



**T.C.  
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÖZ KAPAĞI, KONJUNKTİVA VE ORBİTA TÜMÖRLÜ  
HASTALARDA *DUSP/MKP-1* GEN AİLESİNİN  
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**ESMA ÖZMEN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. YAVUZ SİLİĞ**

**SIVAS- 2019**

T.C.  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖZ KAPAĞI, KONJUNKTİVA VE ORBİTA TÜMÖRLÜ  
HASTALARDA *DUSP/MKP-1* GEN AİLESİNİN  
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**ESMA ÖZMEN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. YAVUZ SİLİĞ**

**SİVAS- 2019**

**“GÖZ KAPAĞI, KONJUNKTİVA VE ORBİTA TUMÖRLÜ HASTALARDA DUSP/MKP-1 GEN AİLESİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ”** adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye (Danışman)

Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ

### ONAY

Bu tez çalışması, ..... tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.



Çalışmalarım sırasında bana destek olan sevgili ailem ve tüm arkadaşlarıma...

## ÖZET

### GÖZ KAPAĞI, KONJUNKTİVA VE ORBİTA TÜMÖRLÜ HASTALARDA *DUSP/MKP-1* GEN AİLESİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

**Esmâ ÖZMEN**

Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ

2019, 103 Sayfa

Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörler dünya genelinde tüm kanser türleri arasında oldukça nadir görülen kanser türleridir ve epidemiyolojileri hakkında çok az bilgi vardır. Orbital lezyonlar oftalmolojide sıklıkla görülmektedir ancak bu lezyonların zarar verici formları nadiren tümör oluşturur. Göz kapağı tümörleri, sık karşılaşılan gözün tümöral lezyonlarından ve bu kapak tümörleri benign ve malign tümörler şeklinde oluşabilmektedir. Çalışma grubumuzun büyük bir kısmı da bazal hücre karsinomlu hastalardan oluşturulmuştur. Çift özgülüklü fosfatazlar (*DUSP/MKP*) kanserin başlatılması ve ilerlemesinde rol oynayan MAPK sinyalizasyon yollarının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. *DUSPs* fosfo-serin/ treonin ve fosfo-tirozin kalıntılarının her ikisini de fosforilleyeabilen bir fosfataz ailesidir. Bu çalışmada; göz tümörleri ile MAPK sinyal yollarında etkili olan *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerini arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Biz bu çalışmada göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörü ameliyatı sırasında çıkartılmış doku örneklerinden oluşan 20 hastada *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerini ekspresyon düzeylerini Real Time PCR (RT-PCR), yöntemleri ile belirledik. Elde edilen verilerin gen ekspresyon analizi ise “RT2 profiler RT-PCR Array Data Analysis” istatistiksel analiz testi ile değerlendirildi. *DUSP2* geninin 7,61 kat arttığı, *DUSP4* genin ise 0,12 kat azaldığı gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). *DUSP1*, *DUSP6* ve *DUSP10* genlerinde de değişiklikler gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Sonuç olarak; Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörler ile *DUSP2* ve *DUSP4* genlerinin ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. *DUSP* ailesi ile ilgili daha geniş kapsamlı araştırmalar kanserin aydınlatılmasında ve biyobelirteçlerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörler *DUSP*, Ekspresyon

## **ABSTRACT**

### **DETERMINATION OF EXPRESSION LEVELS OF DUSP / MKP-1 GENE FAMILY IN PATIENTS WITH EYELID, CONJUNCTIVA AND ORBIT TUMOR**

**Esma ÖZMEN**

Master Thesis, Department of Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ

2019, 103 page

Eyelid, conjunctival and orbital tumors are very rare among all cancers in the world and there is little information about their epidemiology. Orbital lesions are frequently seen in ophthalmology, but the harmful forms of these lesions rarely form a tumor. Eyelid tumors are the most common type of eye tumoral lesions, and these eyelid tumors may form as benign and malignant tumors. A large part of our study group was composed of patients with basal cell carcinoma. Dual-specific phosphatases (DUSP / MKP) have a critical role in the regulation of MAPK signaling pathways involved in the initiation and progression of cancer. DUSPs is a phosphatase family that can phosphorylate both phospho-serine / threonine and phospho-tyrosine residues. In this study, We aimed to investigate the relationship between DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP6, DUSP10 genes which are effective in MAPK signaling pathways with eye tumors. In this study, the expression levels of DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP6, DUSP10 genes were determined in tissue samples of 20 patients removed during eyelid, conjunctival and orbital tumor operations by using Real Time PCR (RT-PCR) methods. Gene expression analysis of the obtained data was evaluated by "PC RT2 profiler RT-PCR Array Data Analysis" statistical analysis test. It was observed that the DUSP2 gene was increased by 7.61 fold and the DUSP4 gene was decreased by 0.12 fold ( $p < 0.05$ ). Changes in the levels of DUSP1, DUSP6 and DUSP10 genes were also observed but statistically no significant relationship was found ( $p > 0.05$ ). As a result; A significant relationship was found between the eyelid, conjunctival and orbital tumors and the expression levels of DUSP2 and DUSP4 genes. More extensive research into the DUSP family may contribute to the elucidation of cancer and emergence of new biomarkers.

