1 / sınıf III PI3K(fosfotidinositol-3 kinaz) bileşeni
- 3) Zar uzaması ATG12 ve ATG8/LC3 iki ubikitin benzeri sistem
- 4) Toplanma trans membran ATG9 ve fagofor oluşumu için ATG proteinleri
- 5) Lizozom ile birleşme ve yıkım (Ulutaş, 2015).



Şekil 2.11. Otofaji mekanizması başlatılma, çekirdeklenme, zar uzaması, toplanma ve yıkımı (Mehrpour vd., 2012).

### 2.4.1.1 Otofajinin başlama aşaması

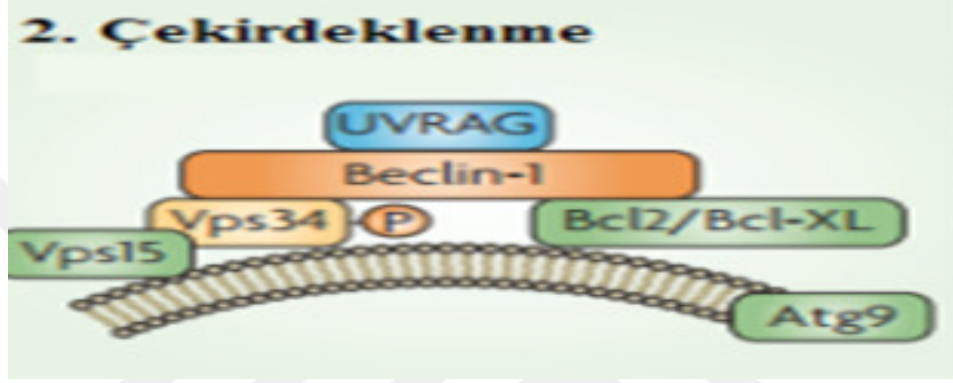
Memelilerde otofajinin ULK kompleksiyle (ULK1, ULK2, Atg13, FIB200, Atg101) başladığı bu kompleksin mTORC1'in (mammalian target of rapamicin multiprotein complex 1) etkisi altında bulunduğu ve mTORC1'in besinin bolluğunda Atg13'ü fosforile ederek otofajiyi baskıladığı fakat herhangi bir stres durumunda ise mTORC1'in engellenerek AMPK (AMP bağımlı kinaz) etkinleştirdiği belirlenmiştir. Şekil 2.12'de besin yokluğunda mAtg13'ün defosforile olarak ULK1/2 ve FIP200 (Atg17)'e bağlandığı ve otofajiyi başlattığı gösterilmiştir (Şimşek ve vatansever, 2014; Jung vd., 2009).



Şekil 2.12. Otofajinin başlatılma aşaması (Tezıl, 2012).

### 2.4.1.2 Çekirdeklenme aşaması

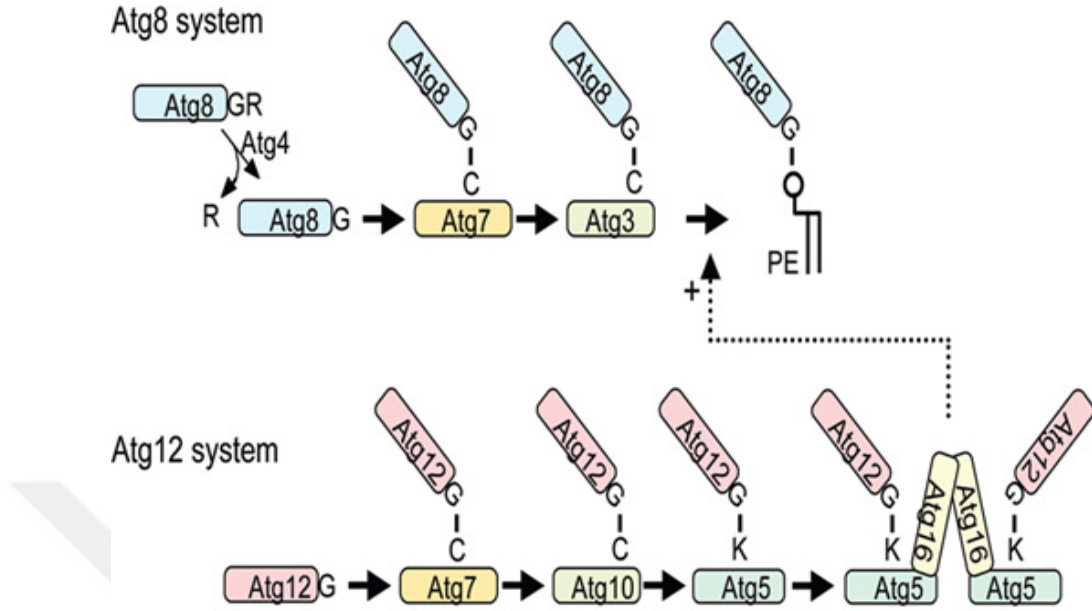
Çekirdeklenme aşamasında zarın oluşabilmesi için gerekli olan protein ve lipidlerin, PAS (preotofagozomal) denilen bölgede toplandığı belirlenmiştir. Sınıf III PI3Ki/Beclin-1'in bileşenleri olan hVPS34, belcin-1 ve P150 ile etkileştiği ortaya çıkarılmıştır (Şekil 2.11) ( Ulutaş, 2015).



Şekil 2.13. Çekirdeklenme aşaması (Ulutaş, 2015)

### 2.4.1.3 Uzama aşaması

Otofagozomun zarının uzaması ve kesecik halini alması aşamasında iki ubiquitin benzeri sistemin birleşmesiyle oluştuğu tespit edilmiştir. İlk aşamada Atg12 proteininin Atg5 proteinine kovalent olarak bağlandığı sonra bu kompleksin (Atg12-Atg5) Atg16 (Atg7 ve Atg10'nun aracılığıyla) ile birleşerek izolasyon membranının dış yüzeyine bağlandıkları belirlenmiştir (Glick vd., 2010; Virgin ve Levine, 2009). Daha sonra bu yapının ikinci ubiquitin benzeri sistem olan Atg8 proteininin bir fosfodiletanolamin (FE) yağ molekülüne kovalent olarak bağlanmasını sağladığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarla Atg12-Atg5-Atg16 kompleksinin ve Atg8 proteininin FE'ye bağlanması (PAS'a zar taşınması ve zar uzaması için gerekli) için gerekli bir kompleks olduğu bulunmuştur. Atg4'ün kesecik oluşumundan sonra işlevi tamamlanan Atg8 proteinlerini yağdan keserek yeniden kullanılmasını sağlayan bir protein olduğu ortaya çıkartılmıştır (Şekil 2.12) (Öz Arslan vd., 2011).



**Şekil 2.14.** Zar uzaması için iki ubikütün benzeri sistemin oluşumu (Stappenbeck vd., 2011).

#### 2.4.1.4 Toplanma aşaması

Atg9 otofaji yolağında tek transmembran protein olup fagofor uzaması için bu proteinin katılımıyla birlikte, lipitler ve proteinlerin toplanmaya başlandığı tespit edilmiştir. Hücrede besinin bol olduğu durumlarda Atg9'un, golgi ve geç endozom bölgesinde toplu halde bulunduğu ayrıca Atg9'un dağılımının ULK tarafından kontrol edildiği belirlenmiştir (Ulutaş, 2015).

#### 2.4.1.5 Lizozomla birleşme aşaması ve yıkım

Rap7 proteininin otofagozom ve lizozom kaynaşması ile otolizozom oluşmasını sağladığı ayrıca LAMP1 VE LAMP2 lizozom proteinlerinin de bu kaynaşmada rol oynadığı saptanmıştır (Ulutaş, 2015).

#### 2.4.2 Otofajinin düzenlenmesi

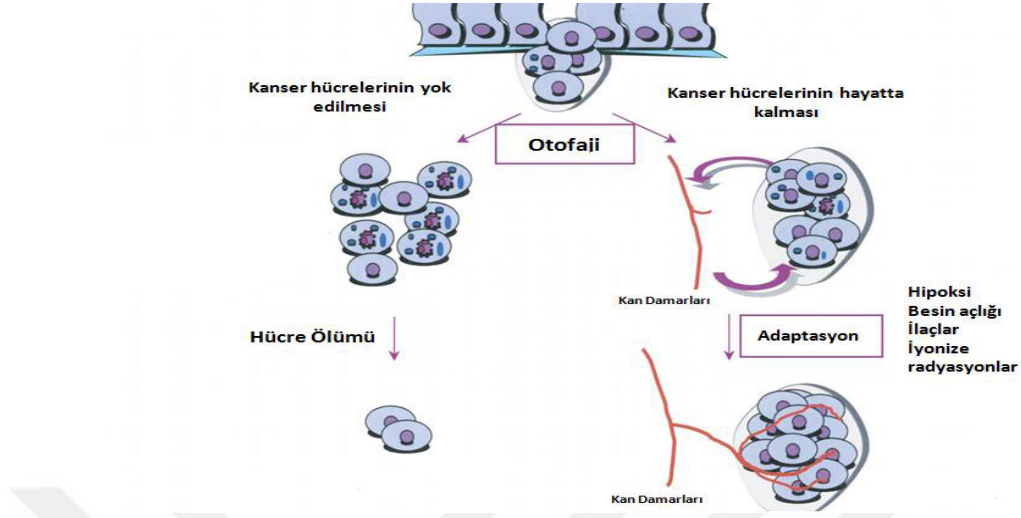
Otofajinin aktivitesi için açlık, hipoksi ve stres gibi durumların olması gerektiği ve bu mekanizmanın TOR yolağı ile düzenlendiği belirlenmiştir. TOR (memelilerde mTOR:

