



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TÜRK POPÜLASYONUNDA SIRT1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN MESANE KANSERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre BOSTANCI

2022

BOLU



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TÜRK POPÜLASYONUNDA SIRT1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN MESANE KANSERİ İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre BOSTANCI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Uğur ÜYETÜRK

2022
BOLU

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 520 sayı, 28/12/2020 tarih ve 2020/289 karar numaralı etik izni alınmıştır.

EMRE BOSTANCI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Uğur ÜYETÜRK'e;

Uzmanlık eğitimim süresince karşılaştığım tüm engelleri aşmamda bana yol gösteren Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet METİN başta olmak üzere diğer hocalarım Prof. Dr. Adnan GÜCÜK, Doç. Dr. Eray KEMAHLI, Dr. Öğr. Üyesi Alperen YILDIZ ve Dr. Öğr. Üyesi Emrullah SÖĞÜTDELEN'e;

Çalışmamın laboratuvar testleri aşamasında yardımını benden esirgemeyen Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Duygu KIRKIK'a;

Çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Mustafa KÜÇÜKYANGÖZ, Arş. Gör. Dr. Muhammet Demir, Arş. Gör. Dr. Muhammet Ünal Boyraz'a;

Katkılarından ötürü Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine;

Bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli anneme ve babama;

Asistanlık eğitimi sürecimde yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Dt. Alexandra DRESCA BOSTANCI'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Emre BOSTANCI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK BEYAN	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	8
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1 MESANE FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	13
2.2 MESANE KANSERİ	15
2.2.1 Etiyolojisi	16
2.2.2 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi ve Mortalite	19
2.2.3 Mesane Kanseri Histopatolojik Sınıflama	22
2.2.4 Mesane Kanseri Semptomları ve Tanı	25
2.2.5 Mesane Kanseri Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 GEREÇLER	31
3.1.1 ETİK İZİN	31
3.1.2 Hasta Örneklerinin Toplanması	31
3.1.3 Kullanılan Kimyasallar	31
3.1.4 Kullanılan Kitler	31
3.1.5 Kullanılan Cihazlar	32
3.2 YÖNTEMLER	32
3.2.1 DNA İzolasyonu	32
3.2.2 DNA Konsantrasyonunun Ölçümü	33
3.2.3 Real-Time PCR	34
3.2.4 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1 SIRT GENİ RS369274325 G/A TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZM ANALİZİ	36

5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR.....	44



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2. 1: Ters büyüme gösteren ürotelyal karsinom ile ters papillom arasındaki farklar	23
Tablo 2. 2: Mesane Kanseri Belirtileri	25
Tablo 2. 3: Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması	26
Tablo 3. 1: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizmi Real-Time PCR reaksiyon karışımı	34
Tablo 3. 2: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizmi amplifikasyonunda kullanılan PCR koşulları	35
Tablo 4. 1: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizm sonuçları	38

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1: Globocan 2018'den elde edilen verilere göre mesane kanserinin görülme sıklığı.....	20
Şekil 4. 1: SIRT geni rs369274325 hasta örneklerinin Real-Time PCR görüntüsü	36
Şekil 4. 2: SIRT geni rs369274325 kontrol örneklerinin Real-Time PCR görüntüsü	37
Şekil 4. 3: SIRT geni rs369274325 homozigot mutant (A/A) Real-Time PCR görüntüsü.....	37



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AMP	: Adenozin monofosfat
AMPK	: AMP'ye bağılı kinazı
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
GST	: Glutasyon S-transferaz
HDAC	: Histon deasetilaz (HDAC)
NAT	: N-asetiltransferazlar
NF-KB	: Nükleer faktör-KB
RT-PCR	: Real-time polimeraz zincir reaksiyonu
SIRT	: Sirtuin geni
TURBT	: Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu
TZD	: Tiazolidindionlar

ÖZET

**TÜRK POPÜLASYONUNDA SIRT1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN
MESANE KANSERİ İLE İLİŞKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
EMRE BOSTANCI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. UĞUR ÜYETÜRK)

**BOLU, EYLÜL - 2022
VI+ 42**

Mesane kanseri, çeşitli nedenlerle hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla başlayan, dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Mesane kanserli hastalarda SIRT1'in rs369274325 A/G polimorfizminin rolünü araştırmayı amaçladık.

Genomik DNA izole edildi ve SIRT1'de rs369274325 A/G polimorfizminin genotiplenmesi gerçek zamanlı PCR ile 200 kişide (mesane kanserli 100 hasta ve 100 dispeptik sağlıklı kontrol) incelendi. İstatistiksel değerlendirme için analizlerde Pearson's Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlarımıza göre SIRT1'deki rs369274325 A/G polimorfizmi ile mesane kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu çalışma Türkiye'de mesane kanserinde SIRT1'in rs369274325 A/G polimorfizmini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır ve sonuçlarımız diğer çalışmalarla korele değildir. SIRT1'deki rs369274325 A/G polimorfizmi mesane kanserinde genetik yatkınlığa neden olmaz.

ANAHTAR KELİMELEER: Mesane Kanseri, SIRT1, Polimorfizm, Genetik Yatkınlık

ABSTRACT

TITLE OF THE THESIS
EXPERTISE THESIS IN MEDICINE
EMRE BOSTANCI
GRADUATE SCHOOL OF BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
DEPARTMENT OF UROLOGY
(SUPERVISOR: PROF. DR. UĞUR ÜYETÜRK)

BOLU, SEPTEMBER 2022
VII+ 42

Bladder cancer is one of the most common types of cancer in the world, which begins with the uncontrolled proliferation of cells for various reasons. We aimed to investigate role of rs369274325 A/G polymorphism of SIRT1 in patients with bladder cancer.

Genomic DNA was isolated and genotyping of rs369274325 A/G polymorphism in SIRT1 was examined in 200 individuals (100 patients with bladder cancer and 100 dyspeptic healthy control) by real-time PCR. Pearson's Chi-square test was used to analyze for statistical evaluation.

According to our results, we could not find any relationship between rs369274325 A/G polymorphism in SIRT1 and bladder cancer meaningful statistically.

This is the first study in the literature that evaluates rs369274325 A/G polymorphism of SIRT1 in bladder cancer in Turkey and our results do not correlate with other studies. rs369274325 A/G polymorphism in SIRT1 does not cause genetic predisposition in bladder cancer.

KEYWORDS: Bladder Cancer, SIRT1, Polymorphism, Genetic Predisposition

1. GİRİŞ

Avrupa'da mesane kanseri, erkekler arasında en sık görülen dördüncü kanser olup, toplam kanserlerin %7'sini oluşturmaktadır. Yıllık insidans hızı erkeklerde 100.000'de 32 ve kadınlarda 100.000'de 9 iken, yıllık ölüm oranı 100.000'de 9'dur (erkeklerde 100.000'de 11, kadınlarda 100.000'de 4). Erkeklerde yıllık insidans yaşla birlikte hızla artar, 45 yaşından küçük hastalarda 100.000'de 1'den 45-64 yaş grubunda 100.000'de 25'e çıkar (Ferlay et al., 2000). Amerika Birleşik Devletleri'nde mesane kanseri, yıllık insidansı 100.000'de 18 vaka ve 1999'da tahminen 54.500 yeni vaka ile erkeklerde 12.000 ölüme yol açan, erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda yedinci en yaygın kanserdir (Sternberg and Calabro, 2000). Erkeklerde mesane kanseri kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir. 50-79 yaş grubundaki hastaların %80'i ve yedinci dekatta en yüksek insidansı ile öncelikle yaşlıların hastalığıdır.

Mesane tümörleri, sistoskopi, transüretral rezeksiyon, görüntüleme çalışmaları ve histopatolojik bulgular temelinde yüzeysel (Tis, Ta, T1) veya infiltratif (T2, T3, T4) olarak kabul edilir. Tüm malign mesane tümörlerinin %90'ından fazlası tranzisyonel hücreli karsinomlardır. Skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlar ise sırasıyla %5 ve %2'dir. Yüzeysel mesane kanserli hastaların çoğunda tümörler rezeke edilebilir; bununla birlikte, tam tümör rezeksiyonuna rağmen, hastaların üçte ikisinde 5 yıl içinde tümör nüksü gelişebilir. Seçilmiş vakalarda kas-invaziv bir tümöre ilerleme riski %80lere kadar ulaşabilmektedir (Huncharek et al., 2000).

Genel olarak, tanısal ve terapötik müdahalelerdeki gelişmelere ve sigara içimi ve mesleki kimyasal maruziyet gibi önemli risk faktörlerinin daha fazla bilinmesine

rağmen, çoğu gelişmiş ülkede mesane kanseri insidansı ya orta derecede artmaktadır ya da sabit kalmaktadır (Stewart and Kleihus, 2003).

Kanserojenlerin aktivasyonu ve detoksifikasyonu arasındaki denge, hücrelerde biriken deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının miktarını etkiler (Stern et al., 2002).

DNA hasarına ve ardından hasarın onarımına yol açan tüm süreç, bir çok enzimi içerir. DNA hasarı, çoğu polimorfik olan faz I ve II metabolik enzimleri içeren karsinojenlerin aktivasyonu ve detoksifikasyonu arasındaki dengenin bir sonucudur (Sanyal et al., 2004). Polimorfizmler, nükleotid ikameleri, silmeler, eklemeler ve kopyalamalar gibi dizi varyasyonlarıdır. Tanım olarak, polimorfizmler en az %1'lik bir popülasyon frekansında meydana gelir. Bu varyasyonlar protein fonksiyonunda ve fenotipte değişikliklere neden olabilir veya olmayabilir (Rajendran et al., 2011). DNA onarımında yer alan genlerdeki kusurun neden olduğu onarım kapasitesindeki bir eksiklik, genomik kararsızlığa ve karsinogeneze yol açabilir (Sanyal et al., 2004).

Bir çok metabolik enzimdeki ve diğer genlerdeki genetik polimorfizmler, mesane kanseri riskinin modülatörleri olarak bulunmuştur. Mesane kanseri riski ile bağlantılı olarak en çok çalışılan polimorfizmler, bazı önemli enzimler, özellikle N-asetiltransferazlar (NAT'ler), glutatyon S-transferazlar (GST'ler), DNA onarım genleri ve diğerleri için genlerdeki polimorfizmlerdir. Ürotelyal malignitelerin moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, bu hastalık için yeni prognostik indekslerin ve multidisipliner tedavinin rolünün daha net tanımlanmasına yardımcı olmaktadır.

Sirtuinler, işlevleri için nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD⁺) gerektiren histon deasetilaz (HDAC) aktivitesine sahip bir enzim sınıfıdır (Sanyal et al., 2004). Sirtuinler, yaşlanma, transkripsiyon, apoptoz ve oksidatif stres indüksiyonu dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel süreçlerde yer alır (Rajendran et al., 2011).

Memelilerde yedi tip sirtuin (SIRT 1-7) tanımlanmıştır. NAD'a bağlı deasetilaz SIRT1 olarak da bilinen transkripsiyon 1'in sessiz bilgi düzenleyicisi (SIRT1), kromatini doğrudan değiştirmek, transkripsiyonu susturmak ve mayotik kontrol noktasını (Nakahata et al., 2009; Lim et al., 2010; Zschoernig and Mahlknecht, 2008) modüle etmek için H3 ve H4 histonlarını deasetile eden bir nükleer proteindir. İnsanlarda, SIRT1 geni 11 ekzon içerir ve 10. kromozom (10q21.3) üzerinde 33.7 kb'lik bir alana yayılır ve adrenal, testis ve diğer dokularda her yerde ekspresyon gösterir (Fagerberg et al., 2014). Çalışmalar, SIRT1 aktivasyonunun yaşlanmanın ve meme ve mesane kanserleri de dahil olmak üzere her türlü malignitenin önlenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir (Yi and Luo, 2010; Rizk, Shahin and Shaker, 2016; Zhang, Bai and Chen, 2010).

Diğer çalışmalar prostat ve kolorektal kanserlerde SIRT1 up-regülasyonu bildirmiştir (Byles et al., 2012; Shen et al., 2016). Ayrıca, SIRT1 ekspresyonunun yıkılmasının, hücre döngüsü durmasını indükleyerek mesane kanseri hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu baskıladığı belirtilmiştir (Hu et al., 2017). SIRT1'in polimorfik varyantları, miyokard enfarktüsüne duyarlılık ve şiddetli obezite ile ilişkilendirilmiştir (Clark et al., 2012; Kilic et al., 2014). İki SIRT1 polimorfizmi, rs3758391 T/C ve rs369274325 G/T, SIRT1 promotör bölgesinde yer almaktadır ve farklı SIRT1 ekspresyonu ve belirli bozukluklara yatkınlıktan sorumlu olabilir (Mohtavinejad et al., 2015).

SIRT1 promoter bölgesinde yer alan rs3758391 T / C ve rs369274325 G / T olmak üzere iki SIRT1 polimorfizminin bazı hastalıklardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Mohtavinejad et al., 2015). Literatürde SIRT1 geninin çeşitli varyantları bir çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu spesifik gen polimorfizmlerinin mesane kanseriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Shafieian Z, Bahari G, Hashemi

M, Nakhaee A.Rep Biochem Mol Biol. 2019 Jul;8(2):194-199.) Ancak Türk popölasyonunda SIRT1 geninde araştırılmış polimorfizm çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada SIRT1 genine ait varyantların genotiplemesi yapılacak ve elde edilecek sonucun mesane kanseri tanı ve süreçlerinde biyobelirteç olarak kullanılabilirliğı araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Mesane kanseri dünya çapında 9. önde gelen ölüm nedeni olarak sıralanan en yaygın tümörlerden biridir (Burger et al., 2013; Ferlay et al., 2012). İnsan sağlığı için korkunç bir tehdit olan, altta yatan mekanizması, özellikle metabolik değişiklikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Von Rundstedt et al., 2016; Massari et al., 2016; Deng, Zhu and Huang, 2015).