**Key Words:** Eyelid, conjunctival and orbital tumors, DUSP, Expression

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, bana biyokimya, etik ve ahlaki yönden çok önemli değerleri öğreten, iyiliği, dürüstlüğü, alçakgönüllülüğüyle örnek olan ve hatalarımda bir baba şefkatiyle doğrulara yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ'e destek ve sabrından dolayı çok teşekkür ederim. Eğitimim süresince bilgi birikimlerinden yararlandığım ve üzerimde çokça emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı' nın tüm öğretim üyelerine ve tüm çalışanlarına, çalışma grubunun oluşturulması sırasında katkı sunan Prof. Dr. Haydar ERDOĞAN'na teşekkür ederim. Yardım ve önerileri ile yüksek lisans eğitimimin başından beri tezimin oluşmasına destek olan, teorik ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen Dr. Ayça TAŞ, Dr. Erkan GÜMÜŞ'e teşekkür ederim. Yanımda olan, beni destekleyen bana azim veren tüm dostlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim. Her konuda yanımda olan, tüm kararlarıma saygı duyan, eğitimim boyunca fedakârlık yapmaktan çekinmeyen, sevgilerini şevkatlerini hep hissettiğim canım annem Nazike ÖZMEN'e ve babam Mehmet ÖZMEN'e çok teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| ÖZET .....  | iii  |
| ABSTRACT .....  | iv   |
| TEŞEKKÜR .....  | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                     | viii |
| TABLolar DİZİNİ.....                                      | ix   |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                  | x    |
| 1.GİRİŞ.....  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                     | 1    |
| 2.1.Kanser .....  | 1    |
| 2.2. Göz Tümörleri.....                                   | 4    |
| 2.3. Göz Kapağı .....                                     | 4    |
| 2.3.1. Göz Kapağı Tümörleri .....                         | 5    |
| 2.4. Konjonktiva .....                                    | 10   |
| 2.4.1. Konjonktiva Tümörleri .....                        | 10   |
| 2.5. Orbita .....   | 11   |
| 2.5.1. Orbita Tümörleri .....                             | 12   |
| 2.6. MAPK.....  | 12   |
| 2.7. DUSP Ailesi.....                                     | 14   |
| 2.7.1. DUSP1 ve Fonksiyonları.....                        | 16   |
| 2.7.2. DUSP2 ve Fonksiyonları.....                        | 19   |
| 2.7.3. DUSP4 ve Fonksiyonları.....                        | 20   |
| 2.7.4. DUSP6 ve Fonksiyonları.....                        | 21   |
| 2.7.5. DUSP10 ve Fonksiyonları.....                       | 23   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                   | 26   |
| 3.1. Kullanılan cihazlar .....                            | 26   |
| 3.2. Kullanılan plastik malzemeler .....                  | 26   |
| 3.3. Kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler .....      | 26   |
| 3.4.Hasta ve Kontrol grubu.....                           | 27   |
| 3.5. Real Time PCR metoduyla Gen ekspresyon analizi ..... | 27   |
| 3.5.1.Tümör Dokusundan RNA İzolasyonu.....                | 27   |
| 3.5.2.Kontrol Dokusundan RNA İzolasyonu .....             | 28   |
| 3.5.3. cDNA Sentezi.....                                  | 29   |