mammalia Target of Rapamisin), ilk olarak mayada mantara karşı geliştirilmiş olan rapamisin hedefi olarak belirlenmiştir. mTOR birçok canlıda evrimsel olarak korunmuş 289 kDa'luk bir Serin-Treonin (Ser/Thr) kinazdır (Önel, 2015). mTOR kompleksi mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki alt ünitelerden oluşur ve bu alt üniteler hücrede farklı görevler üstlenmişlerdir (Yang ve Klionsky, 2010). Bunlardan mTORC1, eIF-4E bağımlı protein ve S6 kinaz aracılığıyla hücre büyümesi ve çoğalmasını kontrol ederken mTORC2 ise AKT, SGK1 ve PKC'yi fosforile ederek hücre hayatta kalımı ve hücre iskeletinin organizasyonunu kontrol ettiği belirlenmiştir (Önel, 2015). Hücrede besinin bol olduğu koşullarda, mTor kompleksinin, bir otofaji proteini olan Atg13'ü fosforile ederek otofajiyi baskıladığı saptanmıştır. Açlık durumunda ise, mTor kompleksinin baskılanması sonucu, Atg13'ün defosforile olduğu ve ULK (Atg1)'e bağlanarak otofajiyi uyardığı gösterilmiştir. Otofajiyi uyaran kompleksin ULK:Atg13:FIB200 (Atg17) bileşenlerinden oluştuğu ve otofajiyi aktif hale getirdiği tespit edilmiştir. (Öz Arslan vd., 2011).

### **2.4.3 Otofaji ve kanser**

Otofajinin hücreyi besin yokluğu gibi çevresel değişikliklere karşı koruyan bir adaptasyon mekanizması olduğu belirlenmiştir (Su vd., 2015). Örneğin açlık durumunda hücrenin aminoasit, yağ asitleri ve nükleotid gibi makromolekül öncülerini sağlamak amacıyla, otofaji mekanizmasını kullandığı bildirilmiştir (Demirci, 2010). Bu görüşü destekleyen Kuma ve arkadaşları, memelilerin yaşayabileceği en büyük stresin doğum anında anneden gelen kan akımının kesilmesi ve bu durumda da yavruyu koruyan temel mekanizmanın otofaji olduğu ileri sürmüşlerdir (Kuma vd., 2004).

Otofajinin karsinogenezdeki rolünün oldukça karmaşık olduğu ve kanserde ikili rol oynadığı tespit edilmiştir (Şekil 2.13). Kanser erken evresinde bir tümör supresör gibi görev yaptığı ileri evresinde (tümörde sınırlı anjiyogenezden dolayı, besin yokluğu ve hipoksik durumunda) ise kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.13) (Choi, 2012; Karakaş ve Gözüaçık, 2014; Ogier-Denis ve Codogno, 2003).



**Şekil 2.15.** Otofaji ve kanser (Ogier-Denis ve Codogno, 2003)

Kanser ve otofaji arasındaki ilişki araştırıldığında büyüme faktörlerinden yoksun tümör hücrelerinde otofajide artış olduğu hücrenin ölümden otofaji ile kaçtığı ve hücrelerdeki otofaji inhibe edildiğinde, hücrelerin apoptoz ile öldüğü gözlenmiştir (Demirci, 2010). Otofaji mekanizmasının kanser hücrelerinde, normal hücrelere kıyasla daha az işlevsel olduğu da belirlenmiştir. Ayrıca otofajinin tümör hücrelerini ölümden koruyan bir mekanizma olduğuna dair hipoteze karşı son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanser oluşumunu önleyici bir mekanizma olduğu da gösterilmiştir. Örneğin otofaji genlerinden, BECN geninde meydana gelen hasar sonrasında hücrelerde tümör oluşumunda artış olduğu fakat BECN'nin aşırı ekspresyonunda ise tümör oluşumunun azaldığı tespit edilmiştir. BECN geninin prostat kanseri olgularının %40'da meme kanseri olgularının %50'sinde ve over kanseri olgularının %75'inde mutasyona uğradığı belirlenmiştir (Zhi ve Zhong, 2015).

Kolon kanseri, hepatosellüler karsinom, servikal kanser ve santral sinir sistemi kanserlerinde de BECN ekspresyonunda azalma olduğu gözlenmiştir (Demirci, 2010). Becn1'in memelilerde Atg6/vps30'un karşılığı olduğu ve otofagozom oluşumunda görev yaptığı belirlenmiştir (Sevinç, 2013; Jiang ve Mizushima, 2014).

Beclin-1'in otofajinin başlangıç aşaması olan çift zarlı otofagozom oluşumunda temel otofaji proteini olduğu ve BECN 1 geni tarafından kodlandığı saptanmıştır. Beclin-1'in

diğer otofaji proteinleri (Vps34, p150, UVRAG, Bif1, Atg14L, Rubicon) ile etkileşerek otofagozomu oluşturduğu belirlenmiştir (Süner, 2013).

Son yıllarda, otofaji genleri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu genlerde meydana gelen mutasyonların çeşitli hastalıklarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Çizelge 2.4).

**Çizelge 2.4.** Otofaji gen/proteinlerinin ilişkili olduğu hastalıklar (Karakaş ve Gözüaçık, 2014)

Gen/Protein	Kansere yol açan değişiklik	Hastalık
Ulk1/Atg1	Gen anlatımının artması	Özefagus skuamöz hücre karsinomu
	Gen anlatımının azalması	Meme kanseri
ATG2B	Çerçeve kayması mutasyonu	Mide kanseri, kalın bağırsak kanseri
ATG3	Gen anlatımının azalması	miyelodisplastik sendrom
ATG4B	Gen anlatımının artması	kronik miyelositer lösemi
ATG5	Düşük olasılıklı çerçeve kayması mutasyonu	Mide ve kalın bağırsak kanseri
	Genetik varyasyon	Astım hastalığı Trioid kanser
	Gen anlatımının azalması	Doğal katil hücreler, kalın bağırsak kanseri, mide kanseri. Hepatosellüler kanser
	Gen anlatımının artması	Kronik miyelositer lösemi
BECN1(Atg6)	Gen anlatımının azalması	Meme kanseri, beyin tümörleri hepatesoluler kanseri melonomlar osteosarkom
	Mutasyon	Yumurtalık, meme ve prostat kanseri
	Gen metilasyonuna bağlı anlatım azalması	Meme kanseri
	Gen anlatımının artması	Kronik miyelosit lösemi, kolon
LC3(Atg8)	Gen anlatımının artması	Meme kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri
	Gen anlatımının azalması	Akciğer kanseri, melonomas, Gliyoblastom
ATG9B	Çerçeve kayması mutasyonu	Kalın bağırsak kanseri , mide kanseri
ATG10	Gen anlatımının artması	Kalın bağırsak kanseri (Transkripsiyonun artması)
	Genetik varyasyon	Meme kanseri
ATG12	Çerçeve kayması mutasyonu	Mide kanseri, kolon kanseri
ATG16L1	Genetik varyasyon	Kalın bağırsak kanseri, trioid
	Gen anlatımının artması	Skuamöz hücreli karsinom
	T300A mutasyonu	Crohn hastalığına yakalanma riskinin artması

## BÖLÜM III

### MATERYAL METOD

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Hastalar

Bu çalışmada, Niğde Devlet Hastanesi ile Lüleburgaz Devlet Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran, prostat ve mesane kanseri tanısı konulmuş (62 prostat, 69 mesane kanserli) hastaların kanlarında elde edilen DNA örnekleri ile kontrol grubu olarak, hasta olmayan ve sağlıklı bireylerin (prostat kontrol 113, mesane kontrol 156) kanlarından (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu tarafından verilen rapora uyularak, KAEK 2013-29) izole edilen DNA örnekleri kullanılmıştır.

Yapılan bu çalışmada, Erciyes Üni. KAEK, 2015/164 No'lu etik rapor doğrultusunda hasta ve kontrol grubu DNA'ları kullanılmıştır.