Sir2 benzeri proteinler olarak da bilinen sirtuinler, yaşlanmada hayati bir rol oynayan NAD⁺-bağımlı deasetilazlar ve ADP-ribosiltransferazların (Frye, 1999) bir ailesidir (Haigis and Sinclair, 2010) ve memeliler, Sirtuin çekirdek alanı (Frye, 2000) olarak adlandırılan, yüksek oranda korunmuş merkezi NAD⁺-bağlanma ve katalitik alanları ile kategorize edilen yedi Sirtuin (SIRT1–7) içerir. Oksidatif stres yanıtı, hücre döngüsü düzenlemesi, yaşlanma, hücre farklılaşması, enerji metabolizması, genomik stabilite ve tümör oluşumu gibi birçok hayati hücre sürecinde yer alır (Niu et al., 2015; Preyat and Leo, 2013). Bunlar arasında, Sirt1, hücre sağkalımını ve hücrel stres yanıtını düzenleyen FOXO ailesi üyeleri, p300, nükleer faktör-KB (NF-KB), p53 ve histonları (Zhou et al., 2015; Heyward et al., 2016) deasetile eder. Ayrıca hücrel enerji metabolizması ve otofajide rol oynayan peroksizom, proliferatörle aktive edilen reseptör-y, mTOR ve 5'-AMP'ye bağlı kinazı (AMPK) da düzenler (Niu et al., 2015; Preyat and Leo, 2013). SIRT1'in obezite (Xu et al., 2016; Mariani et al., 2016), diyabet (Han et al., 2015; Venkatasubramanian et al., 2016) ve alkolsüz yağlı karaciğer (Xu et al., 2013; Colak et al., 2011; Ren et al., 2014) gibi birçok metabolik hastalıkla ilişkili olduğu zaten bilinmektedir ve kanserle ilgili olarak, SIRT1'in meme kanseri (Chung et al.,

2015; Santolla et al., 2015; Rizk et al., 2016), yumurtalık kanseri (Shuang et al., 2015; Sun et al., 2013; Li et al., 2014), serviks kanseri (Singh et al., 2015; Allison, Jiang and Milner, 2009; Teramae et al., 2015), mide kanseri (Li et al., 2016; Noguchi et al., 2014 ; Zhang, Wang and Chen; 2013) ve prostat kanseri (Lovaas et al., 2013; Wu et al., 2015; Byles et al., 2012; Cao et al., 2016). Ancak mesane kanserindeki rolü büyük ölçüde bilinmemektedir.

2.1 MESANE FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Mesane gövde ve taban olmak üzere iki kısma ayrılır. Mesanenin gövdesi, detrusor kası olarak bilinen düz kastan oluşur (Andersson and Arner et al., 2004). Detrusor iç ve dış uzunlamasına kas tabakası ve orta sirküler kas tabakası olmak üzere üretral kastan üç katmanlı düzeniyle ayrılır (Merrill et al., 2016) Detrusor, mesane duvarının kasılması ve ardından idrarın atılmasından sorumludur ve bu amacı gerçekleştirmek için benzersiz bir fizyolojik düzenleme geliştirmiştir. Detrüsörü oluşturan kas lifleri rastgele yönlerde dizilmiştir (örneğin, gastrointestinal kanalda ve üreterlerde görülen daha organize liflerin aksine), kas lifleri içindeki tek tek hücreler birbirine bütünsel olarak bağlıdır ve bu bağlantılar sırayla her hücre arasında çok sayıda boşluk bağlantısının varlığıyla desteklenir (Andersson and Arner et al., 2004; Merrill et al., 2016; Gillespie et al., 2006). Boşluk bağlantılarıyla birleşen düz kas hücrelerinin birbirine karışması, dolu bir mesane ile ilişkili geniş yüzey alanlarına rağmen koordineli bir şekilde kasılabilen bir "fonksiyonel sinsityum" oluşumuna izin verir. Bu hizalanma aynı zamanda sinir sisteminden gelen sinyallerin mesanedeki her hücreye hızla yayılmasına yardımcı olur, ancak bu hücrelerin çoğu doğrudan otonomik uyarıya sahip değildir (Gillespie et al., 2006; Karicheti and Christ, 2001).

Mesanenin tabanı, üreterlerin mesaneye açıldığı nokta ve üretranın başlangıcını kapsayan üçgen şekilli bir alan olan trigondan oluşur. Üreterler, mesane lümeni içindeki üreter ağızlarında sonlanır. Üreterin en distal kısmı; detrusor kasını geçer ve mesane kasıldığında, orifisler birleşerek açıklığı sıkıştırarak vezikoüreteral reflüyü önler (Fry, Meng and Young, 2010; Revenig, Leung and Hsiao, 2014). Mesane tabanı, fonksiyonel olarak idrar çıkışını kontrol eden farklı bir yapıdır; buna hem sempatik hem de parasempatik innervasyona sahip olan trigon, ön mesane duvarı ve vezikoüretral bileşke dahildir ve idrara çıkma için rahatlayabilir veya bunu önlemek için kontrakte olabilir (Revenig, Leung and Hsiao, 2014). Ayrıca mesane boynunda adrenerjik reseptör konsantrasyonuna yüksektir. Bu reseptörler, erkeklerde ejakülasyon sırasında retrograd boşalmayı önlemek için mesane boynunun daralmasına yardımcı olur (Rasouly and Lu, 2013).

Ürorektal septum, arka bağırsağın sonundaki endodermal kloakayı ürogenital sinüs ve rektuma böler. Ürogenital sinüs, embriyonik mesaneyi göbek kordonuna boşaltan allantois ile yukarıda sürekli. Allantois, gelişim sürecinde daha sonra gerileyecek ve urakus haline gelecektir. Ürogenital sinüs, mesaneye dönüşen anterior vezikoüretral kanala ve üretrayı oluşturan posterior vezikoüretral kanala ayrılır. Mezonefrik kanallar ve bunlara bağlı üreterler, üreter açıklıkları ile iç üretral orifis arasında yer alan trigone dönüşecek olan mesanenin arka duvarına emilirler (Lukacz et al., 2011).

Mesane kapasitesi kişinin yaşamı boyunca değişir. Çocuklarda, yaklaşık bir mesane hacmi şu formülle hesaplanabilir: $(yaş + 2) \times 30 \text{ mL}$. Yetişkinlikte, fonksiyonel bir mesanenin rahatça tutabileceği ortalama hacim 300 ile 400 mL arasındadır (Umans and Liberles, 2018). Mesane tarafından tutulan idrar hacmi arttıkça, içindeki basınç da artar. 5 ile 15 mm Hg duvar basıncı mesanede dolgunluk

hissi yaratırken 30 mm Hg ve üzeri ağırlıdır. Artan mesane doluluğu hissi, hem A-delta hem de C sinir liflerinde bulunan pudental ve hipogastrik sinirler aracılığıyla omuriliğe iletilir. A-delta lifleri pasif distansiyona ve aktif kasılmaya yanıt verir ve böylece mesane dolumu hakkında bilgi taşır. C-lifleri fizyolojik koşullar altında mesane dolumuna karşı duyarsızdır ve öncelikle kimyasal tahriş veya soğutma gibi zararlı uyarılara yanıt verir (Fowler, Griffiths and Groat, 2008).

2.2 MESANE KANSERİ

Mesane kanseri, üriner sistemi tutan en yaygın malignitedir. Kanser riskinin ilerlemesini değerlendiren farklı tahmin hesaplamaları arasında tümör morfolojik alt tipi, derecesi ve evresi, karsinoma in situ varlığı, vasküler invazyon, önceki nüks oranı, tümör çapı ve tümör sayısı yer alır (Moch et al., 2016). Bunlar tedavi ve prognoz için olduğu kadar aktif hasta takibi için de önemlidir (Sjödahl et al., 2013; Bellmunt et al., 2014; Ružić et al., 2018). Rutin olarak, bu bulgular subjektiftir ve patoloğun tek bir alanda uzmanlaşamadığı küçük merkezlerde büyük ölçüde değişebilen iyi yetkin bir patoloğa bağlıdır (Soloway and Khoury, 2012). Histopatolojik değerlendirme için gerekli yüksek kaliteli materyalin yanı sıra mesane kanserinin büyük heterojenliği nedeniyle iyi örnekleme gereksinimi de vardır. Dünya Sağlık Örgütü ürogenital tümör sınıflandırmasına (Moch et al., 2016) göre ürotelyal kanserin şu anda geçerli ve halen dünya çapında kullanılan morfolojik sınıflandırmasının, yeni moleküler taksonomi ile değiştirilmesi şiddetle önerilmektedir. Mesane kanseri neredeyse tüm kromozomları etkileyen anözomiler, amplifikasyonlar ve delesyonlar gibi kromozomal anormallikler içermektedir (Chandrashekar et al., 2017) ve literatürde mesane karsinogenezinin bazı mekanizmaları tanımlanmıştır. Günümüzde çoğu patoloji laboratuvarının

ayrılmaz bir parçası olan immünohistokimya teknikleri mesane kanserinin tanısının koyulmasında kolaylık sağlamaktadır (Sjödahl et al., 2013).

2.2.1 Etiyolojisi

Ürotelyum, cilt veya akciğer epitelinden farklı olarak dış ortama maruz kalır ve bu da onu çevresel toksinlerden zarar görmeye duyarlı hale getirir. Böbrek tarafından filtrelendikten ve idrarda konsantre edildikten sonra, bu toksinler idrara çıkma sırasında atılana kadar mesanenin ürotelyumu ile sürekli temas halinde kalır. Sonuç, birkaç kanserojen bileşiğin (aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, vb.) neden olduğu DNA hasarındır, bu da onkojenik mutasyonların onlarca yıl boyunca birikmesine yol açar ve mesane kanserinin neden tüm kanserler arasında en yüksek mutasyon yüklerinden birini taşıdığını açıklar (Cumberbatch et al., 2015; Kandoth et al., 2013).

Mesane kanseri için en sık karşılaşılan risk faktörü, her iki cinsiyette de yıllık vakaların yaklaşık %50'sine neden olan sigara içiciliğidir (Freedman et al., 2011). ABD'de toplam sigara içme oranı geçtiğimiz yıllarda düşüş göztemesine karşın, mesane kanseri insidansında düşüş görülmemiştir. Sigara tütününde bulunan kanserojen maddelerin, özellikle de kanserojen N-nitrozaminlere metabolize olan nitratların zenginleşmesi nedeniyle, mesane kanseri ile sigara arasındaki ilişkinin gücünün arttığı görülmektedir (Freedman et al., 2011; Hoffmann, Hoffmann and El-Bayoumy, 2001).

Elektronik sigaralar, sigara ürünleri içerisinde "güvenli" alternatif olarak bilinirler, ancak nikotin ve aromadan oluşan buharlaştırılmış sıvı, diğerleri arasında polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenoller, nitrozaminler ve aldehitler gibi tütün dumanında bulunan çeşitli kanserojen bileşikler içerir (Cheng, 2014). Elektronik

sigara içenlerin idrarındaki kanserojen metabolit düzeylerinin sigara içmeyen kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu raporlanmıştır (Fuller et al., 2018; Hecht et al., 2015). Ayrıca, fare modelleriyle yapılan klinik öncesi çalışmada, murin akciğerlerinde, kalbinde ve mesanesinde elektronik sigaralardan gelen nitrozaminlerin neden olduğu DNA hasarı gösterilmiştir (Lee et al., 2018).

Tütün dumanının yanı sıra mesane kanserine neden olduğu bilinen diğer çevresel toksinler, işçilerin tekrarlanan günlük maruziyete maruz kaldığı endüstriyel ortamlardır. Mesleki maruziyetlerden kaynaklanan mesane kanseri riski analiz edildiğinde, tütün, boya, kauçuk, matbaa, deri ve kuaförlük endüstrilerinde çalışanlar ile baca temizleyicileri, itfaiyeciler, alüminyum işçileri ve petrol işçileri, mesane kanseri için ikinci sırada yüksek risk faktörü olarak görülmektedir (Bosetti, Boffetta and La Vecchia, 2007; Letasiova et al., 2012; Rota et al., 2014; Zeegers et al., 2000). Hem doğal olarak hem de çevrede kirletici olarak bulunan inorganik arsenik formu, özellikle içme suyunda düşük konsantrasyonda olsa bile, ürotelyal malignite ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Meliker JR, Nriagu, 2007; Saint-Jacques et al., 2014).

Bir çok beslenme türü kanser riski ile ilişkilendirilmiştir ve hatta birkaçı özellikle mesane kanserine vurgu yapmaktadır (Al-Zalabani et al., 2016). Yapılan çalışmalar fazla kırmızı et ve işlenmiş etlerin tüketiminin mesane kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir, kanıtlar genellikle yetersizdir (Crippa et al., 2018; Li et al., 2014). Aynı şekilde, yapay tatlandırıcılar, idrar yolu kanseri ile herhangi bir açık bağlantıdan yoksunken diyet karsinogenezi için sık sık şüphelenilmektedir, sadece vaka-kontrol çalışmalarından çelişkili sonuçlar çıkmaktadır (Andreatta et al., 2008; Moller-Jensen et al., 1983; Morrison and Buring, 1980; Garcia-Closas et al., 2005).