|  |    |
|--|----|
| 3.5.4. Eş zamanlı PCR .....                      | 31 |
| 3.5.5. Primerler.....                            | 32 |
| 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                     | 34 |
| 5. BULGULAR .....                                | 35 |
| 6. KAYNAKLAR.....                                | 62 |
| 7. İZİNLER.....                                  | 83 |
| EK 1. Hasta ve kontrollere ait sorgu formu ..... | 83 |
| EK 2. Etik kurul kararı.....                     | 84 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ.....                                 | 86 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Dünyada, kanserden 2018'den 2040'a kadar olan tahmini ölüm sayısı.....                                  | 1  |
| Şekil 2. 2018'de dünya genelinde, tüm kanser çeşitlerinde, her iki cinsten ve yaş grubundaki vaka oranları ..... | 2  |
| Şekil 3. Dünyada cinsiyetlere göre en sık görülen kanser oranları .....  | 2  |
| Şekil 4. 2018 yılında Türkiye'deki kanser vakaları .....   | 3  |
| Şekil 5. 2018 yılında Türkiye'de cinsiyetlerine göre kanser vakaları .....                                       | 3  |
| Şekil 6. MAPK sinyalizasyon yolu .....   | 14 |
| Şekil 7. DUSP'ların genel domain yapısı.....   | 15 |
| Şekil 8. <i>DUSP1</i> geninin kromozom lokalizasyonu .....   | 16 |
| Şekil 9. <i>DUSP1</i> domain yapısı.....   | 16 |
| Şekil 10. Fosfatazlar ve MAP kinazların inaktifleştirilmesi .....  | 17 |
| Şekil 11. <i>DUSP1</i> ve MAPK'lar arasındaki negatif feedback diyagramı.....                                    | 17 |
| Şekil 12. <i>DUSP2</i> geninin kromozom lokalizasyonu .....  | 19 |
| Şekil 13. <i>DUSP2</i> sinyal yolları .....  | 20 |
| Şekil 14. <i>DUSP4</i> geninin kromozom lokalizasyonu .....  | 20 |
| Şekil 15. <i>DUSP4</i> domain yapısı.....  | 21 |
| Şekil 16. <i>DUSP6</i> geninin kromozom lokalizasyonu .....  | 21 |
| Şekil 17. <i>DUSP</i> gen ailesinin 3 alt grubu.....   | 22 |
| Şekil 18. <i>DUSP6</i> domain yapısı.....  | 22 |
| Şekil 19. ERK1 / 2'nin <i>DUSP6</i> tarafından inaktifleştirilmesi .....   | 23 |
| Şekil 20. <i>DUSP10</i> geninin kromozom lokalizasyonu .....   | 23 |
| Şekil 21. <i>DUSP10</i> domain yapısı.....   | 24 |
| Şekil 22. Çeşitli uyarıların <i>DUSP10</i> ekspresyonuna etkisi .....  | 25 |
| Şekil 23. <i>DUSP1</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri.....                | 39 |
| Şekil 24. <i>DUSP1</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri .....                       | 39 |
| Şekil 25. <i>DUSP2</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri.....                | 39 |
| Şekil 26. <i>DUSP2</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri .....                       | 40 |
| Şekil 27. <i>DUSP4</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri .....               | 40 |
| Şekil 28. <i>DUSP4</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri .....                       | 40 |
| Şekil 29. <i>DUSP6</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri .....               | 41 |
| Şekil 30. <i>DUSP6</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri .....                       | 41 |
| Şekil 31. <i>DUSP10</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri .....              | 41 |
| Şekil 32. <i>DUSP10</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri.....                       | 42 |
| Şekil 33. <i>GAPDH</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri.....                | 42 |
| Şekil 34. <i>GAPDH</i> gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri.....                        | 42 |
| Şekil 35. Kontrol grubu temel alınarak hasta grubunda, <i>DUSP1</i> , <i>DUSP2</i> , <i>DUSP4</i> , .....        | 44 |