##### 3.1.2 Primerler

Polimeraz zincir reaksiyonunda (PZR) kullanılan primerler, Ella Bliotech GmbH, ALMANYA'ya sentezlettirilmiştir. Çalışmada kullanılan primer dizileri Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Çalışmada kullanılan primer dizileri ve enzim

Gen Adı	SPN no	Primer dizisi	ENZİM
ATGL16L1	rs2241880	Forward 5'CTCTGTCACCATATCAAGCGTGG-3'  Reverse 5'TCTAGAAGGACAGGCTATCAACAGATG-3'	LweI (SfaNI)

### 3.1.3 Kimyasallar

2XTaq Master Mix	vivantis, MALEZYA
Ethidium bromide	abm, KANADA
Tris- Acetate- EDTA buffer	sigma, ALMANYA
Agoroz (Biyoteknoloji Grade)	sigma, ALMANYA
100 bp DNA Ladder	abm, KANADA
50 bp DNA Lader	abm, KANADA
6X DNA Loading Dye	thermo scientific, AMERİKA

### 3.1.4 Restriksiyon endonükleazlar

RFLP (Restriksiyon parçacığı uzunluk polimorfizmi) reaksiyonunda kullanılan enzim, enzim tanıma ve kesim bölgesi, tavsiye edilen tanpon çözeltileri, önerilen sıcaklık ve enzimi sağlayan firmalar Çizelge 3.2 'da verilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Çalışmada kullanılan enzim ve tanpon çözeltisi

Restriksiyon endonükleaz	Kesim bölgesi	Tampon çözelti	Uygun sıcaklık	Üretici firma
Lwe I (SfaNI)	G C A T C C G T A G	33mM tris acetat, 10mM magnezyum asetat, 66mM potasyum asetat, 0,1MG/mlBSA (pH7,9)	37 °C	Fermantas, (Amerika)

### 3.1.5 Polimeraz zincir reaksiyonu malzemeleri

PZR için; 2XTaq Master Mix [0.05 U/ µl *Thermus aquaticus* DNA polimeraz enzimi, 1,25X PZR tanponu, (0.4 M Tris-HCl, 0.1M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, %0,1w/v Tween-20), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, ayrıca, her biri 200/µl olan dATP, dCTP, dGTP, dTTP] (vivantis, Malezya) seti

ve distile su (ddH<sub>2</sub>O) kullanıldı. PZR reaksiyonları, 0,2 ml'lik steril tüpler ( Axygen, Amerika) içerisinde 'Eppendorf Mastercycler Personal' kullanılarak yapıldı.

### 3.1.6 Standart tamponlar ve içerikleri

Çalışmada kullanılan standart tamponlar ve içerikleri Çizelge 3.3'de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Çalışmada kullanılan tampon ve içerikleri

Standart Tampon	İçerik
Tris-Asetat EDTA Tanponu (TAE)(50X)	242g Tris, 57,1 ml Glasiyal asetik asit, 0,05M (pH:8.0) EDTA, ddH <sub>2</sub> O ile 1000ml'ye tamamlandı.
Agaroz jel yükleme tamponu (6X)	%15 ficol, %0.05 bromofenol mavisi, %0.05 ksilen siyanol.

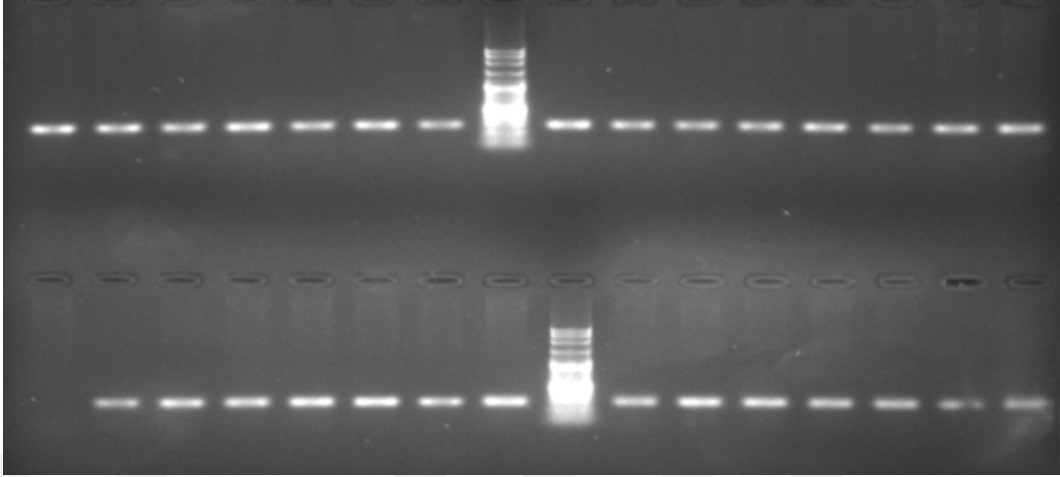
## 3.2 Yöntemler

### 3.2.1 DNA izolasyonu

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup daha önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu "Prostat ve mesane kanserlerinde Nitrik Oksid sentaz geni polimorfizmlerinin araştırılması" başlıklı KAEEK 2013-29 numaralı çalışmadan elde edilen genomik DNA'lar bu çalışma için kullanılmıştır. Çalışmamız için tekrar Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan rapor alınmıştır (2015/164).

### 3.2.2 Polimeraz zincir reaksiyonu

Çalışmada PZR tekniği genomik DNA'nın çoğaltılması için kullanıldı. PZR hacmi 0,2 ml olan steril reaksiyon tüplerinde (Axygen, USA) gerçekleştirildi. Her reaksiyon için hazırlanan PZR karışımının son hacmi ddH<sub>2</sub>O ile 25 µl'ye tamamlandı. Çoğaltılan hedef gen bölgesi için hazırlanan PZR karışımında, 100 ng genomik DNA, her örnek için 12µl 2X master mix her biri 0,5 µl olmak üzere 'forward ve reverse' primerler kullanıldı. Scolaro vd.,(2014)'e göre PZR koşulları modifeye edilerek (94 C° 3dk (ön denatürasyon), 94 C° 30 sn( denatürasyon), 55 C° 40 sn (hibritleşme) , 72 C° 40 sn (uzama), 35 döngü yapıldı.



**Fotoğraf 3.1.** DNA'dan PCR yöntemi ile çoğaltılan ATG16L1'in jel görüntüsü

### **3.2.3 Restriksiyon endonükleaz analizi**

Restriksiyon endonükleaz (RE) reaksiyonu, üretici firmanın önerilerine göre, modifiye edilerek yapıldı. ATG16L1 geninin, rs2241880 bölgesi için LweI (SfaNI) enzimi ve her bir reaksiyon için toplam 20 µl'lik hacim kullanıldı. Enzim kesim reaksiyonu, (37°C de) bir gece bekletilerek gerçekleştirildi.

### **3.2.4 Agoroz jel elektroforezi**

PZR ve restriksiyon endonükleaz analizleri sonrasında reaksiyon ürünlerini incelemek için agoroz jel elektroforezi kullanıldı. Tüm PZR ürünleri için %1,5'luk konsatrasyonda agoroz jel (0.6 g agoroz, 40ml 0.5X TAE) kullanıldı. Jel tankı, dH<sub>2</sub>O ile temizlenip, taraklar konularak hazırlandı. Agoroz hassas terazide tartıldı ve uygun konsatrasyon için gereken miktarda TAE' de çözüldü. Mikrodalga fırında agoroz jel eritildi ve soğuyan jele 1 µg/ml Etidyum Bromür eklenerek jel tankına döküldü. PZR ürünleri yükleme tanponu ile karıştırılarak jele yüklendi ve 100 V oranında bir elektrik geriliminde 15-30 dakika yürütüldü. Jeldeki bantların görüntülenmesi için MS UVY transluminatör cihazı ve Olympus 40X kamerası kullanıldı.

### 3.3 İstatistiksel Analizler

Prostat ve mesane kanseri hastalarla kontrol gruplarında yer alan bireylerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 For windows paket programı kullanıldı. Risk oranları (OR: odds ratio) ve güvenilirlik aralıkları (CI: %95 confidence interval) tespit edildi. ATG16L1 genindeki homozigot ve heterozigot genotiplerin frekansı ile allelik frekanslar hem prostat kanseri hasta ve kontrol gruplarında, hem de mesane kanseri hasta ve kontrol grupları arasında Khi Kare ( $\chi^2$ ) analizi ile karşılaştırma yapıldı. Ayrıca Hardy-Weinberg analizi için Michael H. Court'un (2005-2008) online hesaplama işlemi kullanıldı.

## BÖLÜM IV

### BULGULAR VE TARTIŞMA

Çizelge 4.1 prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özelliklerini göstermektedir. Bu araştırmada 62 prostat kanseri hasta ve 113 sağlıklı birey (kontrol grubu) analiz edildi. Prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu gibi demografik özellikler arasında istatistiksel olarak önemli bir bulguya rastlanmadı (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1** Prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametreler		Prostat kanseri (n = 62)	Kontrol (n = 113)	p Değeri
Yaş		72.83 ± 7,60	71.60 ±7,09	0.28
Sigara Durumu	İçiyor	12(69.66 ±6,40)	47(71.46 ±6,20)	0.37
	İçmiyor	50 (73.60 ±7,72)	66 (71.69±7,71)	0.19