Mesane kanseriyle kalıtsal bağlantılar, tümör baskılayıcı veya proto-onkogen mutasyonları değil, bireyin karsinojenleri çevreden, özellikle sigara dumanı şeklinde metabolize etme şekli ile ilgilidir. Karsinojenik aromatik ve heterosiklik amin bileşiklerini inaktive etmekten sorumlu olan N-asetiltransferaz enziminin (NAT1 ve NAT2) iki izoformu, "yavaş" enzim aktivitesi ile ilişkili belirli germ hattı polimorfizmleri mevcut olduğunda artan mesane kanseri riski ile ilişkilendirilebilir (Moore et al., 2011; Gu and Wu, 2011). Glutatyon S-transferaz (GST) ailesindeki enzimler de detoksifiye edici bir işlev taşır ve GSTM1-null genotipinde mesane kanseri riski artar (Rothman et al., 2010; Michaud, 2007).

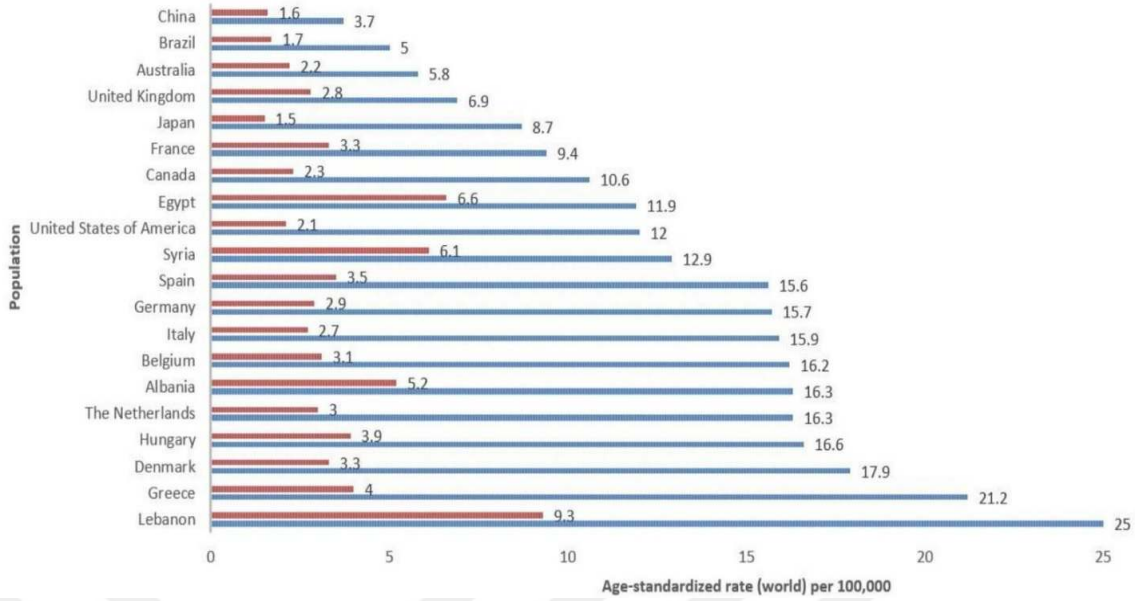
Kronik inflamasyon, bağışıklık hücrelerinin (nötrofiller, monositler ve makrofajlar) DNA hasarını indükleyen reaktif oksijen türleri ürettiği ve hücre sinyal yolu aracılığı ile hücresel proliferasyonu uyardığı bir süreç yoluyla mesane kanseri oluşumuna katkıda bulunur (Vermeulen et al., 2015). Taş ve kalıcı kateterler gibi idrar yolu enfeksiyonları ve ürotelyal tahriş edici maddeler, genel olarak artan mesane kanseri riski ve ayrıca artan skuamöz hücreli karsinom oranı ile ilişkilidir (Clouston and Lawrentschuk, 2013; Mostafa, Sheweita and O'Connor, 1999). Bu, özellikle omurilik yaralanmalı hastalar ve popülasyonlar arasında belirgindir. Endemik Schistosomiasis ile ve kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, ürotelyal ile skuamöz metaplazi bu hastalarda invaziv karsinom gelişimi görünmektedir (Sheweita and O'Connor, 1999; Lewis et al., 2015; Tuccori et al., 2016; Tang et al., 2018; Dormandy et al., 2005)

Mesane kanserinin iyatrojenik nedenleri sistemik ajanları ve diğer maligniteler için pelvik ışınlamayı içerir. Spesifik ilaçlar pioglitazon ve rosiglitazonu içeren, tiazolidindionlar (TZD) olarak bilinen popüler anti-diyabetik ilaç sınıfı, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPAR γ)

aktivasyonu yoluyla ürotelyal karsinoma karsinogenezinde yer almıştır. Büyük kohort çalışmaları, özellikle pioglitazon olmak üzere, TZD tedavisinin süresi ile artan mesane kanseri insidansının artmasıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirmiştir ve bu, FDA'nın artan riske ilişkin bir uyarı etiketi eklemesine ve verilerin sürekli olarak yeniden değerlendirilmesinin önerilmesine neden olmuştur (Erdmann et al., 2016; Talar-Williams et al., 1996; Travis et al., 1995) Mesane kanseri riski, idrardaki toksik metabolitlerin (akrolein ve fosforamid) doğrudan etkisi veya şiddetli ürotelyal inflamasyon nedeniyle sistemik siklofosfamid kemoterapisi ile de ilişkilidir (Talar-Williams et al., 1996; Travis et al., 1995).

2.2.2 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi ve Mortalite

GLOBOCAN verilerine göre, 2018'de yaklaşık olarak 550.000 kişiye mesane kanseri teşhisi konulmuştur. Bu, tüm yeni kanser teşhislerinin kabaca %3'ünü oluşturmuştur. Mesane kanseri oranlarının en yüksek olduğu ülkeler, Güney ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika olarak belirlenmiştir. Yunanistan erkekler arasında en yüksek mesane kanseri oranına sahipken, Lübnan kadınlar arasında en yüksek oranına sahiptir. Bununla birlikte, her yıl tahmini 26.5/100.000 erkek ve 5.5/100.000 kadının bu hastalığa yakalandığı bölge Güney Avrupa'dır. Mesane kanseri insidansının en düşük olduğu bölgeler, daha düşük endüstriyel kimyasal maruziyet ve tütüne sınırlı erişim nedeniyle insani gelişme endeksinde ortalamanın altında olan ülkelere oluşan Orta Afrika, Orta Amerika ve Batı Afrika'dır (Bray et al., 2018; Saginala et al., 2020).



Şekil 2. 1: Globocan 2018'den elde edilen verilere göre mesane kanserinin görülme sıklığı. (Kırmızı renk mortalite ve mavi renk insidansı göstermektedir.) (Saginala et al., 2020).

Yapılan çalışmalara göre; 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak 80.500 mesane kanseri vakası olduğu raporlanmıştır ve bu, tüm kanser teşhislerinin %4,6'sını temsil etmektedir. Rakamlar küresel ortalamanın üzerindedir. Elde edilen sonuçlar, mesane kanserini ABD'de altıncı en yaygın görülen kanser tipi yapmaktadır. ABD'de mesane kanseri insidansı 1975'te 19.3/100.000'den 1987'de 21.6/100.000'e yükselmiştir (Zschoernig and Mahlknecht, 2008). Almanya ve Bulgaristan gibi birçok Avrupa ülkesinde, mesane kanseri insidans oranları artmaya devam etmiştir ve daha yüksek sigara içme prevalansı ve yaşlanan nüfus nedeniyle daha da artması beklenmektedir.

Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre dört kat daha yaygın olup, dünya genelinde erkeklerde sırasıyla 9.6/100.000 ve kadınlarda 2.4/100.000 oranında görülmektedir. Erkekler arasında mesane kanseri en sık görülen altıncı neoplazma

ve en ölümcül dokuzuncu neoplazmdır (Ferlay et al., 2000). Bunun nedeni cinsiyet farklılığı ve tütün içimi olabilir. ABD'de mesane kanseri vakalarının %50-65'inin hastalık için en büyük risk faktörü olan tütün dumanına bağlı olduğu tahmin edilmektedir (Fagerberg et al., 2014) ve ABD'de yeni mesane kanseri tanılarının %90'ı 55 yaş ve üzeri kişilerdedir ve ortalama tanı yaşı 73'tür (Yi and Luo, 2010).

Mesane kanseri dünya genelinde en sık görülen 10. neoplazm iken, 2018 yılında yaklaşık 200.000 can aldığı tahmin edilen en ölümcül 13. kanserdir. Tüm kanser ölümlerinin %2.1'ini oluşturmaktadır. Ölüm oranları, dünya çapında kadınlarinkinden (0.9/100.000) yaklaşık olarak dört kat daha fazla olan 3.2/100.000 erkek ölüm oranıyla, cinsiyet eşitsizliği açısından insidans oranlarını yansıtmaktadır. Doğum ile 74 yaş arasındaki kümülatif mesane kanserinden ölme riski erkeklerde %0.29 ve kadınlarda %0.08'dir. Mortalite, şistozomiyaz enfeksiyonunun yüksek insidans oranlarına yol açtığı Kuzey ve Doğu Afrika ile Orta Doğu'da en yüksektir. En yüksek ölüm oranı 6.6/100.000 ile Mısır'dadır (Bray et al., 2018).

2019'da ABD'de yaklaşık olarak 17.600 kişi mesane kanserinden ölmüştür. Bu rakam, tüm kanser ölümlerinin %2.9'unu temsil etmektedir ve tüm kanserlerin oranı olarak görülme sıklığından (%4.6) daha düşük olup, hastalık için ortalamanın üzerinde sağkalımı yansıtmaktadır. İnsidans son on yılda düşmesine rağmen, mesane kanseri mortalitesi 1987'den bu yana 4.4/100.000'de sabit kalmıştır. Bununla birlikte, 1975'te ABD'de son on yılda kaydedilen gelişmiş erken tanı, rezeksiyon ve hedefe yönelik tedavi tekniklerine rağmen ölüm oranı 5.5/100.000'dir. Mesane kanseri, ABD'de kansere bağlı ölümlerin sekizinci en yaygın nedenidir (SEER Cancer Statistics Review, 2018; Siegel, Miller and Jemal, 2019).

Özet olarak mesane kanserinin insidansı, özellikle Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde istikrarlı bir şekilde artarken, gelişmiş önleme, erken teşhis ve tedavi sayesinde dünya çapında ölüm oranı düşmektedir. Sigaradan sonra ikinci en büyük risk faktörü, kanserojen kimyasallara karşı çevresel ve mesleki maruziyettir. Sigarayı bırakma, işyeri güvenliği uygulamaları, diyet, kilo verme gibi önleme stratejilerinin tümü, dünya çapında artan mesane kanseri yükünü önemli ölçüde hafifletebilir.

2.2.3 Mesane Kanseri Histopatolojik Sınıflama

Ürotelyal karsinomun farklı düzeylerde farklılaşma eğilimi vardır. Aşağıda tarif edilen mesane kanseri varyantlarının hemen hemen tüm spektrumu, farklı oranlarda, ürotelyal karsinomda veya formlarda görülebilir. Bunlar; farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom: skuamöz hücre farklılaşması, glandüler farklılaşma ve trofoblastik farklılaşma ile olabilir. Diğerleri; yuvalanmış ürotelyal karsinom (büyük yuvalanmış dahil), mikrokistik ürotelyal karsinom, mikropapiller ürotelyal karsinom, lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom, plazmasitoid/taşlı yüzük hücresi/yaygın ürotelyal karsinom, sarkomatoid ürotelyal karsinom, dev hücreli ürotelyal karsinom, lipidden zengin ürotelyal karsinom, berrak hücreli (glikojenden zengin) ürotelyal karsinom ve kötü diferansiye ürotelyal tümör olarak sınıflandırılabilir (Moch et al., 2016; Lopez-Beltran and Montironi, 2004; Lopez-Beltran et al., 2004; Lopez-Beltran and Cheng, 2006; Wasco et al., 2007; Lopez-Beltran et al., 2017; Shanks and Iczkowski, 2009; Solomon et al., 2017).

Bu varyantların çoğu için patolojik kriterler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı koyma zorlu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, dahil etme kriterleri nedeniyle bazı varyantlar eksik tanınabilir veya hastada tanı yanlış sınıflandırılabilir (Moch et al., 2016; Lopez-Beltran and Montironi, 2004; Lopez-Beltran et al., 2004;

Lopez-Beltran and Cheng, 2006; Wasco et al., 2007; Lopez-Beltran et al., 2017; Shanks and Iczkowski, 2009; Solomon et al., 2017). Varyantı belirlemek için yardımcı testler olarak işlev gören farklı şekilde eksprese edilmiş immünohistokimyasal belirteçler kullanılır. Organlarda gözlenen farklılaşma sürecinden dolayı birden fazla varyant paterninin aynı anda ve farklı oranlarda ortaya çıkabileceği bir hasta alt grubunda bulunabilir (Moch et al., 2016; Lopez-Beltran and Montironi, 2004; Lopez-Beltran et al., 2004; Lopez-Beltran and Cheng, 2006; Wasco et al., 2007; Lopez-Beltran et al., 2017; Shanks and Iczkowski, 2009; Solomon et al., 2017; Amin, 2009). Bu histolojik varyantların fenotipi muhtemelen moleküler bileşimdeki temel çeşitliliği yansıtır (Moch et al., 2016; Choi et al., 2014). Bu durum da histopatolojik sınıflandırma yoluyla çözülebilir.