## TABLolar DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1: Anatomik yerleşim bölgelerine göre melanom görülme sıklıkları .....   | 10 |
| Tablo 2: Konjonktiva Tümörlerinin Sınıflandırılması .....  | 11 |
| Tablo 3: Orbital tümörlerin sınıflandırılması .....  | 12 |
| Tablo 4: DUSP'ların sınıflandırılması, kromozomal ve hücre içi lokalizasyonları .....  | 15 |
| Tablo 5: Bazı kanser türlerinde DUSP1 gen ekspresyon düzeyleri .....   | 18 |
| Tablo 6: cDNA sentez kit içeriği.....  | 30 |
| Tablo 7 : Genomik DNA eliminasyon karışımı .....   | 30 |
| Tablo 8 : Reverse Transkriptaz karışımı .....  | 31 |
| Tablo 9: qRT-PCR reaksiyon koşulları.....  | 32 |
| Tablo 10: Döngü programı.....  | 32 |
| Tablo 11: Real Time PCR yönteminde kullanılan primerler, üretici firma ve katalog numaraları ..  | 33 |
| Tablo 12: Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastaların histopatolojik tipleri .....  | 35 |
| Tablo 13: Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastaların demografik bilgileri.....   | 36 |
| Tablo 14: <i>GAPDH</i> , <i>DUSP1</i> , <i>DUSP2</i> , <i>DUSP4</i> , <i>DUSP6</i> , <i>DUSP10</i> genleri içi kontrol grubundan elde edilen Ct değerleri .....        | 37 |
| Tablo 15: <i>GAPDH</i> , <i>DUSP1</i> , <i>DUSP2</i> , <i>DUSP4</i> , <i>DUSP6</i> , <i>DUSP10</i> genleri içi hasta grubundan elde edilen Ct değerleri .....          | 38 |
| Tablo 16: RT-PCR verilerinin kontrol ve tümör dokusu gruplarında ortalama Ct değerleri ve standart sapmaları, kat değişimi p değeri, kat değişimi, kat düzenleme ..... | 43 |
| Tablo 17: 2012 yılında dünya geneline dağılmış kanser çeşitlerine bağlı ölüm sayıları.....   | 45 |
| Tablo 18: 2018 yılında Türkiye geneline dağılmış kanser çeşitleri ve vaka sayıları .....   | 46 |
| Tablo 19: Türkiye'de kansere bağlı ölümlerin yıl ve yaş gruplarına göre dağılımı .....   | 48 |
| Tablo 20 : Bazı mide kanserli çalışmalar ve kanser öyküsü .....  | 49 |
| Tablo 21: Farklı kanser türlerinde DUSP1'in rolleri .....  | 52 |
| Tablo 22: Farklı kanser türlerinde DUSP2'nin olası rolleri .....   | 55 |
| Tablo 23: DUSP6'nın farklı kanser çeşitlerindeki işlevleri .....   | 60 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                   |
|-----------------|-----------------------------------|
| <b>BHK</b>      | Bazal hücre karsinomu             |
| <b>SHK</b>      | Skuamöz hücre karsinomu           |
| <b>SBK</b>      | Sebase bezi karsinomu             |
| <b>HPV</b>      | İnsan papilloma virüsü            |
| <b>IFN a-2b</b> | İnterferon alfa 2b                |
| <b>MMC</b>      | Topikal mitomisin C               |
| <b>PEH</b>      | Psödoepitelyomatöz hiperplazi     |
| <b>SK</b>       | Seboreik keratoz                  |
| <b>KA</b>       | Keratoakanoma                     |
| <b>MKT</b>      | Malign göz kapak tümörleri        |
| <b>SB</b>       | Sebase bezi                       |
| <b>SBK</b>      | Sebase bez karsinomu              |
| <b>MM</b>       | Malign melanomlar                 |
| <b>UV</b>       | Ultraviyole                       |
| <b>DNA</b>      | Deoksiribonükleik asit            |
| <b>RNA</b>      | Ribonükleikasit                   |
| <b>cDNA</b>     | Komplementer DNA                  |
| <b>DUSP1</b>    | <i>Çift özgülüklü fosfataz 1</i>  |
| <b>DUSP2</b>    | <i>Çift özgülüklü fosfataz 2</i>  |
| <b>DUSP4</b>    | <i>Çift özgülüklü fosfataz 4</i>  |
| <b>DUSP6</b>    | <i>Çift özgülüklü fosfataz 6</i>  |
| <b>DUSP10</b>   | <i>Çift özgülüklü fosfataz 10</i> |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>GAPDH</b>           | Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz   |
| <b>MAPK</b>            | Mitogen ile aktive edilmiş protein kinaz                                 |
| <b>ERK</b>             | Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz  |
| <b>MKP1</b>            | MAP kinaz fosfataz 1   |
| <b>JNK</b>             | Jun N-terminal kinaz   |
| <b>ERK1/2</b>          | Ekstraselüler sinyal-regüle kinazlar 1/2                                 |
| <b>ROS</b>             | Reaktif oksijen türleri  |
| <b>TXY</b>             | Thr-Xaa-Tyr  |
| <b>MAPKKK</b>          | MAPK kinaz kinazları   |
| <b>MAPKK</b>           | MAPK kinazları   |
| <b>CDC42</b>           | Hücre bölünme döngüsü 42   |
| <b>RHO</b>             | RAS homologue  |
| <b>MKB</b>             | MAP kinaz bağlayıcı  |
| <b>KIM</b>             | Kinaz etkileşimli motif  |
| <b>MAP</b>             | Mitojenle aktive olan protein  |
| <b>MKP2</b>            | MAPK fosfataz 2  |
| <b>NLS</b>             | Nükleer lokalizasyon sinyal  |
| <b>MKP5</b>            | MAPK fosfataz 5  |
| <b>EGF</b>             | Epidermal büyüme faktörü   |
| <b>MAPKAP Kinazı 2</b> | Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz ile Aktive Edilen Protein Kinazı 2 |
| <b>NES</b>             | Nuclear export signal  |