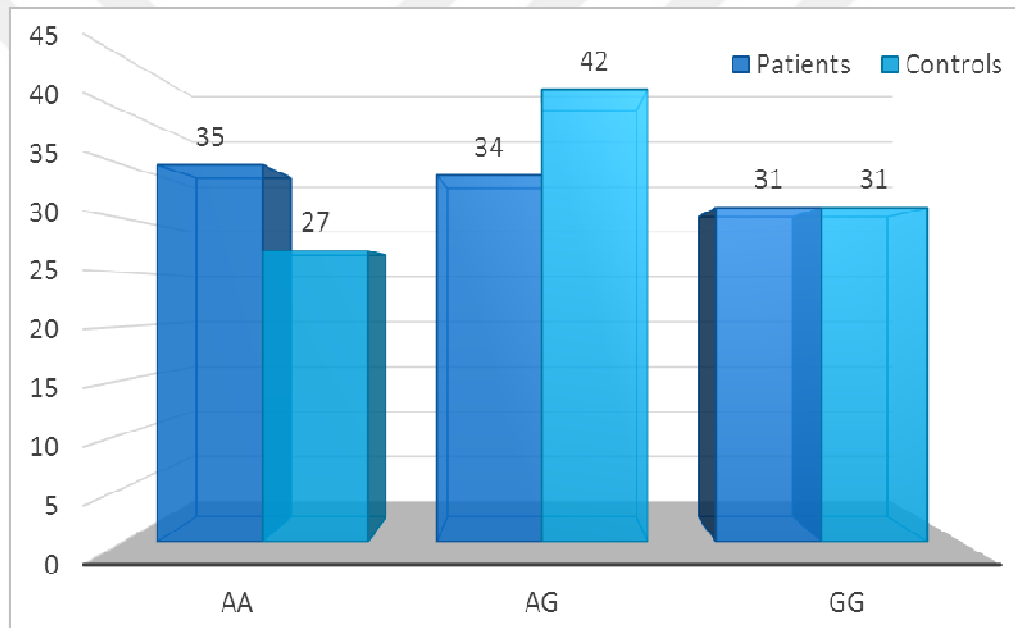
p<0.05

Prostat kanseri hastalar ve kontrol grubu arasındaki ATG16L1 polimorfizmi için genotip dağılımları (Çizelge 4.2) ve yüzde değerleri (Şekil 4.1) ile allel frekansları (Çizelge 4.2) ve yüzde değerleri (Şekil 4.2) görülmektedir. ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımı değerlendirildiğinde, Hardy-Weinberg eşitliği bakımından hastalarda sapma görülürken ( $\chi^2 = 6,388$ , p=0.011), kontrol grubunda herhangi bir sapma görülmedi ( $\chi^2 = 2.501$ , p=0.11).

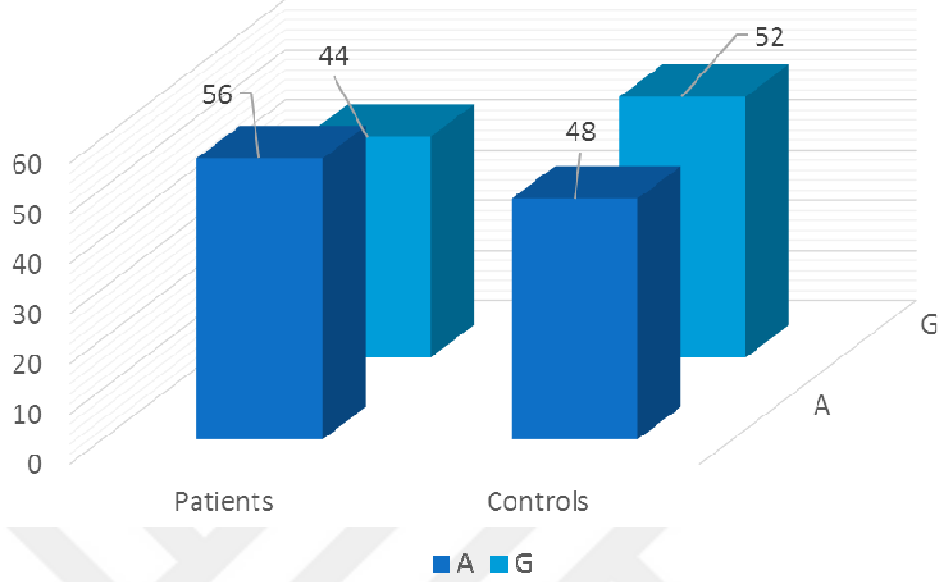
ATG16L1 polimorfizmi için prostat kanseri hastalar ile sağlıklı bireyler arasında hem genotip dağılımları (AG: p=0.177; OR=1.676; CI=0.790-3.556 ve GG: p=0.452; OR=1.351; CI=0.617-2.959) hem de allel (p=0.407; OR=1.204; CI=0.776-1.866) frekansları açısından istatistiksel olarak önemli bulgulara rastlanmadı (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** Prostat kanseri hastalar ile kontrol grubunda, ATG16L1 polimorfizminde genotip ve alel frekansları dağılımı

Gen/Gonotipler	Hastalar n=62 n/%	Kontrol n=113n/%	P Değeri	Odds ratio (OR)	(CI) % 95	
<b>ATG16L1</b>						
Aleller	AA	22 (35)	30 (27)	-	1	-
	AG	21 (34)	48 (42)	0.177	1.676	0.790-3.556
	GG	19 (31)	35 (31)	0.452	1.351	0.617-2.959
	A	65 (56)	108 (48)	0.407	1.204	0.776-1.866
	G	59 (44)	118 (52)			



**Şekil 4.1.** Prostat kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımının yüzde % değerleri



**Şekil 4.2.** Prostat kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizmi allel frekansının yüzde (%) değerleri.

Çizelge 4.3 Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özelliklerini göstermektedir. Bu araştırmada, 69 mesane kanseri hasta ile 156 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunda, yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu gibi demografik özellikler arasında istatistiksel olarak önemli bir bulguya rastlanmadı (Çizelge 4.3).

**Çizelge 4.3.** Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametreler		Mesane Kanseri (n = 69)	Kontrol (n = 156)	p Değeri
Yaş		62.07 ± 10,48	61.81 ± 14,25	0.89
Cinsiyet	Erkek	61(63.27±13,22)	126 (63.96 ±8,76)	0.72
	Bayan	8 (52.87 ±17,37)	30 (52.80 ±15,10)	0.99
Sigara Durumu	İçiyor	36 (60.78 ±9,68)	53 (62.47 ±11,78)	0.47
	İçmiyor	33(63.48±11,26)	103(61.47±15,42)	0.91

p<0.05

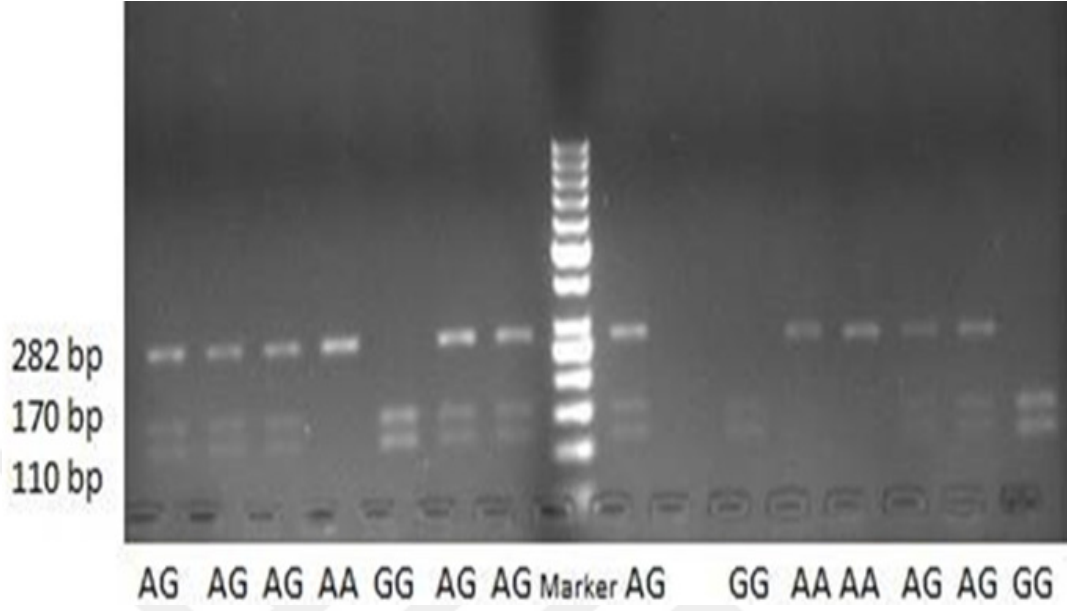
Mesane kanseri hastalar ve kontrol grubu arasındaki ATG16L1 polimorfizmi için genotip dağılımları (Çizelge 4.4) ve yüzde değerleri (Şekil 4.3) ile allel frekansları

(Çizelge 4.3) ve yüzde değerleri (Şekil 4.5) görülmektedir. ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımı değerlendirildiğinde, Hardy-Weinberg eşitliği bakımından hastalarda sapma görülmezken ( $\chi^2 = 2,234$ ,  $p=0.134$ ), kontrol grubunda sapma görüldü ( $\chi^2 = 6.488$ ,  $p=0.010$ ).

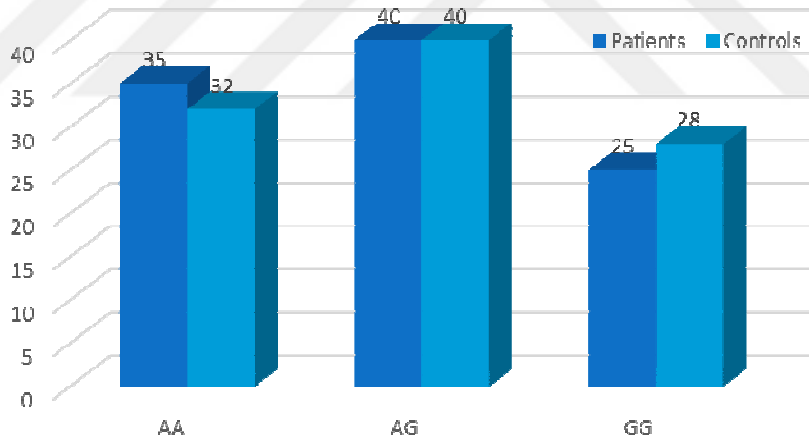
ATG16L1 polimorfizmi için mesane kanseri hastalar ile sağlıklı bireyler arasında hem genotip dağılımları (AG:  $p=0.856$ ; OR=0.941; CI=0.486-1.821 ve GG:  $p=0.566$ ; OR=0.805; CI=0.383-1.690) hem de alel ( $p=0.537$ ; OR=1.135; CI=0.759-1.697) frekansları açısından istatistiksel olarak önemli bulgulara rastlanmadı Çizelge 4.4.