Son yıllarda, bu durumların patolojik olarak tanınması ve klinik olarak anlaşılması, farklı varyant kategorilerinin hasta prognozunu nasıl etkileyebileceğine dair mevcut anlayışa dayalı olarak mesane kanseri yönetiminde yeni bir paradigma açmıştır; bu yeni yaklaşım, tedavi seçim sürecini etkilemiştir (Amin, 2009; Choi et al., 2014; Kim et al., 2012; Gofrit et al., 2016). Bu nedenle, ürotelyal karsinomun varyant histoloji ile tanımlanmasının önemli klinik sonuçları vardır, çünkü yanlış tanı; yanlış veya gereksiz yere agresif tedaviye neden olabilir (Solomon et al., 2017; Gofrit et al., 2016). Genel olarak, histolojik varyantlar daha agresif bir klinik seyir izlemektedir. Örneğin; büyüme paterninin önemi, ters büyümeli ürotelyal karsinomun benign ters papillom olarak yanlış yorumlanma potansiyelinden kaynaklanmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1: Ters büyüme gösteren ürotelyal karsinom ile ters papillom arasındaki farklar

Özellikler	Ürotelyal karsinom, Ters büyüme	Ters papillom
Yüzey	Değişken, genellikle ekzofitik papiller bileşen mevcut	Pürüzsüz, kubbe şekilli, genellikle sağlam sitolojik olarak belirgin olmayan yüzey ürotelyumu
Sitolojik Özellikler	Sitolojik atipi her zaman mevcuttur, mitotik figürler sıklıkla bulunur, daha az olgunlaşma veya palisasyon	Düzenli polarize hücreler, periferde iğleşme ve palisading yaygın, nekroz ve yaygın ciddi sitolojik atipi yok; mitotik figürler yok veya nadir
Büyüme paterni	Endofitik, kalın trabeküller, sınırlama değişken	Endofitik, keskin sınırlı anastomoz kordonları ve trabeküller
Biyolojik potansiyel	Tekrarlar ve ilerleme olabilir	İyi huylu, tamamen rezeke edildiğinde nüks yok
Ki67 and p53	Dereceli değişken; genellikle yüksek Ki67 ve p53	Düşükten negatife Ki67/p53
TP53 mutasyonu	Sıklıkla bulunur	Mevcut
TERT promoter mutasyonu	Genelde bulunur	Nadir
Telomer uzunluğu	Kısa	Normal

Ürotelyal karsinomda varyant histolojinin mevcut tanısı, hasta ve uzman için oldukça önemlidir ve hastaları belirli bir tedaviye potansiyel yanıtı göre sınıflandırmak için yeni bir çerçeve sağlar. Moleküler değişiklikler, özellikle ürotelyal karsinomun bazı varyantlarını karakterize eden yeni moleküler

sınıflandırıcılar, bu hastaların genel yanıtını iyileştirmek ve yeni ilaçlarla tedavisini sağlamak hedef haline gelebilir. Ancak bu antitelerin doğru tanısında uygulanacak tanı kriterlerinin daha net anlaşılabilmesi için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4 Mesane Kanserlerinde Semptomlar ve Tanı

Tipik olarak aralıklı, açık, ağrısız ve bazen işeme sırasında mevcut olan hematüri, mesane kanserinin klasik ve en yaygın görünümüdür (Tablo 2.2) (Hall et al., 2007; Davis et al., 2012). Asemptomatik mikroskobik hematürisi olan hastaların yaklaşık %1,3'ünde mesane kanseri bulguları saptanmaktadır. Makroskopik hematüri, daha yüksek bir malignite oranıyla ilişkilidir (Freedman et al., 2011; Golin and Howard, 1980). İrritatif idrar semptomları sıklıkla mevcuttur (örn. aralıklı idrar akışı, ıkınma veya eksik işeme hissi, tümör mesane boynuna veya üretraya yakınsa mevcut olabilir.)

Tablo 2. 2: Mesane Kanseri Belirtileri

Hematüri	Makroskopik ya da mikroskopik
İrritatif Semptomlar	Dizüri, pollaküri, noktüri, sıkışma, inkontinans vb.
Obstrüktif semptomlar	Azalmış akış gücü, kesintili idrar yapma
Metastaz belirtileri	Abdominal, kemik ya da pelvik ağrısı, anoreksiya, böbrek yetmezliği, solunum semptomları

İlerlemiş hastalığı olan hastalar metastatik tutulumla ilgili semptomlarla hastaneye başvurur (Pashos et al., 2002). En sık metastaz bölgeleri lenf nodları, kemik, akciğer, karaciğer ve peritondur (Shinagare et al., 2011). Mesane kanserli

hastalarda fizik muayenede ele gelen böbrek veya mesane kitlesi hastalığının ileri evrede veya metastatik olduğunu gösterir.

Böbrek yetmezliğinden şüphelenilen mesane kanserli hastalarda serum kan, üre, nitrojen ve kreatinin seviyelerine bakılmalıdır (Davis et al., 2012). Metastatik hastalıktan şüpheleniliyorsa, alkalen fosfataz seviyesi ve karaciğer değerlendirmesi dahil olmak üzere tam bir kan sayımı ve tam metabolik panel bakılmalıdır.

Asemptomatik mikroskobik hematüri için rutin değerlendirmenin bir parçası olarak idrar sitolojisi önerilmez (Davis et al., 2012). Çünkü böbrek taşı ve idrar yolu enfeksiyonları yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (Witjes et al., 2014). Yüksek dereceli ürotelyal tümörler ve karsinom için yüksek duyarlılığa (%90 'dan fazla) sahiptir. İdrar sitolojisi, bu hastalarda pozitif prediktif değeri nedeniyle yüksek ürotelyal tümör riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yardımcıdır. İdrar sitolojisi de ürotelyal karsinomu olduğu bilinen hastalarda sürveyans klinik güvenilirlik eksikliği nedeniyle idrar tümör belirteçleri için rutin testler önerilmez (Davis et al., 2012).

Makroskopik hematürisi olan tüm hastalarda ve mikroskobik hematürisi olan, 35 yaş ve üzeri, özellikle sigara kullanımı olan hastalarda sistoskopi yapılmalıdır. Hematürisi olan ve mesane kanseri için risk faktörleri (örn. işeme semptomları, kimyasal maruziyetler) yaştan bağımsız olarak sistoskopi ile değerlendirilmelidir (Davis et al., 2012).

Tablo 2. 3: Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

T - Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanmamış
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> 'düz lezyon'
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör kası invaze etmiş
	T2a Tümör yüzeysel kas dokusunu (iç yarısı) invaze etmiş
	T2b Tümör derin kas dokusunu invaze etmiş (dış yarısı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
	T3a Mikroskopik olarak
	T3b Makroskopik olarak(ekstravezikal kitle mevcut)
T4	Tümör aşağıdakilerin herhangi birine invaze: Prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
	T4a Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
	T4b Tümör pelvis duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N – Bölgesel Lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Kemik pelviste 1 adet lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N2	Kemik pelviste birden çok lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N3	Ana iliyak lenf düğüm(ler)ine metastaz
M - Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
	M1a Bölge dışı lenf düğümü metastazı
	M1b Diğer uzak metastazlar

Mesane yıkama sitolojisi veya doku patolojisinde anormal bulguları olan hastalarda mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TURM) yapılmalıdır. Bu prosedür, kesin tanı, evreleme ve derecelendirme için gerekli olan temel histopatolojik bilgileri sağlar ve görünür tümörün çıkarılmasına ve derinliği değerlendirmek için çevreleyen kastan örnek alınmasına olanak tanır (Hall et al., 2007) (Tablo 2.3).

2.2.5 Mesane Kanserlerinde Tedavi

Mesane kanserinin tedavisi, TURM'nin gerçekleştirildiği zamandaki hastalığın patolojik boyutuna ve ardından TNM sınıflandırma sistemine göre evrelemeye bağlıdır. Kas invaziv olmayan hastalık çoğunlukla TURM ile tedavi edilir, ardından basil Bacillus Calmette Guérin (BCG) ile tek doz intravezikal immünoterapi veya daha fazla ilerleme veya nüks riski olan tümörlerde intravezikal kemoterapi uygulanır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme sıklıkla (MRG) mesanenin ötesine invazyonu değerlendirmek için kullanılır. Görüntüleme, TURM sonrası periveziküler reaksiyon olasılığı nedeniyle, yorumlamayı zorlaştırabileceğinden, TURM yapılmadan önce yapılmalıdır. Progresyon ve nüks riskinin artması nedeniyle, kas invaziv mesane tümörleri tipik olarak radikal sistektomi ile genişletilmiş lenfadenektomi ve öncesinde sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilir. Mesanenin korunması bazı hastalarda bir seçenektir ve genellikle bunu kemoterapi ve radyasyon takip eder (Bellmunt et al., 2014).

Kemoterapi, metastatik hastalığı veya rezeke edilemeyen mesane kanseri olan hastalar için tercih edilen tedavidir. Mevcut iki tedavi (kombinasyon gemsitabin ve sisplatin ve kombinasyon metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin) yaklaşık 14 aylık bir medyan sağkalım süresi ile ilişkilidir (Bellmunt et al., 2014).

Mesane rekonstrüksiyonu, tümör özelliklerine ve hasta tercihlerine bağlı olarak kontinan rezervuar veya ileal konduit üriner diversiyonunu içerebilir (Bellmunt et al., 2014). Bununla birlikte, her iki yaklaşımın da uzun vadeli sağkalımda birbirine üstünlüğü yoktur. (Cody et al., 2012).

Kas invaziv mesane kanserli hastalar için genel sağkalım, radikal sistektomi ve geniş lenf nodu diseksiyonundan sonraki beş yılda %66 ve mesane koruma tedavisi ile %50 ila %60'tır. Radikal sistektomi ve rekonstrüksiyon sonrası 90 günlük postoperatif mortalite oranları %3 ile %9 arasında değişmektedir. Seksen yaşından büyük hastalar ve önemli komorbiditeleri olan hastalar için bu oran daha yüksek olabilmektedir (Witjes et al., 2014).

Mesane kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını destekleyecek yeterli yüksek kaliteli kanıt yoktur. Ancak kemoterapi, bazı yüksek riskli hastalarda fayda sağlayabilir (Bellmunt et al., 2014; Ruggeri, Fabbri and Nelli, 2016). Platin bazlı kombinasyon kemoterapisi, invaziv mesane kanserli hastalarda sağkalımı iyileştirebilir (Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration, 2005). Sisplatin bazlı kemoterapi, lenf nodu tutulumu olanlarda hastalıksız sağkalımı artırır (DeGeorge, Holt and Hodges, 2017). Kombinasyon gemsitabin ve sisplatin, diğer rejimlerle benzer genel sağkalım ile ilişkilidir, ancak rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik geçiş hücreli mesane kanseri olan hastalarda daha az toksik olabilir (Kaseb and Aeddula, 2022).

Tekrarlayan kasa invaziv olmayan mesane kanseri, tümör ve dereceye göre tekrarlayan TURM, adjuvan intravezikal tedavi, idame BCG immünoterapisi ve/veya sistektomi kombinasyonu ile tedavi edilir. Kalıcı veya tekrarlayan kas invaziv mesane kanseri için sistektomi sıklıkla yapılır. Başlangıçta mesane koruması olan hastalar için önerilir. Düşük riskli tümörleri olan hastalarda intravezikal BCG immünoterapisi denenebilir, ancak yanıt alınmazsa sistektomi ile takip edilmelidir. Tekrarlayan veya kalıcı hastalık invaziv olduğunda (T2 veya daha büyük) kemoradyoterapi veya palyatif TURM ve destekleyici bakım önerilir (Aldousari et al., 2010).

Ürotelyal karsinomun derecelendirilmesi için mevcut öneriler, iki kademeli bir derecelendirme şemasının bir parçası olarak düşük veya yüksek dereceli atamaktır ve invaziv ürotelyal karsinom neredeyse her zaman yüksek dereceli olarak kabul edilir. Bu sistemin benimsenmesinden önce, 1973 WHO derecelendirme sınıflandırması, ürotelyal karsinomu üç kademeye ayırdı: derece 1, 2 ve 3. Şu anda yüksek dereceli ürotelyal karsinom olarak kabul edilen tümörler, daha önce 2. veya 3. derece ürotelyal karsinom olarak kabul edilirdi. Önceki sistem, tümör derecesinin morfolojik spektrumunu kabul etmektedir ve Pellucchi ve ark. 1973 derecelendirme sisteminin uygulanmasının lamina propria invazyonu olan hastaları sınıflandırabileceğini göstermiştir. Nüksüz ve progresyonsuz sağkalım, derece 3 grubunda derece 2 grubuna göre anlamlı olarak daha kötüydü. Bu veriler, 1973 derecelendirme sisteminin uygulanmasının, pT1 kanserlerini alt evrelemek için yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Magers et al., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 GEREÇLER

3.1.1 ETİK İZİN

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08/12/2020 tarih ve 2020/289 nolu onayı sonrasında başlanılmıştır.