## 1.GİRİŞ

Kanser insidansı ve mortalitesi dünya genelinde giderek artmaktadır. Ölüm nedenleri arasında ülkemizde ve dünyada kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser vakaları arasında en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, meme, kolorektal, prostat, mide, karaciğer, özafagus kanserleri şeklinde sıralanmaktadır (1). Orbital lezyonların zarar verici formları ise nadiren tümör oluşturmaktadır fakat hem görmeyi hem de hayatı olumsuz etkilediklerinden dolayı diğer tümör çeşitlerinden farklıdır (2-4). Göz kapağı, korneaya kayganlık sağlamak ve yabancı cisimlere karşı bir bariyer görevi görmekte, göz küresinin normal yapısını ve fonksiyonlarını da korumaktadır (5). Göz kapağı tümörleri, sık karşılaşılan gözün tümöral lezyonlarından (3,6). Bu tümörler benign ve malign tümörler şeklinde sınıflandırılabilir (7). Konjonktiva, yabancı cisimlere ve dış kaynaklı zarar verici mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyer görevi görür, gözün serbest hareket etmesine olanak sağlar, gözyaşı için bir rezervuardır (8,9). Konjonktival tümörler göz ve adneksanın en sık görülen tümörlerinden biridir (10). Bu tümörler, hem epitelyal hem de stromal yapılardan kaynaklanabilir (11). Orbita, yaklaşık 40 mm yükseklik ve 45 mm derinliğe sahip kafatası, yüz ve burun kemiklerince sınırlanan, anatomik bir yapıdır (12). Orbita tümörleri oftalmik patolojide nadir görülen kanserlerdir (13).

Oksidatif stres, vücudunuzdaki serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizliktir. (14). İnsanlar, oksidatif strese kaynaklık eden dış faktörlere sürekli olarak maruz kalmaktadır. Bu dış faktörlere örnek olarak ultraviyole ışınları, kimyasal ajanlar, tütün dumanı, tıbbi uygulamalarda kullanılan ilaçlar verilebilir (15). ROS aşırı üretiminin neden olduğu oksidatif stres, göz ile ilgili yüzey hastalıklarının patogeneğinde önemli bir faktördür. *Çift özgülüklü fosfataz 1* (DUSP1) gen ekspresyonunu aktive eden dış uyaranlardan birinin oksidatif stres olduğu bilinmektedir (16). Protein fosforilasyonu, protein kinazların ve fosfatazların aktiviteleriyle dengede tutulan tersinir bir işlemdir. Protein fosforilasyon dengesi, 'mitogen ile aktive edilmiş protein kinaz ' (MAPK'ler) olarak bilinen, protein serin/treonin kinaz ailesinin aktiviteleri ile sağlanır (17). MAPK

yolunun temel üyeleri, 'ekstraselüler sinyal-regüle kinazlar'(ERK), p38 MAPK, ve 'Jun N-terminal kinaz'dır (JNK). MAPK sinyallerinin etkinliği, DUSP'ların aktiviteleri ile azaltılır. DUSP'lar, MAPK'ları doğrudan fosforile ederek etkisiz hale getirir (17). MAPK'lar üzerine etkilerinden dolayı DUSP'lar, 'MAP kinaz fosfataz 1' (MKP1) olarak da bilinmektedir. DUSP'lar, adlarını hedefledikleri substratlardaki hem treonin hem de tirozin kalıntılarını fosforile edebilme kabiliyetlerinden almış heterojen protein fosfataz grubudur (18). DUSP1, mitojen ve stres ile indüklenebilen bir DUSP üyesidir ve tümör biyolojisindeki rolleri giderek artmaktadır (19). DUSP1 ekspresyonu, 'ekstraselüler sinyal-regüle kinazlar 1/2' (ERK1/2) aktivasyonu, büyüme faktörleri, ısı şoku ve oksidatif stres tarafından indüklenir. Ayrıca ERK1/2, DUSP proteinini fosforile eder ve stabilize eder (20). ERK1/2 yolunun aktivasyonu, hücre proliferasyonunu artırır ve maligniteye yol açar (21-24). DUSP1 hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynar. Önemli olarak, DUSP1, yumurtalık kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde aşırı eksprese edilir. DUSP1 hücre ölümünün indüksiyonunu birkaç apoptotik uyarandan inhiye etmektedir (25). Bir anti-apoptotik fosfataz olan DUSP1, çok çeşitli dokularda eksprese edilir ve en yüksek seviyeleri kalpte, akciğerlerde ve karaciğerdedir (26). DUSP1'in aşırı ekspresyonu, prostat, kolon ve mesane kanserleri dâhil olmak üzere birçok insan epitelyal tümöründe gözlenmiştir (27-29). Yakın zamanda ki pek çok farklı DUSP keşfi, DUSP'ların rollerine ve düzenleyici etkilerine olan ilgiyi attırmıştır. Ayrıca son zamanlarda, DUSP'ların hücre proliferasyonu, kanser ve bağışıklık yanıtındaki temel rolleri araştırılmaktadır. DUSP proteinleriyle etkileşim halinde bulunan; MAPK/JNK, MAPK/p38 ve MAPK/ERK proteinlerinin de bu yolakta önemli rolleri olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmada; Göz kapağı, konjunktiva ve orbita tümörlü hastalarda DUSPs gen ailesinin ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