**Çizelge 4.4.** Mesane kanseri hastalar ile kontrol grubunda, ATG16L1 polimorfizminde genotip ve alel frekansları dağılımı

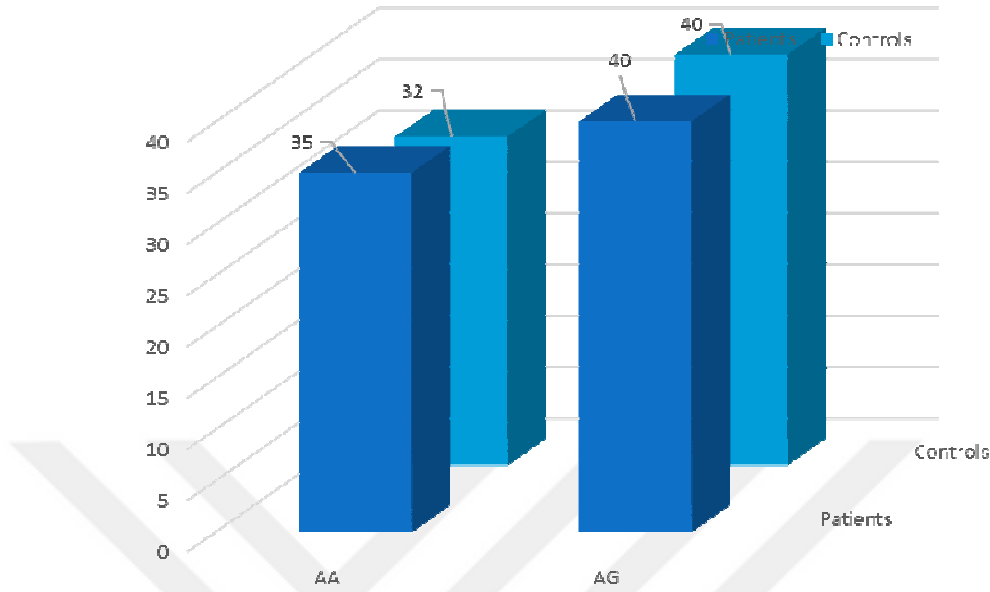
Gen/Gonotipler	Hastalar n=69 n/%	Kontrol n=156n/%	P Değeri	Odds ratio (OR)	(CI) %95	
<b>ATG16L1</b>						
Aleller	AA	24 (35)	50 (32)	-	1	-
	AG	28 (40)	62 (40)	0.856	0.941	0.486-1.821
	GG	17 (25)	44 (28)	0.566	0.805	0.383-1.690
	A	76 (55)	162 (52)	0.537	1.135	0.759-1.697
	G	62 (45)	150 (48)			



**Fotograf 4.1.** Mesane ATG16L1 RPLF jel görüntüsü



**Şekil 4.3.** Mesane kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizminin genotip dağılımının yüzde % değerleri



**Şekil 4.4.** Mesane kanseri ve kontrolde ATG16L1 polimorfizmi alel frekansının yüzde (%) değerleri.

Otofaji majör sitozolik bileşenlerin lizozomda parçalanmasını kapsayan mayalardan memelilere kadar olan canlılarda iyi derece korunmuş bir yolaktır. Otofajinin besin eksikliği gibi stres koşulları ve hücreden toksik maddelerin atılması gibi hücrel homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Kyung ve ark, 2013).

Yapılan çalışmalarla bir ATG proteini olan ATG16L1'in, diğer ATG proteinlerle kompleks oluşturarak otofagozom yapısına katkıda bulunduğu saptanmış ve ATG16L1 proteininin vücutta kolon, ince bağırsak, bağırsak epitel hücreleri, lökosit ve dalakta ifade edildiği belirlenmiştir (Yang ve ark. 2011).

Son yıllarda yapılan hayvan modeli çalışmalarında, ATG16L1 defektinin, otofagozom oluşumunu bozduğu ve uzun yarı – ömrü olan proteinlerin yıkımının ciddi şekilde sekteye uğradığı gösterilmiştir. Ayrıca ATG16L1'de görülen mutasyonların vücudun kendi dokularına karşı olan “self – tolerance”ını da bozduğu tespit edilmiştir (Kabaçam, 2011).

Huijber ve ark, otofaji genlerinden biri olan ATG16L1 genetik varyantının, epitel hücre kaynaklı olmayan modüler troid kanserine yatkınlıkta önemli bir etkiye sahip olduğunu tanımlamışlardır (Huijbers ve ark, 2012). Ayrıca Van Limbergen ve arkadaşları rs2241880G-alelini yetişkin ve çocukluk çağındaki Crohn hastası olan kişilerinde çalışmışlardır. Bu araştırmacılar G allelinin, yetişkin hastalarda (%60.7) kontrole göre (%53.9) önemli ( $p=0.01$ ) olduğunu fakat çocukluk çağındaki hastalarda önemli olmadığını belirlemişlerdir (Van Limbergen ve ark, 2008).

Serbati ve arkadaşları Fas kökenli 96 hasta ile 114 kişiden oluşan kontrolde IL23R ve ATG16L1 genlerini çalışmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, IL23R varyantlarının Crohn hastalığında koruyucu etkiye sahip olduğunu fakat bu genin aynı etkiyi ÜK göstermediğini saptamışlardır. ATG16L1 geninde ise Crohn'a yatkınlık gözlemişler, Ülseratif kolitte ise herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Serbati ve arkadaşları bu bulgular üzerine ATG16L1'in Crohn feneotipte önemli bir role sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Serbati ve ark, 2014).

Gen bölgesine yönelik çalışmalar aynı toplumda yaşayan fakat farklı ırktan olan insanlar üzerinde de yapılmaktadır. Özellikle Yenizellanda da yaşayan beyaz ırkta yapılan bir çalışmada, Crohn hastalarında ATG16L1 T300A polimorfizminin sıklığını araştırmış ve 549 kişide 130 GG, 134 AA ve 285 de AG genotipinin olduğu belirlenmiştir (Lauriola ve ark, 2011).

Yakın zamanda Huang ve arkadaşlarının, Tayvan popülasyonunda prostat kanserine yakalanmış olan hastalarda yaptıkları çalışmada, ATG16L1 (rs78835907) gen bölgesinin bu hastalarla pozitif bir ilişki gösterdiğini bulunmuşlardır (Huang ve ark. 2015). Bizim ise yaptığımız bu çalışmada, ATG16L1 (rs2241880) geninin hem prostat kanseri hastalarında hem de mesane kanseri hastalarda kontrole göre istatistiksel olarak önemli olmadığını belirledik. Bundan sonra bu gen bölgesi ile ilgili yapılacak çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılmasının bilimsel olarak önemli olacağına inanıyoruz.

## BÖLÜM V

### SONUÇLAR

Yapılan bu çalışmada, Niğde ve Lüleburgaz Devlet Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran, prostat ve mesane kanseri tanısı konulmuş hastalardan alınan kanların DNA örnekleri etik kurallar dâhilinde kullanılmıştır. Çalışmada 62 prostat kanserli hasta ile 69 mesane kanserli hasta ve kontrol grubu olarak, hasta olmayan, sağlıklı bireylerin (prostat kontrol 113, mesane kontrol 156) DNA örnekleri kullanılmıştır.

Biz bu çalışmada, ATG16L1 (Thr300Ala) polimorfizminin prostat ve mesane kanseri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için PZR –RFLP metodunu kullandık. Bu araştırmada, 269 sağlıklı kontrol ve 131 hasta (62 prostat kanserli, 69 mesane kanserli) bireyi çalışıldı. Prostat ve mesane kanserli hastaların DNA'larından, ATG16L1 (rs2241880) gen bölgesi PCR yöntemiyle çoğaltılarak RFLP yapıldı. Çalışmamızda, Prostat haslarında AG genotipi %34, kontrolde %42, AA genotipi %35, %27 ve GG genotipi %31, %31 olarak bulundu. Mesane kanserli hastalarda AA (yabani tip) hastalarda %35, kontrolde %32, AG (heterozigot mutant) %40, %40 ve GG (homozigot mutant) %25, %28 olarak belirlendi. Türk toplumunda, ATG16L1 (Thr300Ala) polimorfizminin prostat ve mesane kanserli hastalarla kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı saptandı. İlerde bu gen bölgesine yönelik farklı ırklarla ve populasyonlarda yapılacak çalışmaların bilime önemli bir ışık tutacağını öngörmekteyiz.

## KAYNAKLAR

Aydın, S. ve Boz, M.Y., 'Türkiye'de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığında hızlı değişim', *Türk J Urol*, 41(4), 215-220, 2015.

Açıkgöz, A., Çehreli, R ve Ellidokuz, H., 'Kadınların kanser konusunda bilgi ve tutumları ile erken tanı yöntemlerine yönelik davranışları'*DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 145 – 154, 2011.