3.1.2 Hasta Örneklerinin Toplanması

Çalışma, 100 Mesane kanseri hastası ve 100 sağlıklı gönüllülerin kan örneklerinden yapıldı. Örnek alımı öncesinde gönüllülere yapılacak çalışmayla ilgili bilgilerin sunulduğu bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı. Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na gelen kan örnekleri çalışma dönemine kadar +4 derecede saklandı. Deneyler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ABD laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hasta grubundaki örnekler patolojik alt gruba ve hastalığın evresine bakılmaksızın randomize olarak seçildi. Kontrol grubundaki örnekler ise poliklinik veya yatış nedeni tarafımıza başvuran hastalardan mesane kanseri hikayesi olmaması göz önünde bulundurularak randomize olarak seçilmiştir.

3.1.3 Kullanılan Kimyasallar

- İzopropil Alkol
- Etil Alkol
- Proteinaz K

3.1.4 Kullanılan Kitler

- Roche DNA izolasyon kiti
- LightCycler FastStart DNA Master HybProbe (Ref: 03003248001)

3.1.5 Kullanılan Cihazlar

- LightCycler 480 II- Real-Time PCR
- Buzdolabı (+4°C, Arçelik)
- Derin Dondurucu (-80°C, UniFreez U500)
- Soğutmalı Santrifüj (Hermle Z 326 K)
- Mikropipetler (10 µl, 100 µl, 1000 µl) (Eppendorf)
- Otoklav (LabART)
- Distile Su Cihazı (ELGA-PureLab Flex)
- ELİSA Reader (Thermo Scientific Multiskan™ SkyHigh with Cuvette and Touch Screen) (Spektrofotometre özelliği kullanıldı.)
- Vortex (Velp Scientifica ZX3)
- Tüp Çalkalayıcı (ONİLAB)
- Biyolojik Güvenlik Kabini (BIOBASE Sınıf II A2)
- Hibridizasyon Fırını

3.2 YÖNTEMLER

3.2.1 DNA İzolasyonu

- Gelen kan örneklerinden Roche DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı.
- Kan tüpler çalışma öncesi tüp çalkalayıcısında yarım saat karıştırıldı.
- Hibridizasyon fırını +70°C'ye ayarlandı.
- Karıştırılan kanlar alınarak numaralandırıldı.
- 1.5 ml 'lik eppendorf içerisine kan örneklerinden 200 µl, Binding Buffer 200 µl ve Proteinaz K 40 µl eklenerek iyice vorteklendi.
- Hazırlanan karışım +70°C'de 10 dk bekletildi.

- Üzerine 100 µl izopropanol eklendi ve iyice çalkalandı.
- Daha sonrasında karışım filtreli kolonlara aktarıldı. 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Alt kısım atıldı. Yeni toplama tüpü kondu.
- Üzerine 500 µl Removal Buffer konuldu. 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Alt kısım atıldı. Yeni toplama tüpü konuldu.
- Üzerine 500 µl Washing Buffer konur. 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Alt kısım atıldı. Yeni toplama tüpü konuldu.
- Üzerine 500 µl Washing Buffer konuldu. 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Alt kısım atıldı. Yeni toplama tüpü konuldu.
- 14000 rpm’de 15 sn spin yapıldı.
- Toplama tüpleri atıldı. Altlarına 1,5 ml’lik ependorf konuldu.
- Spin column tüplerde filtrenin tam ortasına gelecek şekilde 50 µl Elution buffer eklendi. 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
- Filtreye takılı DNA Elution buffer yardımıyla aşağıya geçdi ve DNA izole edilmiş oldu.

3.2.2 DNA Konsantrasyonun Ölçümü

DNA konsantrasyonunun ve saflığının tespit edilmesi için ELİSA Reader cihazının spektrofotometre özelliği kullanılarak 260 ve 280 nm dalga boyunda ışığı soğurma (OD) ölçümü yapıldı. 260nm'deki OD/280 nm'deki OD oranı hesaplanarak DNA'nın saflık derecesi bulundu. DNA saflığı 260/280 değerinin yaklaşık 1.8’dir.

3.2.3 Real-Time PCR

Çalışmaya başlamadan önce Reagent mix 100 µl PCR-Grade su ile çözdürüldü. Tablo 3.1'e göre PCR çalışma miksi 96 reaksiyonluk hazırlandı. Daha sonra 96'lık plate üzeri şeffaf optik film ile kapatıldı. Hazırlanmış olan plate LightCycler 480 II Real-Time PCR cihazına yüklendi. Cihaza Tablo 3.2'deki program girilerek amplifikasyon işlemi başlatıldı. Yaklaşık 90 dk sonrasında çalışmanın sonuçlarına melting curve analizi yapıldı.

Tablo 3. 1: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizmi Real-Time PCR reaksiyon karışımı

20 µl reaksiyon miksi	Miktarı
H ₂ O	10.4 µl
Reagent Mix	1 µl
FastStart DNA Master	2 µl
MgCl ₂ (25mM)	1.6 µl
DNA	5 µl (~ 50 ng)

Tablo 3. 2: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizmi amplifikasyonunda kullanılan PCR koşulları

Program	Denaturatio n	Cycling			Melting			Cooling
Parametre								
Analysis Mode	None	Quantificaiton			Melting Curve			None
Cycles	1	45			1			1
Segment	1	1	2	3	1	2	3	1
Target (°C)	95	95	60	72	95	40	75	40
Hold (hh:mm:ss)	00:10:00	00:00:1 0	00:00:1 0	00:00:1 5	00:00:3 0	00:02:0 0	00:00:00	00:00:3 0
Ramp Rate (°C/s) 96	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Acquisitio n Mode	None	None	Single	None	None	None	Continuou s	None

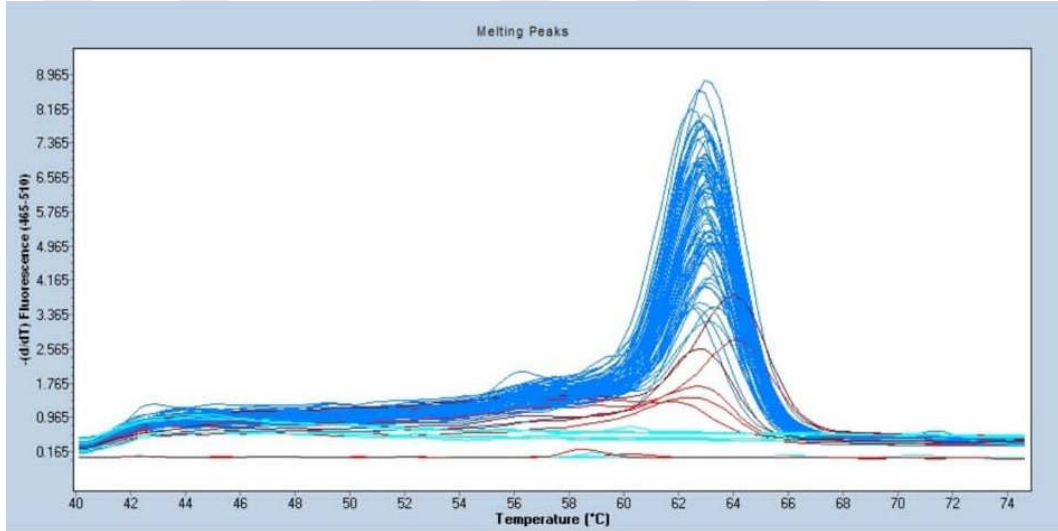
3.2.4 İstatistiksel Analiz

İlgili gen bölgesinden kaynaklanan polimorfik değişiklikler, student t testi ile karşılaştırıldı. Analiz SPSS 20.0 programı ile yapılarak $p < 0.05$ değer anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

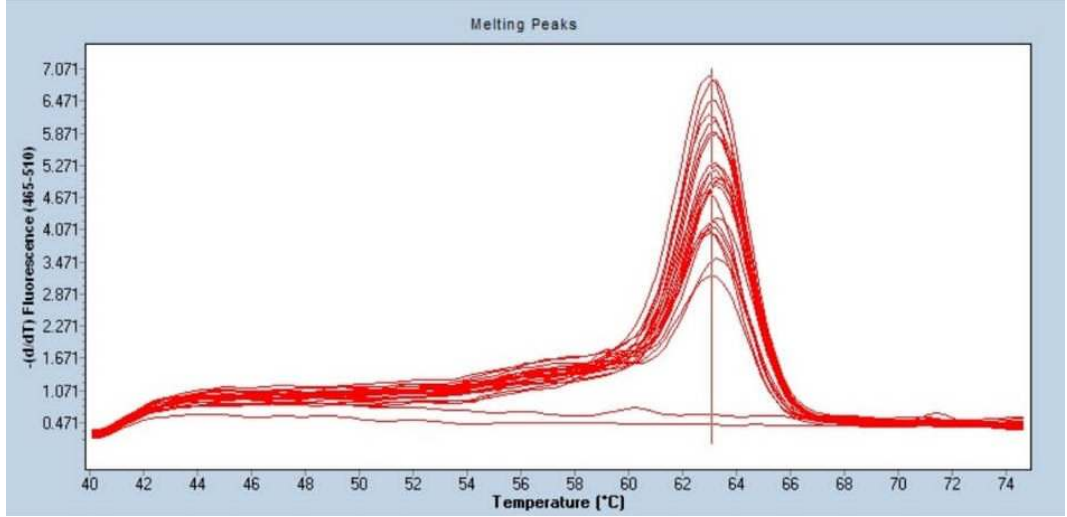
4. BULGULAR

4.1 SIRT GENİ RS369274325 G/A TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZM ANALİZİ

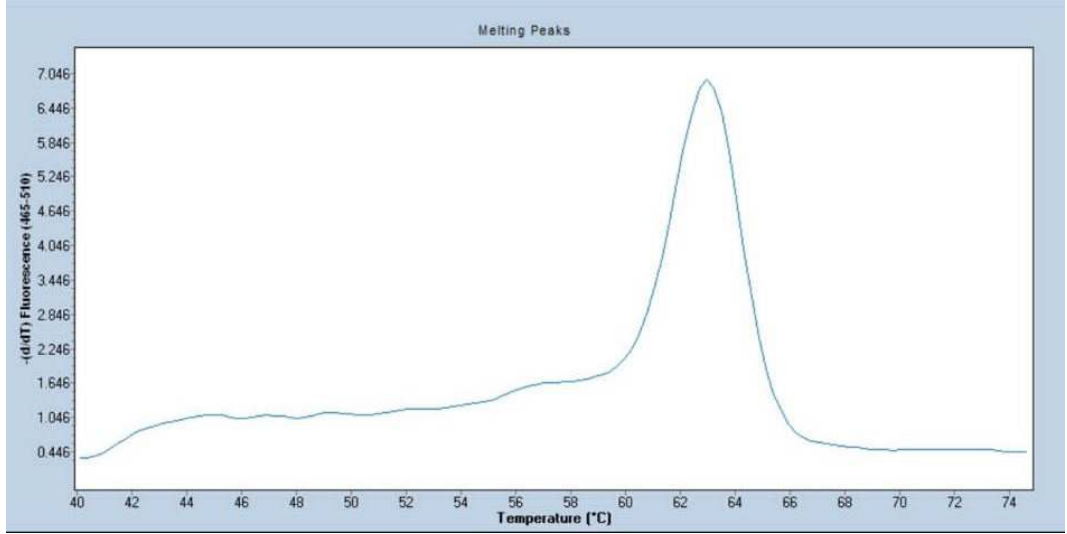
SIRT geni rs369274325 hasta ve kontrol örneklerinin Real-Time PCR analiz görüntüsü Şekil 4.1 ve Şekik 4.2'deki gibidir. SIRT geni rs369274325 homozigot mutant Real-Time PCR melting curve analizi Şekil 4.3'teki gibidir. SIRT geni rs369274325 analiz sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1: SIRT geni rs369274325 hasta örneklerinin Real-Time PCR görüntüsü



Şekil 4. 2: SIRT geni rs369274325 kontrol örneklerinin Real-Time PCR görüntüsü



Şekil 4. 3: SIRT geni rs369274325 homozigot mutant (A/A) Real-Time PCR görüntüsü

Tablo 4. 1: SIRT geni rs369274325 G/A tek nükleotid polimorfizm sonuçları

	GG	AA	GA
Hasta Sayısı	98	2	0
Kontrol Sayısı	100	0	0
p Değeri	2.50		



5. TARTIŞMA

Çok sayıda protein ve metabolik enzimdeki genetik polimorfizmlerin mesane kanseri riskinin modölatörleri olduğu bildirilmiştir (Sanyal et al., 2004). SIRT1, SIRT6 ve SIRT7, temel olarak çekirdekte bulunan, enerji metabolizmasını, stres ve inflamatuvar yanıtları, DNA onarımını (SIRT1 ve SIRT6) ve rDNA transkripsiyonunu (SIRT7) düzenlemeye katıldıkları sirtuinler, histon deasetilaz içeren bir enzim sınıfıdır (Kurylowicz, 2016). SIRT1, sitoplazmik süreçlerde önemli bir rol oynar, çünkü bu protein, NF- κ B yolunda yer alan çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyelerini azaltarak bir anti-inflamatuvar ajan olarak işlev görür. Buna göre, SIRT1, lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1'in (Lox-1) ekspresyonunu etkin bir şekilde inhibe ederek köpük hücre oluşumuna yol açar (Ramkaran et al., 2016). SIRT1 mesane kanseri dokularında oksidatif stres direncini, hücre döngüsü regülasyonunu ve enerji metabolizmasını etkilemek için FOXO sinyal yoluna müdahale edebileceği de öne sürülmüştür (Hu et al., 2017). SIRT1, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu FoxO ve p53 yolaklarını down regüle ederek fare embriyonik kök hücrelerinde oksidatif stresle tetiklenen apoptotik hücre ölümünde önemli bir rol oynar (Chae and Broxmeyer, 2010). Mesane kanserinin çok sayıda genetik ve çevresel faktör tarafından tetiklenen karmaşık bir üriner bozukluk olduğu düşünüldüğünde, altta yatan ana mekanizmalar şu anda tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, tartışmalı bulgular etnik varyasyonların ve/veya farklı örneklem büyüklüklerinin sonucu olabilir. Elde edilen veriler farklı tartışmalara yol açmıştır. SIRT1'in aslında akut olmayan fizyolojik strese adaptasyona aracılık eden yüksek oranda ağ bağlantılı bir protein olması gerçeğinden de kaynaklanabileceği de düşünülmektedir (McBurney et al., 2013).