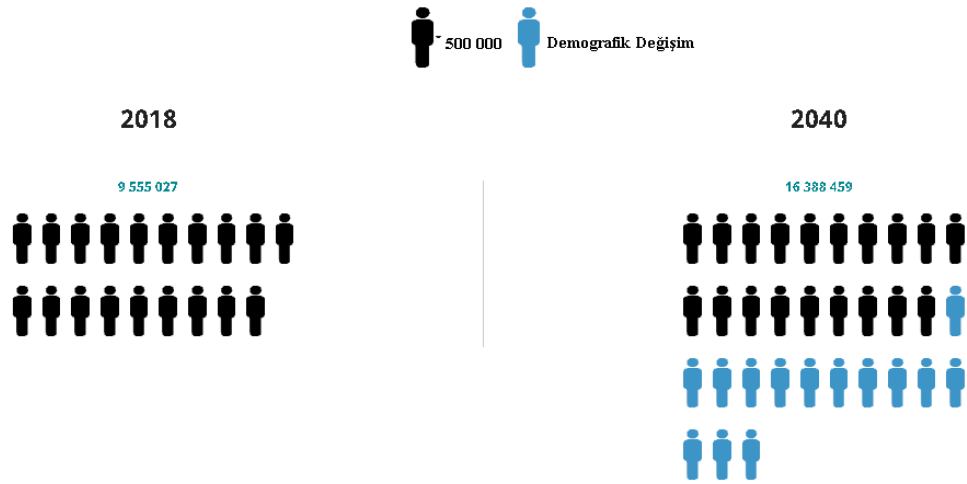


## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kanser

Kanser ülkemizde ve dünya genelinde en önemli sağlık problemidir. Ülkemizde ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde de ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklere göre, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisi kanserdir.

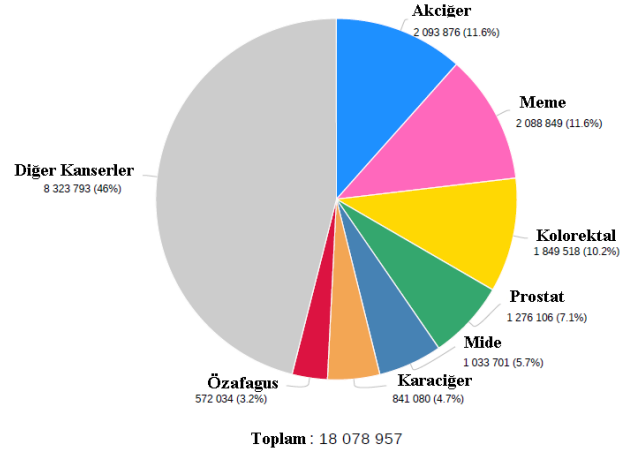
Kanser 2018 yılında, yaklaşık 9 milyon kişinin ölümünden sorumludur. Dünya genelinde 5 erkekten ve 6 kadından biri yaşamları süresince kansere yakalanmaktadır. Sekiz erkekten ve 11 kadından biri ise kanserden dolayı yaşamlarını kaybetmektedir. Şekil 1'de belirtildiği gibi 2040 yılına gelindiğinde ise kanserden dolayı ölen kişi sayısında yaklaşık iki katlık bir artış olacağı tahmin edilmektedir (31).