Atıcı, E., 'Tıp tarihinde kanser ve lösemi', *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(4):197-204, 2007.

Akgün, M.T., Prostat kanserli hastalarda PTEN gen mutasyonlarının tanımlanması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, s ,7-14, 2012.

Akıncı, T., Mesane ve prostat kanserlerinde perfüzyon bilgisayarlı tomografi incelemesinin etkinliği, Uzmanlık Tezi, *Ufuk Üni. Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı*, Ankara, s 9-22, 2011.

Atalay, Ç., Mesane kanserinde TRPM2 ekspresyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziantep Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Gaziantep, s 16-20, 2011.

Albayrak, S., Mesane tümöründe kullanılan mesane içi kemoterapötik ilaçların mesane fonksiyonu üzerine olan etkilerinin sıçanlar üzerinde denenerek in vitro olarak araştırılması, Uzmanlık Tezi, *Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Üroloji Ana Bilim Dalı*, Sivas, s 3-20, 2011.

Aslan, G. ve Mammadow, E., 'Mesane kanserinde yaş ve cinsiyetin klinik patolojik sonuçlar üzerindeki belirleyici rolü' *DEÜ. Tıp Fak. Dergisi*, (24) 3, 119-123, 2010.

Amasyalı, A.S., Kucukgergin, C., Erdem, S., Sanli, Ö., Seckin, Ş., and Nane, İ., 'Nitric Oxide Synthase (eNOS4a/b) Gene Polymorphism is Associated with Tumor Recurrence and Progression in Superficial Bladder Cancer Cases', *The Journal of Urology*, 188: 2398-2403, 2012.

Aveyard, J.S., Skilleter, A., Habuchi, T., Knowles, M.A., 'Somatic mutation of PTEN in bladder carcinoma', *Br J Cancer*, 80(5-6):904-8, 1999.

Bag, R., 'Kanser hastalarında uzun dönemde görülen psikososyal sorunlar' *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 5(1), 109-126, 2013.

Berrak, Ö., 'mTOR Sinyal Yolağının Rapamisin ile Baskılanması durumunda CDK inhibitörlerinin Terapotik Etkileri LNCap, DU 145 ve PC3 Prostat Kanseri hücrelerinde incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Kültür Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* İstanbul, s. 26-36, 2014.

Beebe-Dimmer, J.L., Isaacs, W.B., Zuhlke, K.A., Yee, C., Walsh, P.C., Isaacs, S.D., Johnson, A.M., Ewing, C.E., Humphreys, E.B., Chowdhury, W.H., Montie, J.E and Cooney, K.A., 'Prevalence of the HOXB13 G84E prostate cancer risk allele in men treated with radical Prostatectomy'. *BJU*, 113: 830–835, 2014.

Bordon, Y., 'Autophagy maintains metabolic order', *Nature reviews Immunology*, 16, 203, 2016.

Buyru, N., Tigli, H., Ozcan, F., Dalay, N., 'Ras oncogene mutations in urine sediments of patients with bladder cancer', *J Biochem Mol Biol*, 36(4), 399-402, 2003.

Cao, Y. and Daniel J.K., 'Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy related protein', *Cell Research* 17:839-849, 2007 .

Choi, K.S., 'Autophagy and cancer', *Experimental and Molecular Medicine*, 44(2), 109-120, 2012.

Cecconi, F. and Levine, B., 'The Role of Autophagy in Mammalian Development: Cell Makeover Rather than Cell Death' *Dev Cell* 15(3): 344–357, 2008.

Çakmak, D.E., 'Kanser dispne ölçęęi'nin türk kanser hastalarında geçerlik ve güvenilirliğin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, s. 5-7, 2012.

Cooper, G.M. and Hausman, R.E., *Hücre Moleküler Yaklaşım*, Üçüncü baskı, Çeviri editörü Sakızlı, M. ve Atabey, N., *İzmir kitap evi*, s 400, 2006.

Cuervo, A., 'Autophagy: in sickness and in health', *Trends in Cell Biology*, 14 (2), 70-77, 2004.

Demirci, T., 'HGM-KOA Redüktaz inhibitörlerinin meme adenokarsinom hücre hattı MCF-7 üzerinde hücreproliferasyonu ve hücre ölüm mekanizmaları (Apoptoz ve Otofaji) üzerine etkisinin incelenmesi' Doktora Tezi, *Sağlık bilimleri enstitüsü*, Ankara, s 1-25, 2010.

Deretic, V. and Levine, B., 'Autophagy, Immunity, and Microbial Adaptations' *Cell Host Microbe* 18; 5(6): 527–549, 2009.

Dedeli, Ö., Fadıoğlu, Ç. ve Uslu, R., 'Kanserli bireylerin fonksiyonel durumları ve algıladıkları sosyal desteğin incelemesi' *Türk Onkoloji Dergisi*, 23(3):132-139, 2008.

Deng, S., Wang, S., Li, X. and Zhang, P., 'Common genetic polymorphism in pre-microRNAs and risk of bladder cancer', *World Journal of Surgical Oncology*, (13), 229, 2015.

Erdogru, T., 'Prostat kanseri'nde bilinmesi gerekenler ve robotik cerrahi', Da vici robotik cerrahi, <http://www.robotikcerrahi.us/index.php?goto=prostatkanseri>, 12 Ekim 2015.

Ebadi, N., Jahed, M., Mivehchi, M., Majidizadeh, T., Asgary, M. and Hosseini, S.A., 'Interleukin-12 and Interleukin- 6 gene polymorphism and of bladder cancer in the iranian population' *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (18), 7869-7873, 2014.

Eng, C.H. and Abraham, R.T., 'The autophagy conundrum in cancer: influence of tumorigenic metabolic reprogramming', *Oncogene*, 30, 4687–4696, 2011.

Forszt, P., Pilecka, A., Malodobra, M., Markowska, J., Maksymowicz and Dobosz, T., 'Sing- nucleotide polymorphism association study of VDR and CDH1 genes and the risk of prostate cance' , *Adv Clin Exp Med* 18, 3, 215–220, 2009.

Glick, D., Barth, S. and Macleod, K.F., 'Autophagy: cellular and molecular' *J Pathol* 221(1): 3–12, 2010.

Gsur, A., Bernhofer, G., Hinteregger, S., Haidinger, G., Schatzl, G., Madersbacher, S., Marberger, M., Vutuc, C and Mickssche, M., 'A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk', *Int. J. Cancer*, ( 87), 434–437, 2000.

Gozuacik, D. and Kimchi, A., 'Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism' *Oncogene*, 23, 2891-906, 2004.

Greenblatt, M.S., Bennett, W.P., Hollstein, M. and Harris, C.C., 'Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis', *Cancer Res.* 54(18), 4855-78, 1994.

Hosen, Md.B., Islam, J., Salam, Md.F., Islam, Md.F., Howlader, M.Z.H and Kabir, Y., 'N-acetyltransferase 2 gene polymorphism as a biomarker for susceptibility to bladder cancer in Bangladeshi population', *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 11: 78–84, 2015.

Huijbers, A., Plantinga, T.S., Joosten L.A. ans Aben K.K., Gudmundsson J et al. 'The effect of the ATG16L1 Thr300Ala polymorphism on susceptibility and outcome of patients with epithelial cell-derived thyroid carcinoma' *Endocr Relat Cancer*, 19: L15–L18, (2012).

Huang, C.Y., Huang, S.P., Lin, V.C., Yu, C.C., Chang, T.Y., Lu, T.L. and Bao, B.Y., 'Genetic variants of the autophagy pathway as prognostic indicators for prostate cancer'. *Scientific reports*, 5:14045, 2015.

Itakura, E., Kishi, C., Inove, K. and Mizushima, N., 'Beclin 1 Forms Two Distinct Phosphatidylinositol 3-Kinase Complexes with Mammalian Atg14 and UVRAG' *Molecular Biology of the Cell* 5360–5372, 2008.

Ingles, S.A., Ross, R.K., Yu, M.C., Irvine, R.A., Pera, G.L., Haile, R.W and Coetzee, G.A., 'Association of Prostate Cancer Risk With Genetic Polymorphisms in Vitamin D Receptor and Androgen Receptor', *Journal of the National Cancer Institute*, 89,(2), 15, 1997.

İzmirli, M., Ecevit, H. ve Gögebakan, B., 'Autophagy to Survive' *Archives Medical Reviwer Journal* 23(3):411-419, 2014.

İşler, S., Normal prostat ve prostat adenokarsinomlarında CHEK-2 üzerinde aktive olan hücre döngüsü düzenleyici proteinlerden cell division cycle 25 homolog C ve apoptozis antagonizing transcription factor proteinlerinin prostat karsinogenezi üzerinde etkiler, Uzmanlık Tezi, *Trakya Ü.Tıp Fakültesi Tıbbi patoloji Ana Bilim Dalı*, Edirne, s 6-9, 2015.

İşler, O., Primer prostat kanserine bağlı Kaspaz-2 gen ekspresyonlarının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, , *Selçuk Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, s 7-10, 2012.

İzmirli, M., Prostat kanserinin ELAC2 ve SRD5A2 genlerindeki polimorfizmler ile ilişkisinin araştırılması, Doktora Tezi, *Çukurova Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Adana, s 15-24, 2010.

İzmirli, M., Ecevit, H. ve Gögebakan, B., ‘Yaşamak için Otofaji’ *Archives Medical Review Journal*, 23(3), 411-419, 2014.