Canlı hücrelerdeki DNA, sürekli olarak ortamdaki farklı kimyasal ve fiziksel ajanlara ve hücre metabolitlerine maruz kalır. DNA yapısını değiştiren bazı değişiklikler kendiliğinden meydana gelir ve bu da sonraki nesillere aktarılabilecek potansiyel zararlı mutasyon tehlikesini artırır. Mutasyonlar ve değişen genetik bilgi tehlikesinden kaçınmak için bir hücre, hasarı ortadan kaldıran ve doğal yapıyı eski haline getiren çoklu DNA onarım mekanizmalarını devreye sokabilir. Bu mekanizmalar, eksizyon onarımını (baz eksizyon onarımı ve nükleotid eksizyon onarımı), uyumsuzluk onarımını, çift sarmal kopmalarının onarımını ve çapraz bağ onarımını içerir (Brown, 2002). Her yol çok sayıda molekül içerir. DNA onarım genlerindeki polimorfizmler, protein işlevini ve bireyin hasarlı DNA'yı onarma kapasitesini değiştirebilir. Onarım kapasitesindeki eksiklikler, genetik kararsızlığa ve karsinogeneze neden olabilir (Goode et al., 2002). DNA onarım genlerinde daha fazla sayıda genetik varyasyona sahip bireylerin mesane kanseri için artmış risk altında olduğu varsayılmaktadır (Wu et al., 2006).

Sirtuinlerin çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesi yoluyla hücresel yaşlanmayı geciktirmede ve yaşam süresini uzatmada temel faktörler olduğunu gösteren artan sayıda kanıt vardır. Bazı çalışmalarda, sirtuinlerin aşırı ekspresyonunun, yaşa bağlı telomer kısalmasını geciktirerek ve DNA hasar onarım mekanizmalarını devreye geçirip, hücresel yaşlanmayı baskıladığı raporlanmıştır. Bu veriler, sirtuinlerin çeşitli sinyal yollarına dahil olmaları nedeniyle yaşlanmanın kritik modülatörleri olduğunu ve dolayısıyla yaşa bağlı bir çok bozuklukta önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Zhao et al., 2020). Son yıllarda, bazı hastalıkların patogeneğinde SIRT'lerin önemi, konusunda giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda Türk popülasyonunda SIRT1 rs369274325 G/A polimorfizmi ile mesane kanserinin ilişkisini inceledik.

SIRT1'in insanlarda rolünü belirlemek için, SIRT1 tek nükleotid polimorfizmlerinin işlevi hakkında bilgi edinmek çok önemlidir. Çeşitli SIRT1 SNP'lerinin uzun ömürlülüğü (Han et al., 2015; Huang et al., 2013; Flachsbart et al., 2006) yanı sıra bir çok farklı hastalık (Kuningas et al., 2007; Maeda et al., 2011) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Henüz SIRT1 SNP'lerin yaşlanmayı ve insanlarda yaşa bağlı koşullara ve hastalıklara duyarlılığı etkileyip etkilemediği konusunda bir çok çalışma yapılmaya devam etmektedir.

Son yıllarda, yaşlanma üzerine yapılan araştırmaların çoğu, yaşlanma için varsayılan mekanizmalara odaklanmıştır. Bunlar oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş otofaji, bozulmuş genom bakımı, telomer kısalması ve değişmiş gen ekspresyonu gibi hücrel süreçleri içermektedir (de Cabo et al., 2015). Öte yandan, yaşlanmayı etkileyen mekanizmalara ve hücrel yollarla ilişkili araştırmaların sayısı artmıştır. Yaşlanmayı etkilediği bilinen durumlardan biri kalori kısıtlamasıdır (Mercken et al., 2012). Son araştırmalar, kalori kısıtlamasının bazı yaşlanma etkilerine aracılık ettiği görülen dört kanonik yol tanımlamıştır. Bunlara sirtuinler, insülin/IGF1/GH, AMPK ve mTOR ve PGC1 α ve FOXO gibi ilgili down regule proteinleri dahildir (Solon-Biet et al., 2015).

Erkeklerde Concord Sağlık ve Yaşlanma Projesi yapıldığında (Concord Health and Ageing in Men Project) üç SIRT1 SNP'i incelenmiştir. Yapılan çalışmalar SIRT1 SNP'leri ile ilişkili artrit, kognitif bozukluk ve işitme bozukluğu gibi yaşlı insanlarda yaygın olan durumlarla bazı istatistiksel ilişkileri göstermiştir. Başka çalışmalar ise SIRT1 SNP çalışmaları yapılmıştır ve bu çalışmalar kardiyometabolik risk faktörleri, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, depresyon, bilişsel işlev ile ilişkileri raporlamıştır. Diğer yayımlanan çalışmalarda ise geniş bir hastalık yelpazesi ile

SIRT1 SNP'leri arasındaki olası ilişki, yaşlanma ve yaşa bağlı birçok hastalığa duyarlılığı etkileyen mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, mesane kanseri ile rs369274325 A/G SIRT1 polimorfizmi arasında ilişki olmadığını bulduk. Daha önceki çalışmalar, SIRT1 rs369274325 genotipleri açısından kardiyovasküler hastalık hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Mohtavinejad et al., 2015). Bugüne kadar, bu iki SIRT1 varyantı ile mesane kanseri riski arasındaki olası korelasyona odaklanan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Diğer SIRT1 varyantlarının, SIRT1 mRNA seviyelerinin incelenmesi ve bu çalışmanın daha büyük bir popülasyon üzerinde yürütülmesi gelecekteki araştırmalara ışık tutacaktır. İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada SIRT1 rs369274325 A allel polimorfizminin mesane kanseri için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Shafieian et al., 2019). Sonuçlarımızı doğrulamak için daha büyük popülasyonlar üzerinde çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Mesane kanseri, Batı dünyasında görülen en yaygın kanser türlerinden biridir. Sigara dumanı, endüstriyel olarak ilişkili aromatik aminlere maruz kalma ve DNA'ya zarar veren bazı ilaçların alımı gibi birçok risk faktörü bu hastalık prognozunu düzenlemektedir. İnsan vücudunda, zararlı maddeleri devre dışı bırakan enzimler veya hasarlı DNA onarımına veya hücre döngüsü kontrolüne katılan birçok protein gibi DNA hasarına karşı koruyan birçok mekanizma vardır. Bu "koruyucu" proteinlerin çoğunun genleri polimorfiktir. Polimorfizmler, protein ürününün yapısını ve işlevini ve dolayısıyla detoksifikasyon ve DNA onarım süreçlerini etkileyebilir. Son olarak, genomik kararsızlığa ve karsinogeneze yol açabilir. Gelecekte polimorfik olduğu düşünülen genleri incelemek, mesane kanserinin mekanizmalarının aydınlatılmasına yardımcı olacaktır. Ürotelyal malignitelerin moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, mesane kanseri için yeni prognostik indekslerin ve multidisipliner tedavinin rolünün daha net tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005246.

Aldousari, S., Kassouf, W. (2010) ‘Update on The Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer’, *Can Urol Assoc J.* 4(1):56-64. doi: 10.5489/cuaj.777.

Allison, S. J., Jiang, M., Milner, J. (2009) ‘Oncogenic Viral Protein HPV E7 Up-Regulates the SIRT1 Longevity Protein in Human Cervical Cancer Cells’, *Aging*, 1(3):316–327. doi: 10.18632/aging.100028.

Al-Zalabani, A. H., Stewart, K. F., Wesseliuss, A., et al. (2016) ‘Modifiable Risk Factors for the Prevention of Bladder Cancer: A Systematic Review of Meta-Analyses’, *Eur J Epidemiol*, 31(9):811-851.

Amin, M. B. (2009) ‘Histological Variants of Urothelial Carcinoma: Diagnostic, Therapeutic and Prognostic Implications’, *Mod. Pathol*, 22; S96–S118.

Andersson, K. E., Arner, A. (2004) ‘Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology’, *Physiol Rev*, 84(3):935-86.

Andreatta, M. M., Munoz, S. E., Lantieri, M.J., et al. (2008) ‘Artificial Sweetener Consumption and Urinary Tract Tumors in Cordoba, Argentina’, *Prev Med*, 47(1):136-139.

Bellmunt, J., Orsola, A., Leow, J. J., et al. (2014) ‘ESMO Guidelines Working Group Bladder Cancer. ESMO Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up’, *Ann Oncol*, 25(3): iii40-iii48 doi: 10.1093/annonc/mdu223.

Bosetti, C., Boffetta, P., La Vecchia, C. (2007) 'Occupational Exposures to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Respiratory and Urinary Tract Cancers: A Quantitative Review to 2005', *Ann Oncol*, 18(3):431-446.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) 'Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA Cancer J. Clin*, 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Brown, T. A. (2002) 'Genomes. 2nd ed. Chapter 14 Mutation, Repair and Recombination, Oxford: Wiley-Liss.

Burger, M., Catto, J. W. F., Dalbagni G., et al. (2013) 'Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer', *European Urology*, 63(2):234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.

Byles, V., Zhu, L., Lovaas, J., et al. (2012) 'SIRT1 Induces EMT by Cooperating With EMT Transcription Factors and Enhances Prostate Cancer Cell Migration and Metastasis', *Oncogene*, 31(43):4619. doi: 10.1038/onc.2011.612

Cao R., Meng Z., Liu T., et al. (2016) 'Decreased TRPM7 Inhibits Activities and Induces Apoptosis of Bladder Cancer Cells Via ERK1/2 Pathway' *Oncotarget*, 7(45):72941–72960.

Chae, H. D., Broxmeyer, H. E. (2010) 'SIRT1 Deficiency Downregulates PTEN/JNK/FOXO1 Pathway to Block Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in Mouse Embryonic Stem Cells', *Stem cells and development* 20(7):1277-85.

- Chandrashekar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., et al. (2017) 'UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses', *Neoplasia*, 19(8):649-58. doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002
- Cheng T. (2014) 'Chemical Evaluation of Electronic Cigarettes', *Tob Control*, 23 Suppl 2:ii11-17.
- Choi W, Porten S, Kim S et al. (2014) 'Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy', *Cancer Cell*, 25; 152–165.
- Chung Y. R., Kim H., Park S. Y., et al. (2015) 'Distinctive Role of SIRT1 Expression on Tumor Invasion and Metastasis in Breast Cancer by Molecular Subtype', *Human Pathology*, 46(7):1027–1035. doi: 10.1016/j.humpath.2015.03.015
- Clark, S. J., Falchi, M., Olsson, B., et al. (2012) 'Association of Sirtuin 1 (SIRT1) Gene Snps and Transcript Expression Levels with Severe Obesity' *Obesity*, 20(1):178–85.
- Clouston, D. and Lawrentschuk, N. (2013) 'Metaplastic Conditions of The Bladder', *BJU Int*, 112 Suppl 2:27-31.
- Cody, J. D., Nabi, G., Dublin, N., et al. (2012) 'Urinary Diversion And Bladder Reconstruction/Replacement Using Intestinal Segments for Intractable Incontinence or Following Cystectomy', *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD003306

Colak, Y., Ozturk, O., Senates, E., et al. (2011) 'SIRT1 As A Potential Therapeutic Target for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Medical Science Monitor*, 17(5, article HY5-9)

Crippa, A., Larsson, S. C., Discacciati, A., et al. (2018) 'Red and Processed Meat Consumption and Risk of Bladder Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiological Studies', *Eur J Nutr*, 57(2):689-701.

Cumberbatch, M. G., Cox, A., Teare, D., et al. (2015) 'Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis', *JAMA Oncol*, 1(9):1282-1290.

Davis, R., Jones, J. S., Barocas, D. A., et al. (2012) 'American Urological Association. Diagnosis, Evaluation and Follow-up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) In Adults: AUA Guideline', *J Urol*, 188(6 suppl):2473-2481.

de Cabo, R. and Le Couteur, D. G. (2015) 'The biology of ageing. In: D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo, (Eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 19th ed Columbus, OH: McGraw Hill Education;94e.

DeGeorge, K. C., Holt, H. R. and Hodges, S. C. (2017) 'Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment', *Am Fam Physician*, 96(8):507-514.