<http://gco.iarc.fr/today/home>

**Şekil 1.** Dünyada, kanserden 2018'den 2040'a kadar olan tahmini ölüm sayısı

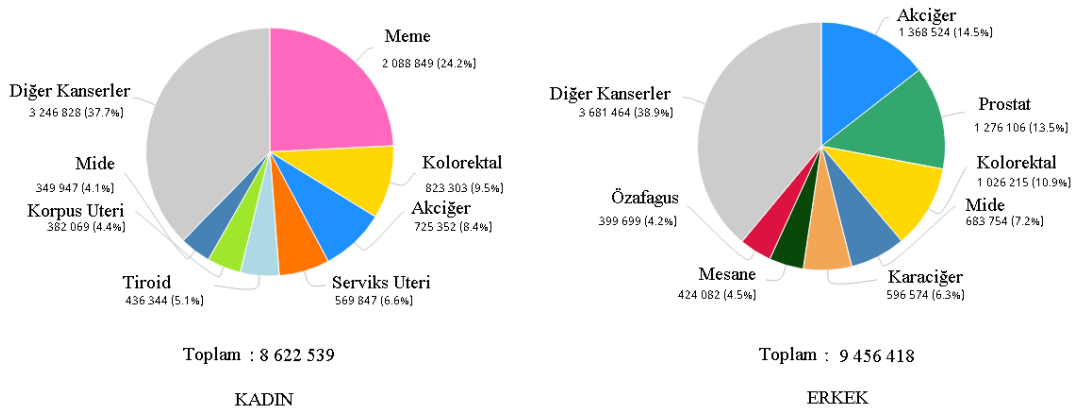
Toplam kanser vakalarının % 11,6'sını oluşturan akciğer kanseri, en sık rastlanan kanser türüdür. Akciğer kanserinden sonra toplam kanser ölümlerinin % 11,6'sını meme kanseri, % 10,2'sini kolorektal kanser, % 7,1'sini prostat kanseri, % 5,7'sini mide kanseri, %4,7'sini karaciğer kanseri, % 3,2'sini özafagus kanseri ve % 46'sını ise diğer kanser türleri oluşturmaktadır (Şekil 2)(1).



<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

**Şekil 2.** 2018'de dünya genelinde, tüm kanser çeşitlerinde, her iki cinsten ve yaş grubundaki vaka oranları

Erkeklerde kanser insidansı kadınlara göre daha fazladır. Kadınlarda en sık görülen kanser, tüm kanser vakalarının % 24,2'sini oluşturan meme kanseri iken erkeklerde sık görülen kanser, tüm kanser vakalarının % 14,5'ni oluşturan akciğer kanseridir. Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde kadınlarda sırasıyla en sık görülen kanserler meme, kolorektal, akciğer, serviks, tiroid, mide şeklinde sıralanmaktadır. Erkeklerde ise en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mide, karaciğer, mesane, özafagus kanserleridir (Şekil 3).

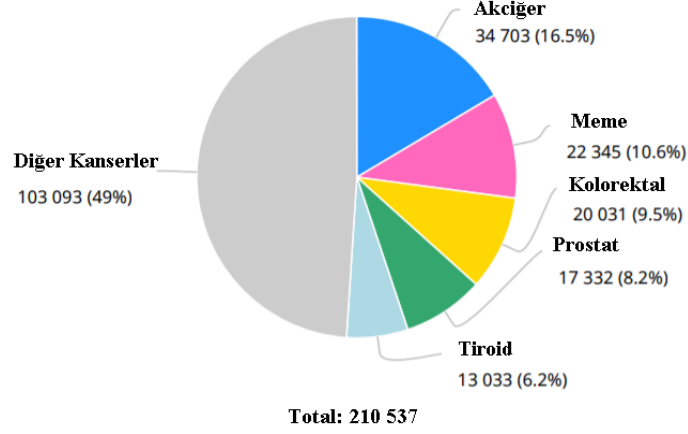


<http://gco.iarc.fr/today/home>

**Şekil 3.** Dünyada cinsiyetlere göre en sık görülen kanser oranları

Ülkemizde her 5 ölümden biri dünyada ise her 6 ölümden biri, kanser nedeniyledir. 2018 yılında ülkemizde 210.537 kişi kansere yakalanmıştır ve tüm kanser

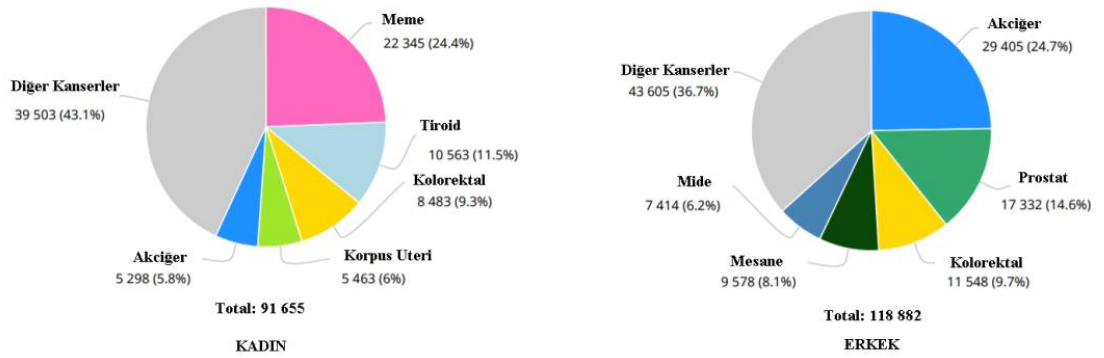
vakalarının % 16,5'ini akciğer, % 10,6'sını meme, % 9,5'ini kolorektal, % 8,2'sini prostat, % 6,2'sini tiroid ve % 49'unu diğer kanser türleri oluşturmaktadır (Şekil 4) (31,32).