Jiang, P. and Mizushima, N., ‘Autophagy and human diseases’, *Cell Research* 24, 69-79, 2014.

Jung, C.H., Jun, C.B. and Ro, S.H., ‘ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery’ *Mol Biol Cell* 20:1992-2003, 2009.

Kabaçam, G., ‘İltihabi bağırsak hastalıklarında interlökin 23 reseptör ve ATG16L1 gen polimorfizmleri ve klinikle ilişkisi’ *Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Gastroloji Anabilim Dalı*, Ankara, s 5-9, 2011.

Karakaş, H.E. ve Gözüaçık, D., ‘Autophagy and cancer’, *Turkish Journal of Biology* 38: 720-739, 2014.

Karadeniz, T., ‘Prostat Kanseri’ <http://www.urolojiistanbul.com/urolojik-hastaliklar/prostat-hastaliklari/prostat-kanseri.html>, 10 Haziran 2016.

Kadioğlu, N., Mesane kanserinde AEG-1, Beta katenin ve APC’nin rolü ve prognostik faktörler ile ilişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Düzce Üni. Tıp Fak. Patoloji Ana Bilim Dalı*, Düzce, s 3-9, 2014.

Kirkin, V., McEvan, D.G., Novak, I. and Dikic, I., ‘A Role for Ubiquitin in Selective Autophagy’ *Molecular Cell* 34, May 15, 2009.

Klionsky, D.J., ‘The molecular machinery of autophagy: unanswered questions’ *Journal of Cell Science*, 118, 7-18, 2005.

Konaç, E. ve Sözen, S., ‘Prostat kanserinin tanı ve tedavisinde moleküler biyolojinin kullanım alanları’, *Üroonkoloji Bülteni*, 13:228-235, 2014.

Keskin, Ö. ve Aksoy, S., ‘Meslek ilişkili kanserler’ , *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42:173-179, 2011.

Kosova, B., Bozok Çetintaş, V., Çal, A.Ç., Tetik, A., Özel, R., Aktan, Ç., Gündüz, C., Topçuoğlu, N., Cüretlibatır, İ.K. ve Eroğlu, F.Z., ‘N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: a pilot study in the Turkish population’ , *Turk J Med Sci* 40 (4): 629-636, 2010.

Knowles, M.A., Platt, F.M., Ross, R.L. and Hurst, C.D., ‘Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer’, *Cancer Metastasis Rev.* 28(3-4), 305-16, 2009.

Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshima, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T. and Mizushima, N., 'The role of autophagy during the early neonatal starvation period', *Nature*, 432, 1032- 1036, 2004.

Kyung-Min, L., Su-Kyung, H., and Jin A., 'Neuronal Autophagy and Neurodevelopmental Disorders', *Exp Neurobiol*, 22(3): 133-142, 2013.

Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., Cusan, L., Gomez, J.L., Suburu, R.E., Diamond, P., Levesque, J. and Belanger, A., 'Screening decreases Prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial', *The Prostate*, 38, 83-91 , 1999.

Lakatos, P.L., Szamasi, T., Szivalsi, A., Molnar, E., Lakatos, L., Kovacs, A., Molnar, T., Altorjay, I., Papp, M., Tubssay, Z., Miheller, P., Papp, J., Tordai, A and Andrikovics, H., 'ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients', *Digestive and Liver Disease*, 40, 867-873, 2008.

Levin, B. and Kroemer, G., 'Autophagy in the Pathogenesis of Disease' *cell* 132 27-42, 2008.

Li, P., Zhang, X., Deng, X., Tao, J., Qin, C., Yang, X., Cheng, Y., Lu, Q., Wang, Z. and Yin, C., 'Pharmacogenetic association between XRCC1 polymorphism and improved outcomes in bladder cancer patients following intravesical instillation of epirubicin', *Int J Clin Exp Med* , 8(7), 11167- 11173, 2015.

Loktionov, A., 'Common gene polymorphisms, cancer progression and prognosis', *Cancer Letters*, 208, 1-33, 2004.

Martin, L.Y., 'What is Bladder Cancer', <http://www.webmd.com/cancer/bladder-cancer/ss/slideshow-bladder-cancer-overview>, 10 Haziran 2016.

Mizushima, N., Yoshimori, T. and Levine, B., 'Methods in Mammalian Autophagy Research' *Cell* 140, Elsevier Inc, 2010.

Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., ve Klionsk, D.J., 'Autophagy fights disease through cellular self-digestion'. *Nature*, 451:1069-1075,(2008).

Mehrpour, M., Botti, J. and Codogno, P., 'Mechanisms and regulation of autophagy in mammalian cells' *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 16(2), 2012.

Karakaş, H.E. ve Gözüaçık, D., 'Autophagy and cancer', *Turkish Journal of Biology* 38: 720-739, 2014.

Müslümanoğlu, M.H., Basmacı, T., Demir Ulusal, S., Aslan, H., Tepeli, E., Özdemir, M. ve Turgut, M., 'The relationship between insulin PSTI polymorphism and prostate cancer in turkish population', *Cukurova Medical Journal*; 38 (3):434-439, 2013.

Nural, N. ve Akdemir, N., 'Dahiliye servisinde yatan hastalarda kanser risk faktörleri ve erken tanı belirtilerinin saptanması', *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 4 (2) 2000.

Ntais, C., Polycarpou, A. and Ioannidis, J.P.A., 'Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: A meta-analysis' *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, (12), 120-126, 2003.

Nihei, N., Ohta, S., Kuramochi, H., Kugoh, H., Oshimura, M., Barrett, J.C., Isaacs, J.T., Igarashi, T., Ito, H., Masai, M., Ichikawa, Y. and Ichikawa, T., 'Metastasis suppressor gene(s) for rat prostate cancer on the long arm of human chromosome 7'. *Genes Chromosomes Cancer*, 24(1), 1-8, 1999.

Ogier-Denis, E. and Codogno, P., 'Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer', *Biochimica et Biophysica Acta*, 1603, 113-128, 2003.

Önel, B., 'Temsirrolimusun NCI- H1975 akciğer kanser hücrelerinde mTOR protein aktivitesi üzerine etkileri' Yüksek lisans tezi, *Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Antalya, s 14, 2015.

Özkan, Ç. ve Çelik, İ., 'Beslenme ve Kanser' *Akad Geriatri*; 1: 132-138, 2009.

Özcan, E., Prostat kanseriyle ilişkilendirilmiş tümör baskılayıcı genlerin multiplexligation-dependent probe amplification(MLPA)yöntemi ile metilasyon paternlerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Pamukkale Üni.Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Denizli, s 17-27, 2013.

Özbakır, F., Mesane tümörlerinde insülin benzeri büyüme faktörü –I ekspresyonunun prognostik önemi, Uzmanlık Tezi, *Trakya Üni Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı* , Edirne, s 3-5, 2006.

Öz Arslan, D., Korkmaz, G. ve Gözüaçık, D., ' Otofaji: Bir Hücrel Stres Yanıtı ve Ölüm Mekanizması', *ACU Sağlık Bil Dergi*, 2: 184-194, 2011.

Polat, K., Otopsi serilerinde prostat kanserleri ve mesane tümörü insidansının araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Afyon Kocatepe Üni. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı*, Afyonkarahisar, s 1-14, 2008.

Rybicki, B.A.,Conti, D.V., Moreira, A., Cicek, M., Casey, G. and Witte, J.S., 'DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphism and risk of prostate cancer', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* , (13), 23-29, 2004.

Ruddon, R.W., 'Cancer Biology', *Third Edition. Oxford University pres.*, New York 1995.

Sarı, U., Mesane tümörü tedavisinde radikal sistektomi yaklaşımı ile mesane koruyucu yaklaşım sonuçlarının karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, *Kartal eğitim ve araştırma hastanesi Üroloji klğini*, İstanbul, s 5-9, 2007.

Saatçi, E., 'Dünyada ve Türkiye'de kanser epidemiyolojisi' *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* , 5(2), 1-8, 2014.

Safarinejad, M.R., Safarinejad, S., Shafiei, N., Safarinejad, S., 'Effects of the T-786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer', *Urol Oncol*. 31(7), 1132-40, 2013.

Sardi, I., Dal Canto, M., Bartoletti, R., Guazzelli, R., Travaglini, F. and Montali, E., 'Molecular genetic alterations of c-myc oncogene in superficial and locally advanced bladder cancer', *Eur Urol*, 33(4), 424-30, 1998.

Stappenbeck, T.S., Rioux, J.D., Mizoguchi, A., Sait, T., Huett, A., Michaud, A.D., Wileman, T., Mizushima, N., Carding, S., Akira, S., Pakes, M. and Xavier, R.J. 'Crohn disease A current perspective on genetics, autophagy and immunity' *Autophagy* 7:4, 355-374; 2011.

Seyfried, T.N. and Shelton, L.M., 'Cancer as a metabolic disease' *Nutrition & Metabolism*, 7:7, 2010.

Shintani, T. and Klionsky, D., 'Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword' *Science* 5; 306(5698): 990-995, 2004.

Sever, Ö.N., 'Küçük hücreli dışı Akciğer kanserinde otofaji gen ekspresyon profilinin klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi' Uzmanlık Tezi, *Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi*, Gaziantep, s 9 , 2013.