Deng, S. P., Zhu, L. and Huang, D. S. (2015) 'Mining the Bladder Cancer-Associated Genes by an Integrated Strategy for the Construction and Analysis of Differential Co-Expression Networks' *BMC Genomics*, 16(3, article no. S4) doi: 10.1186/1471-2164-16-S3-S4.

Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., et al. (2005) 'Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes in The Proactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): A Randomised Controlled Trial', *Lancet*, 366(9493):1279-1289.

Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-Year Observational Follow-up of Proactive: A Randomized Cardiovascular Outcomes Trial Evaluating Pioglitazone in Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):266-273.

Fagerberg, L., Hallström, B. M., Oksvold, P., et al. (2014) 'Analysis of The Human Tissue-Specific Expression by Genome-Wide Integration of Transcriptomics and Antibody-Based Proteomics', *Mol Cell Proteomics*, 13(2):397–406.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. (2014) 'Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012', *International Journal of Cancer*, 136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.

Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., et al. (2001) 'GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: Version 1,0', IARC Cancer Base No. 5 IARC Press, Lyon (France)

Flachsbart, F., Croucher, P. J., Nikolaus, S., et al. (2006) 'Sirtuin 1 (SIRT1) Sequence Variation Is Not Associated with Exceptional Human Longevity' *Exp Gerontol*, 41:98–102. doi:10.1016/j.exger.2005.09.008

Fowler, C. J., Griffiths, D. and de Groat, W. C. (2008) 'The Neural Control of Micturition', *Nat Rev Neurosci*, 9(6):453-66.

Freedman, N. D., Silverman, D. T., Hollenbeck, A. R., et al. (2011) 'Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women', *Jama*, 306(7):737-745.

Fry, C. H., Meng, E. and Young, J. S. (2010) 'The Physiological Function of Lower Urinary Tract Smooth Muscle', *Auton Neurosci*, 154(1-2):3-13.

Frye, R. A. (1999) 'Characterization of Five Human Cdnas with Homology To the Yeast SIR2 Gene: Sir2-Like Proteins (Sirtuins) Metabolize NAD and May Have Protein ADP-Ribosyltransferase Activity', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 260(1):273–279. doi: 10.1006/bbrc.1999.0897.

Frye, R. A. (2000) 'Phylogenetic Classification of Prokaryotic and Eukaryotic Sir2-Like Proteins', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 273(2):793–798. doi: 10.1006/bbrc.2000.3000.

Fuller, T. W., Acharya, A. P., Meyyappan, T., et al. (2018) 'Comparison of Bladder Carcinogens in The Urine of E-Cigarette Users Versus Non E-Cigarette Using Controls', *Sci Rep*, 8(1):507.

Garcia-Closas, M., Malats, N., Silverman, D., et al. (2005) 'NAT2 Slow Acetylation, GSTM1 Null Genotype, and Risk of Bladder Cancer: Results From the Spanish Bladder Cancer Study and Meta-Analyses', *Lancet*, 366(9486):649-659.

Gillespie, J. I., Markerink-van Ittersum, M. and de Vente, J. (2006) 'Sensory Collaterals, Intramural Ganglia and Motor Nerves in The Guinea-Pig Bladder: Evidence for Intramural Neural Circuits', *Cell Tissue Res*, 325(1):33-45.

Gofrit, O. N., Yutkin, V., Shapiro, A. et al. (2016) 'The Response of Variant Histology Bladder Cancer to Intravesical Immunotherapy Compared to Conventional Cancer', *Front Oncol*, 15; 43

Golin, A. L. and Howard, R. S. (1980) 'Asymptomatic Microscopic Hematuria', *J Urol*, 124(3):389-391.

Goode, E. L., Ulrich, C. M. and Potter, J. D. (2002) 'Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:1513–30.

Gu, J. and Wu, X. (2011) 'Genetic Susceptibility to Bladder Cancer Risk and Outcome' *Per Med*, 8(3):365-374.

Haigis, M. C. and Sinclair, D. A. (2010) 'Mammalian Sirtuins: Biological Insights and Disease Relevance', *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 5:253–295. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250.

Hall, M. C., Chang, S. S., Dalbagni, G., et al. (2007) 'Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, and Tis): 2007 update', *J Urol*, 178(6):2314-2330.

Han, J., Atzmon, G., Barzilai, N., et al. (2015) 'Genetic Variation in Sirtuin 1 (SIRT1) Is Associated with Lipid Profiles But Not with Longevity in Ashkenazi Jews' *Transl Res*, 165:480–481. doi:10.1016/j.trsl.2014.09.008

Han, J., Wei, M., Wang, Q., et al. (2015) 'Association of Genetic Variants of SIRT1 with Type 2 Diabetes Mellitus', *Gene Expression*, 16(4):177–185. doi: 10.3727/105221615X14399878166195.

Hecht, S. S., Carmella, S. G., Kotandeniya, D., et al. (2015) 'Evaluation of Toxicant and Carcinogen Metabolites in the Urine of E-Cigarette Users Versus Cigarette Smokers', *Nicotine Tob Res*, 17(6):704-709.

Heyward, F. D., Gilliam, D., Coleman, M. A., et al. (2016) 'Obesity Weighs Down Memory Through A Mechanism Involving the Neuroepigenetic Dysregulation of Sirt1', *Journal of Neuroscience*, 36(4):1324–1335.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1934-15.2016.

Hoffmann, D., Hoffmann, I. and El-Bayoumy, K. (2001) 'The Less Harmful Cigarette: A Controversial Issue. A Tribute to Ernst L. Wynder', *Chem Res Toxicol*, 14(7):767-790.

Hu, Q., Wang, G., Peng, J., et al. (2017) 'Knockdown of SIRT1 Suppresses Bladder Cancer Cell Proliferation and Migration and Induces Cell Cycle Arrest and Antioxidant Response Through FOXO3a-Mediated Pathways', *BioMed Res Int*, 2017

Huang, J., Sun, L., Liu, M., et al. (2013) 'Association Between SIRT1 Gene Polymorphisms and Longevity of Populations from Yongfu Region of Guangxi', *Chinese J Med Genetics*, 30:55–59.

Huncharek, M., Geschwind, J. F., Witherspoon, B., et al. (2000) 'Intravesical Chemotherapy Prophylaxis in Primary Superficial Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 3703 Patients from 11 Randomized Trials', *J Clin Epidemiol*, 53, pp. 676-680

Kandoth, C., McLellan, M. D., Vandin, F., et al. (2013) 'Mutational Landscape and Significance Across 12 Major Cancer Types', *Nature*, 502(7471):333-339.

Karicheti, V. and Christ, G. J. (2001) 'Physiological Roles for K⁺ Channels and Gap Junctions in Urogenital Smooth Muscle: Implications for Improved Understanding of Urogenital Function, Disease and Therapy', *Curr Drug Targets*, 2(1):1-20.

Kaseb, H. and Aeddula, N. R. (2022) 'Bladder Cancer' [Updated 2022 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>

Kilic, U., Gok, O., Bacaksiz, A., et al. (2014) 'SIRT1 Gene Polymorphisms Affect the Protein Expression in Cardiovascular Diseases' *PLoS One*, 9(2):e90428.

Kim, S. P., Frank, I., Cheville, J. C., et al. (2012) 'The Impact of Squamous and Glandular Differentiation on Survival After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma', *J. Urol*, 188; 405–409.

Kuningas, M., Putters, M., Westendorp, R. G., et al. (2007) 'SIRT1 Gene, Age-Related Diseases, and Mortality: The Leiden 85-Plus Study', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62:960–965

Kurylowicz, A. (2016) 'In Search of New Therapeutic Targets in Obesity Treatment: Sirtuins', *Int J Mol Sci*, 17(4):572.

Lee, H. W., Park, S. H., Weng, M. W., et al. (2018) 'E-Cigarette Smoke Damages DNA and Reduces Repair Activity in Mouse Lung, Heart, and Bladder As Well As in Human Lung and Bladder Cells', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(7):E1560-E1569.

Letasiova, S., Medve'ova, A., Sovcikova, A, et al. (2012) 'Bladder Cancer, A Review of The Environmental Risk Factors', *Environ Health*, 11 Suppl 1:S11.

Lewis, J. D., Habel, L. A., Quesenberry, C. P., et al. (2015) 'Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes', *JAMA*, 314(3):265-277.

Li J., Dong G., Wang B., et al. (2016) 'MiR-543 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation by Targeting SIRT1', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 469(1):15–21. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.062.

Li, D., Bi, F. F., Chen, N. N., et al. (2014) 'A Novel Crosstalk Between BRCA1 and Sirtuin 1 in Ovarian Cancer', *Scientific Reports*, 4, article no. 6666 doi: 10.1038/srep06666.

Li, F., An, S., Hou, L., et al. (2014) 'Red and Processed Meat Intake and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis', *Int J Clin Exp Med*, 7(8):2100-2110.

Lim, J. H., Lee, Y. M., Chun, Y. S., et al. (2010) 'Sirtuin 1 Modulates Cellular Responses to Hypoxia by Deacetylating Hypoxiainducible Factor 1 α ' *Mol cell*, 38(6):864–78.

Lopez-Beltran, A. and Cheng, L. (2006) 'Histologic Variants of Urothelial Carcinoma: Differential Diagnosis and Clinical Implications' *Hum. Pathol*, 37; 1371–1388.

Lopez-Beltran, A. and Montironi, R. (2004) 'Noninvasive Urothelial Neoplasms: According to the Most Recent WHO Classification', *Eur. Urol*, 46; 170–176.

Lopez-Beltran, A., Cheng, L., Raspollini, M. R., et al. (2017) 'Variants of Bladder Cancer: The Pathologist's Point of View', *Eur. Urol. Suppl.*, 16; 210–222.

Lopez-Beltran, A., Sauter, G., Gasser, T., et al. (2004) Urothelial tumors: infiltrating urothelial carcinoma. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I (Eds). World Health Organisation classification of tumors pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press.

Lovaas, J. D., Zhu L., Chiao C. Y., et al. (2013) 'SIRT1 Enhances Matrix Metalloproteinase-2 Expression and Tumor Cell Invasion in Prostate Cancer Cells', Prostate, 73(5):522–530. doi: 10.1002/pros.22592.

Lukacz, E. S., Sampsel, C., Gray, M., et al. (2011) 'A Healthy Bladder: A Consensus Statement', Int J Clin Pract, 65(10):1026-36.

Maeda, S., Koya, D., Araki, S., et al. (2011) 'Association Between Single Nucleotide Polymorphisms within Genes Encoding Sirtuin Families and Diabetic Nephropathy in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes', Clin Exp Nephrol, 15:381–390. doi:10.1007/s10157-011-0418-0

Mariani, S., Costantini, D., Lubrano, C., et al. (2016) 'Circulating SIRT1 Inversely Correlates with Epicardial Fat Thickness in Patients with Obesity', Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 26(11):1033–1038. doi: 10.1016/j.numecd.2016.06.001.

Massari, F., Ciccarese, C., Santoni, M., et al. (2016) 'Metabolic Phenotype of Bladder Cancer', Cancer Treatment Reviews, 45:46–57. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.005.

McBurney, M. W., Clark-Knowles, K. V., Caron, A. Z., et al. (2013) 'SIRT1 Is A Highly Networked Protein That Mediates the Adaptation to Chronic Physiological Stress', Genes cancer, 4(3- 4):125-34.

Meliker, J. R. and Nriagu, J. O. (2007) 'Arsenic in Drinking Water and Bladder Cancer: Review Of Epidemiological Evidence', *Trace Metals Other*, 9:551-584.

Mercken, E. M., Carboneau, B.A., Krzysik-Walker, S. M., et al. (2012) 'Of Mice and Men: The Benefits of Caloric Restriction, Exercise, And Mimetics', *Ageing Res Rev*, 11:390–398. doi:10.1016/j.arr.2011.11.005

Merrill, L., Gonzalez, E. J., Girard, B. M., et al. (2016) 'Receptors, Channels, and Signalling in The Urothelial Sensory System in The Bladder', *Nat Rev Urol*, 13(4):193-204.

Michaud, D. S. (2007) 'Chronic Inflammation and Bladder Cancer', *Urol Oncol*, 25(3):260-268.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Eds). (2016) WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 8, Lyon.

Mohtavinejad, N., Nakhaee, A., Harati, H., et al. (2015) 'SIRT1 Gene Is Associated with Cardiovascular Disease in The Iranian Population', *Egypt J Med Hum Genet*, 16(2):117–22.

Moller-Jensen, O., Knudsen, J. B., Sorensen, B. L., et al. (1983) 'Artificial Sweeteners and Absence Of Bladder Cancer Risk in Copenhagen', *Int J Cancer*, 32(5):577-582.

Moore, L. E., Baris, D. R., Figueroa, J. D., et al. (2011) 'GSTM1 Null and NAT2 Slow Acetylation Genotypes, Smoking Intensity and Bladder Cancer Risk: Results from The New England Bladder Cancer Study and NAT2 Meta-Analysis', *Carcinogenesis*, 32(2):182-189.

Morrison, A. S. and Buring, J. E. (1980) 'Artificial Sweeteners and Cancer of The Lower Urinary Tract', *N Engl J Med*, 302(10):537-541.

Mostafa, M. H., Sheweita, S. A. and O'Connor, P. J. (1999) 'Relationship Between Schistosomiasis and Bladder Cancer', *Clin Microbiol Rev*, 12(1):97-111.

Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., et al. (2009) 'Circadian Control of The NAD⁺ Salvage Pathway by CLOCK-SIRT1', *Science*, 324(5927):654–7.