Su, Z., Yang, Z., Xu, Y., Chen, Y and Yu, Q., 'Apoptosis, autophagy, necroptosis and cancer metastasis', *Molecular Cancer* 14:48, 2015.

Stanford, J.L., Just, J.J., Gibbs, M., Wiclund, K.G., Neal, C.L., Blumenstein, B.A. and Ostrander, E.A., 'Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk', *Cancer Research*, (57), 1194-1198, 1997.

Stanford, J.L. and Ostrander, E.A., 'Familial prostate cancer', *Epidemiologic Reviews*, 23(1), 19-23, 2001.

Schaid, D.J., Guenther, J.C., Christense, G.B., Hebringer, S., Rosenow, C., Hilker, C.A., McDonnell, S.K., Cunningham, J.M., Slager, S.L., Blute, M.L and Thibodeau, S.N., 'Comparison of microsatellites versus single-nucleotide polymorphisms in a genome linkage screen for prostate cancer – susceptibility loci', *Am. J. Hum. Genet.*, (75), 948-965, 2004.

Scolaro, B.L., Santos, E., Ferreira, L.E., Franca, P.H.C., Kleinubing J.H., Kotze, P.G and Pinho, M.S.L., 'T300A genetic polymorphism: a susceptibility factor for chronic disease?', *Arg Gastroenterol*, 51(2), 97-101, 2014.

Singh, D., Febbo, P.G., Ross, K., Jackson, D.G, et al., 'Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior' *Cancer Cell*. 1, 203-209, 2002.

Şanlı, O., Küçükgergin, C., Gökpınar, M., Tefik, N., Nane, İ. and Seçkin, Ş., 'Despite the lack of association between different genotypes and the presence of prostate cancer, endothelial nitric oxide synthase a/b (eNOS4a/b) polymorphism may be associated with advanced clinical stage and bone metastasis', *Urol Oncol*, 29, 183- 8, 2011.

Şimşek, F. ve Vatansever, H.S., 'Apoptotik ve Otofajik Ölümlerde Hücre içi Organizasyon'. *Yeni Tıp Dergisi*, 31, 6-11, 2014.

Şenel, F. ve Çırakoğlu, B., 'Kanserle savaş', *Bilim ve Teknik*, 2-23, 2003.

Tan, Ç., ‘Muhtemel Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS) Tanısıyla İzlenen Hastaların Bilinen Moleküler Defektler Yönünden Araştırılması, Doktora Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, s.15-17, 2014.

Taylor, J.A., Hirvonen, A., Watson, M., Pittman, G., Mahler, J.L. and Bell, D.A., ‘Association of Prostate Cancer with Vitamin D Receptor Gene Polymorphism’, *Cancer Research*, (56), 4108-4110, 1996.

Tevruz, F., Prostat kanseri olgularında IL-10-592 ve IL-10-1082 polimorfizminin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Pamukkale Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Denizli, s 2-5, 2011.

Tezil, T., Probing the effect of ıkk on FOXO3:A regulatory mechanism of apoptosis and autophagy in chemoresistance, *Submitted to Graduate School of Engineering and Natural Sciences in partial fulfilment of the requirements for the degree of*, Doctor of Philosophy, İstanbul, s 18, 2012.

Topaktaş, M., Genetik, Birinci baskı, *Nobel Akademi Yayıncılık*, Ankara, 2014.

Tong, X. and Li, H., eNOS protects prostate cancer cells from TRAIL-induced apoptosis. *Cancer Letters* 210: 63–71, 2004.

Ulutaş, S., Bazal hücreli karsinomlarda otofaji mekanizmasında rol alan genler’Uzmanlık Tezi, *Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı*, Gaziantep, s 17-23 , 2015.

Uyar, C., Mesane kanserinde 20q11- 13 bölgesinin heterozigotluk kaybı analizi, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziantep Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gaziantep, s 8-15, 2014.

Vanaja, D.K., Cheville, J.C., Iturria, S.J et al. ‘Transcriptional Silencing of Zinc Finger Protein 185 Identified by Expression Profiling Is Associated with Prostate Cancer Progression’, *Cancer Res.* 63, 3877-3882, 2003.

Van Limbergen, J., Russell, R.K., Nimmo, E.R., Drummond, H.E., Smith, L., Anderson, N.H., Davies, G., Gillett, P.M., McGrogan, P., Weaver, L.T., Bisset, W.M., Mahdi, G., Arnott, I.D. and Satsangi, J., ‘Autophagy Gene ATG16L1 Influences Susceptibility and Disease Location but Not Childhood-Onset in Crohn’s Disease in Northern Europe’, *Inflamm Bowel Dis* 14(3): 338-346, 2008.

Verim, L., Toptaş, B., Özkan, N.Z., Cacina, C., Turan, S., Korkmaz, G. and Yaylım, I., ‘Possible relation between the NOS3 gene GLU298ASP polymorphism and Bladder cancer in Turkey’, *Asian Pacific J Cancer Prev*, **14** (2), 665-668, 2013.

Virgin, H.V. and Levine, B., ‘Autophagy genes in immunity’ *Nat Immunol* 10(5): 461–470, 2009.

Yamada, Y., Watanabe, M., Murata, M., Yamanaka, M., Kubota, Y., Ito, H., Katoh, T., Kawamura, J., Yatani, R and Shiraishi, T., ‘Impact of genetic polymorphisms of 17-hydroxylase cytochrome P -450 (CYP17) and steroid 5a – redüktase type II (SRD5A2) genes on prostate –cancer risk among the Japanese population’ *Int.J. Cancer* , (92), 683–686 , 2001.

Yang, Z. and Klionsky, D.J., 'Eaten alive: a history of macroautophagy' *Nat Cell Biol.*, 12(9), 814–822, 2010.

Yang, Z.J., Chee, C.E., Huang, S. and Sinicrope, F.A., 'The Role of Autophagy in Cancer: Therapeutic Implications', *Mol Cancer Ther*, 10(9):1533–41, 2011.

Yang, S., Jin, T., Su, H., Zhu, J., Wang, D., Zhu, S., Li, S., He, J. and Chen, Y., 'The association between NQO1 Pro 187Ser Polymorphism and bladder cancer susceptibility: A meta-analysis of 15 studies', *Journal Pone*, (10), 2015.

Yarış, F. ve Sabuncu, H.H., 'Mesane kanserinde etiyolojik faktörler', *Türk aile Hek Derg.*, 6 ( 2), 63-68, 2002.

Yıldız, A., Mesane kanserli hastalarda risk kontrolü sorgulmasının (rısıkocheck) prognostik önemi, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Zonguldak Karaelmas Üni.Tıp Fak.Üroloji Ana Bilim Dalı*, Zonguldak, s 3-6, 2010.

Yıldız, H., Prostat kanseri'nin XPD kodon312 genindeki polimorfizm ile ilişkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, s. 3-4, 2012.

Zhang, Y., Sun, Y., Chen, T., Hu, H., Xie, W., Qiao, Z., Ding, N., Xie, L., Li, S., Wang, W., Xing, C., Wang, Y., Qie, Y. and Wu, O., 'Genetic variations rs11892031 and rs401681 are associated with bladder cancer risk in a chinese population' *Int. J. Mol. Sci.*, 15, 19330-19341, 2014.

Zhou, B., Zhang, P., Tang, T., Liao, H., Zhang, K., Pu, Y., Chen, P., Song, Y. and Zhang, L., 'Polymorphisms and plasma levels of IL-27: impact on genetic susceptibility and clinical outcome of bladder cancer', *BMC Cancer*, 15:433, 2015.

Zhi, X. and Zhong, Q., 'Autophagy in cancer', *F1000Prime Reports*, 7:18, 2015.

Wan, G., Chen, P., Yu, X., Di, Q., Yu, Y., Lei, J., Tai, Y. and Cao, F., 'Cyclooxygenase-2 polymorphism and bladder cancer risk: a meta-analysis based on case-control studies', *Int J Clin Med*, 8 (3), 3935-3945, 2015.

Wirawan, E., Berghe, T.V., Lippens, S., Agostinis, P. and Vandenabeele, P. 'Autophagy: for better or for worse', *Cell Research* 22:43-61, 2012.

Xu, D.W., Zhang, G.O., Wang, Z.W., Xu, X.Y. and Liu, T.X., 'Autophagy in Tumorigenesis and Cancer Treatment', *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (6), 2167-2175, 2015.

<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni%C3%BCnykanser-istatistikleri-yay%C4%B1nland%C4%B1.html>. 11 Kasım 2015.

## ÖZGEÇMİŞ

Fatma AYBUĞA 15.01.1992 tarihinde Kayseri /Melikgazi’de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kayseri de tamamladı. 2010 yılında girdiği Niğde Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nden Haziran 2014’de mezun oldu. 2014-2015 öğretim yılında Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. Haziran 2016 yüksek lisans öğrenimini tamamladı. Bilim dalındaki ilgi alanı genetik’tir.

**TEZ ÇALIŞMASINDAN ÜRETİLEN ESERLER (MAKALE, BİLDİRİ, POSTER VB.)**

Bu tez çalışmasından, 1 (bir) adet uluslararası poster bildirisi üretilmiştir. Üretilen bu çalışma aşağıda sunulmuştur

Diler, S. B ve Aybuğa, F., 'Investigation of autophagy gene ATG16L1 polymorphism in human prostate and bladder cancer '*The European Human Genetics Conference* Barcelona SPAIN, s. 700, Mayıs 2016.