Niu, N. K., Wang, Z. L., Pan, S.T., et al. (2015) 'Pro-Apoptotic and Pro-Autophagic Effects of The Aurora Kinase A Inhibitor Alisertib (MLN8237) on Human Osteosarcoma U-2 OS And MG-63 Cells Through The Activation of Mitochondria-Mediated Pathway and Inhibition of P38 MAPK/PI3K/Akt/Mtor Signaling Pathway', *Drug Design, Development and Therapy*, 9:1555–1584. doi: 10.2147/DDDT.S74197.

Noguchi, A., Kikuchi, K., Zheng, H. C., et al. (2014) 'SIRT1 Expression Is Associated with A Poor Prognosis, Whereas DBC1 Is Associated with Favorable Outcomes in Gastric Cancer', *Cancer Medicine*, 3(6):1553–1561. doi: 10.1002/cam4.310.

Pashos, C. L., Botteman, M. F., Laskin, B. L., et al. (2002) 'Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management', *Cancer Pract*, 10(6):311-322.

Preyat, N., Leo, O. (2013) 'Sirtuin Deacylases: A Molecular Link Between Metabolism and Immunity', *Journal of Leukocyte Biology*, 93(5):669–680. doi: 10.1189/jlb.1112557.

Rajendran, R., Garva, R., Krstic-Demonacos, M., et al. (2011) 'Sirtuins: Molecular Traffic Lights in The Crossroad of Oxidative Stress, Chromatin Remodeling, and Transcription', *BioMed Res Int*, 2011.

Ramkaran, P., Moodley, D., Chuturgoon, A. A., et al. (2016) 'Sirtuin 1 Rs1467568 and Rs7895833 In South African Indians with Earlyonset Coronary Artery Disease', *Cardiovasc J Afr*, 27(4):213

Rasouly, H. M. and Lu, W. (2013) 'Lower Urinary Tract Development and Disease', *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 5(3):307-42.

Ren, T., Huang, C. and Cheng, M. (2014) 'Dietary Blueberry and Bifidobacteria Attenuate Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats by Affecting SIRT1-Mediated Signaling Pathway', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014 doi: 10.1155/2014/469059.469059

Revenig, L., Leung, A., and Hsiao, W. (2014) 'Ejaculatory Physiology and Pathophysiology: Assessment and Treatment in Male Infertility', *Transl Androl Urol*, 3(1):41-9.

Rizk, S. M., Shahin, N. N. and Shaker, O. G. (2016) 'Association Between SIRT1 Gene Polymorphisms and Breast Cancer in Egyptians', *PLoS ONE*, 11(3) doi: 10.1371/journal.pone.0151901.e0151901

Rota, M., Bosetti, C., Boccia, S., et al. (2014) 'Occupational Exposures to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Respiratory and Urinary Tract Cancers: an Updated Systematic Review And A Meta-Analysis To 2014', *Arch Toxicol*, 88(8):1479-1490.

Rothman, N., Garcia-Closas, M., Chatterjee, N., et al. (2010) 'A Multi-Stage Genome-Wide Association Study of Bladder Cancer Identifies Multiple Susceptibility Loci', *Nat Genet*, 42(11):978-984.

Ruggeri, E. M., Fabbri, M. A. and Nelli, F. (2016) 'Should We Use Adjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer After Radical Cystectomy?', *J Clin Oncol*, 34(26):3223.

Ružić, B., Katušić, J., Spajić, B., et al. (2018) 'History of Urology at The Sestre Milosrdnice University Hospital Center', *Acta Clin Croat*, 1;57:9-20. doi: 10.20471/acc.2018.57.s1.01.

Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., et al. (2020) 'Epidemiology of Bladder Cancer', *Med Sci (Basel)*, 8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015.

Saint-Jacques, N., Parker, L., Brown, P., et al. (2014) 'Arsenic in Drinking Water And Urinary Tract Cancers: A Systematic Review of 30 Years of Epidemiological Evidence', *Environ Health*, 13:44.

Santolla, M. F., Avino, S., Pellegrino, M., et al. (2015) 'SIRT1 Is Involved in Oncogenic Signaling Mediated by GPER in Breast Cancer', *Cell Death and Disease*, 6(7) doi: 10.1038/cddis.2015.201.e1834

Sanyal, S., Festa, F., Sakano, S., et al. (2004) 'Polymorphisms in DNA Repair and Metabolic Genes in Bladder Cancer', *Carcinogenesis*, 25(5):729-34.

SEER . In: SEER Cancer Statistics Review 1975–2015. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M., et al., editors. National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA: 2018.

Shafieian, Z., Bahari, G., Hashemi, M., et al. (2019) 'SIRT1 Gene Polymorphisms Are Associated with Urinary Bladder Cancer in an Iranian Population', *Rep Biochem Mol Biol*, 8(2):194-199. PMID: 31832445; PMCID: PMC6844609.

Shanks, J. H. and Iczkowski, K. A. (2009) 'Divergent Differentiation in Urothelial Carcinoma and Other Bladder Cancer Subtypes with Selected Mimics', *Histopathology*, 54; 885–900.

Shen, Z. L., Wang, B., Jiang, K. W., et al. (2016) 'Downregulation of Mir-199b Is Associated with Distant Metastasis in Colorectal Cancer via Activation of SIRT1 and Inhibition Of CREB/KISS1 Signaling', *Oncotarget*, 7(23):35092.

Shinagare, A. B., Ramaiya, N. H., Jagannathan, J. P., et al. (2011) 'Metastatic Pattern of Bladder Cancer: Correlation With The Characteristics of The Primary Tumor', *AJR Am J Roentgenol*, 196(1):117-122.

Shuang, T., Wang, M., Zhou, Y., et al. (2015) 'Over-Expression of Sirt1 Contributes to Chemoresistance and Indicates Poor Prognosis in Serous Epithelial Ovarian Cancer (EOC)', *Medical Oncology*, 32(12, article no. 260) doi: 10.1007/s12032-015-0706-8.

Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2019) 'Cancer Statistics, 2019', *CA Cancer J. Clin*, 69:7–34. doi: 10.3322/caac.21551.

Singh, S., Kumar, P. U., Thakur, S., et al. (2015) 'Expression/Localization Patterns Of Sirtuins (SIRT1, SIRT2, And SIRT7) During Progression of Cervical Cancer and Effects of Sirtuin Inhibitors on Growth of Cervical Cancer Cells', *Tumor Biology*, 36(8):6159–6171. doi: 10.1007/s13277-015-3300-y.

Sjödahl, G., Lövgren, K., Lauss, M., et al. (2013) 'Toward A Molecular Pathologic Classification of Urothelial Carcinoma', *Am J Pathol*, 183:681-91. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.013.

Solomon, J. P., Lowenthal, B. M., Kader, A. K., et al. (2017) 'Challenges in The Diagnosis of Urothelial Carcinoma Variants: Can Emerging Molecular Data Complement Pathology Review?', *Urology*, 102; 7–16.

Solon-Biet, S. M., Mitchell, S. J., de Cabo, R., et al. (2015) 'Macronutrients and Caloric Intake in Health and Longevity', *J Endocrinol*, 226:R17–R28. doi:10.1530/JOE-15-0173

Soloway, M. and Khoury, S., editors. (2012). *Bladder Cancer: 2nd International Consultation on Bladder Cancer. International Consultation on Urologic Diseases*, 2nd edition, Vienna.

Stern, M.C., Johnson, L.R., Bell, D.A., et al. (2002) 'XPD Codon 751 Polymorphism, Metabolism Genes, Smoking, and Bladder Cancer Risk', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, pp. 1004-1011

Sternberg, C.N., Calabro, F. (2000) 'Chemotherapy and Management of Bladder Tumours', *BJU Int*, 85, pp. 599-610

Stewart, B.W., Kleihus, P. (2003). *World Cancer Report* IARC Press, Lyon, France

Sun, L., Li, H., Chen, J., et al. (2013) 'PIASY Mediates Hypoxia-Induced SIRT1 Transcriptional Repression and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer Cells', *Journal of Cell Science*, 126(17):3939–3947. doi: 10.1242/jcs.127381.

Talar-Williams, C., Hijazi, Y. M., Walther, M. M., et al. (1996) 'Cyclophosphamide-Induced Cystitis and Bladder Cancer in Patients with Wegener Granulomatosis', *Ann Intern Med*, 124(5):477-484.

Tang, H., Shi, W., Fu, S., et al. (2018) 'Pioglitazone and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Cancer Med*, 7(4):1070-1080.

Teramae, M., Fukuda, T., Wada, T., et al. (2015) 'Sirtuin1 Expression Predicts The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer', *Mol Clin Oncol*, 3(1):73–78.

Travis, L. B., Curtis, R. E., Glimelius, B., et al. (1995) 'Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma', *J Natl Cancer Inst*, 87(7):524-530.

Tuccori, M., Filion, K. B., Yin, H., et al. (2016) 'Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer: Population Based Cohort Study', *BMJ*, 352:i1541.

Umans, B. D. and Liberles, S. D. (2018) 'Neural Sensing of Organ Volume', *Trends Neurosci*, 41(12):911-924.

Venkatasubramanian, S., Noh, R. M., Daga, S., et al. (2016) 'Effects of The Small Molecule SIRT1 Activator, SRT2104 on Arterial Stiffness in Otherwise Healthy Cigarette Smokers and Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus', *Open Heart*, 3(1):p. e000402. doi: 10.1136/openhrt-2016-000402.

Vermeulen, S. H., Hanum, N., Grotenhuis, A. J., et al. (2015) 'Recurrent Urinary Tract Infection and Risk Of Bladder Cancer in The Nijmegen Bladder Cancer Study', *Br J Cancer*, 112(3):594-600.

Von Rundstedt, F. C., Rajapakshe, K., Ma, J., et al. (2016) 'Integrative Pathway Analysis of Metabolic Signature in Bladder Cancer: A Linkage to The Cancer Genome Atlas Project and Prediction of Survival', *Journal of Urology*, 195(6):1911–1919. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.039.

Wasco, M. J., Daignault, S., Zhang, Y., et al. (2007) 'Urothelial Carcinoma with Divergent Histologic Differentiation (Mixed Histologic Features) Predicts The Presence of Locally Advanced Bladder Cancer When Detected at Transurethral Resection', *Urology*, 70; 69–74

Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C., et al. (2014) 'European Association of Urology. EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of The 2013 Guidelines', *Eur Urol*, 65(4):778-792

Wu, D., Yu, S., Jia, L., et al. (2015) 'Orphan Nuclear Receptor TLX Functions As A Potent Suppressor of Oncogene-Induced Senescence in Prostate Cancer Via Its Transcriptional Co-Regulation of The CDKN1A (P21waf1/CIP1) and SIRT1 Genes', *Journal of Pathology*, 236(1):103–115. doi: 10.1002/path.4505.

Wu, X., Gu, J., Grossman, H. B., et al. (2006) 'Bladder Cancer Predisposition: A Multigenic Approach to DNA-Repair and Cell-Cycle-Control Genes' *Am J Hum Genet*, 78:464 –79

Xu, F., Zheng, X., Lin, B., et al. (2016) 'Diet-Induced Obesity And Insulin Resistance Are Associated with Brown Fat Degeneration in SIRT1-Deficient Mice', *Obesity*, 24(3):634–642. doi: 10.1002/oby.21393

Xu, J., Li, N., Wang, J., et al. (2013) 'Effect of Metformin on The Expression of SIRT1 and UCP2 in Rat Liver of Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver', *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban*, 38(9):882–827.

Yi, J. and Luo, J. (2010) 'SIRT1 and P53, Effect on Cancer, Senescence and Beyond', *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 1804(8):1684–9.

Zeegers, M. P., Tan, F. E., Dorant, E., et al. (2000) 'The Impact of Characteristics of Cigarette Smoking on Urinary Tract Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies', *Cancer*, 89(3):630-639.

Zhang, L., Wang, X. and Chen, P. (2013) 'Mir-204 Down Regulates SIRT1 and Reverts SIRT1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition, Anoikis Resistance and Invasion in Gastric Cancer Cells', *BMC Cancer*, 13, article 290 doi: 10.1186/1471-2407-13-290.

Zhang, W. G., Bai, X. J. and Chen, X. M. (2010) 'SIRT1 Variants Are Associated With Aging in A Healthy Han Chinese Population', *Clin Chim Acta*, 411(21-22):1679–83.

Zhao, L., Cao, J., Hu, K., et al. (2020) 'Sirtuins and Their Biological Relevance in Aging and Age-Related Diseases', *Aging Dis*, 11(4):927-945. doi: 10.14336/AD.2019.0820.

Zhou, Z. W., Li, X. X., He, Z. X., et al. (2015) 'Induction of Apoptosis and Autophagy Via Sirtuin1- and PI3K/Akt/Mtor-Mediated Pathways by Plumbagin in Human Prostate Cancer Cells', *Drug Design, Development & Therapy*, 9:1511–1554. doi: 10.2147/dddt.s75976.

Zschoernig, B. and Mahlknecht, U. (2008) 'SIRTUIN 1: Regulating The Regulator', *Biochem Biophys Res Commun*, 376(2):251–5.

Magers, M. J., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Williamson, S. R., Kaimakliotis, H. Z., Cheng, L. (2018) 'Staging of bladder cancer', *Histopathology*, 74(1), 112–134. doi:10.1111/his.13734