<http://gco.iarc.fr/today/home>

**Şekil 4.** 2018 yılında Türkiye'deki kanser vakaları

Türkiye'de 2018 yılında 91.655 kadın ve 118.882 erkek kansere yakalanmıştır. 91.655 kadın bireyin % 24,4'ünü meme, % 11,5'sini tiroid, % 9,3'ünü kolorektal, % 6'sını karpus üteri, % 5,8'ini akciğer ve % 43,1'ini diğer kanserler oluşturmaktadır. 118.882 erkek bireyin % 24,7'ini akciğer, % 14,6'sını prostat, % 9,7'sini kolorektal, % 8,1'ini mesane, % 6,2'sini mide ve %36,7'sini diğer kanserler oluşturmaktadır (Şekil 5).



<http://gco.iarc.fr/today/home>

**Şekil 5.** 2018 yılında Türkiye'de cinsiyetlerine göre kanser vakaları

Orbital lezyonlar oftalmolojide sıklıkla görülmektedir ancak bu lezyonların zarar verici formları nadiren tümör oluşturur (2). Hem görme hem de hayatı tehditlikleri için göz tümörleri göz hastalıkları arasında tektir ve tüm tümör çeşitleri arasında oldukça

benzersizdir (3,4). Göz tümörleri nadir görülen bir tümör çeşitidir (33). Kanser istatistiklerine göre sadece 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 3540 kişiye göz tümörü teşhisi konulmuş, bu kişilerden 350'si hayatını kaybetmiştir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama yıllık, göz tümörü görülme oranı yaklaşık 1/100.000'dir. Erken tedavi gören göz tümürlü kişiler için sağkalım oranı yaklaşık % 80'dir. Bu istatistik, bu nadir hastalığın tespitinin önemini göstermektedir.

## **2.2. Göz Tümörleri**

Göz tümörleri nadiren görülür ve epidemiyolojisi hakkında çok az bilgi vardır (33). Göz tümörlerinin sık gözlenmemesi ve oldukça çeşitli olması, tanılarını zorlaştırmaktadır. Tedavileri: hastanın hayatını, gözünü ve görme gücünü kurtarmaya yöneliktir. Göz tümürlü hastaların tedavileri oküler onkologlar, genel onkologlar, radyoterapistler, patoloğlar ve psikoloğların olduğu multidisipliner bir çalışma gerektirir (4)

## **2.3. Göz Kapağı**

Deri, mukoza ve stromal destek dokudan oluşan göz kapağı derisinin kalınlığı 1 mm'den azdır (35,36). Deri, göz kapağının en yüzeysel tabakasıdır ve vücudun en ince derisi olması bakımından oldukça farklıdır. Aynı zamanda güneş ışığına da en fazla maruz kalan deri bölgesidir (37). Göz kırpma sırasında hızlı göz kapağı hareketlerinin gerekliliğı, cildin oldukça esnek olmasını gerektirir (38). Epidermis, 6-7 hücre katmanından oluşan statik epitelden meydana gelir. Epidermisin altında dermis tabaka bulunur. Bu tabaka elastik lifleri, kan damarlarını, lenfatikleri ve sinirleri içerir. Dermisin altında, çok az ya da hiç yağ içermeyen göz kapaklarının derialtı areolar dokusu bulunmaktadır. Kıl folikülleri ve piloseböz bezleri burada bulunur (36). Göz kapakları, medial ve lateral kantusta birleştirilen üst ve alt göz kapağından oluşmaktadır. Göz kapaklarının ortalama açıklığı yatay genişlikte yaklaşık 30 mm ve dikey yükseklikte yaklaşık 10 mm'dir (39). Göz kapağı, korneaya kayganlık sağlamak ve yabancı cisimlere karşı bir bariyer görevi görmekte, göz küresinin normal yapısını ve fonksiyonlarını da korumaktadır (5). Kornea yüzeyinin kayganlığı, göz kapağının düzenli olarak açılıp kapanmasıyla yüzeye yayılan koruyucu bir gözyaşı filmi ile sağlanmaktadır (40). Göz kapağı tüm bu görevlerinin yanı sıra çeşitli lezyonların da

gelişebileceği önemli bir bölgedir (5). Göz kapağı anatomisindeki bozulmalar, kornea ve oküler yüzeyin bütünlüğünde de zararlı olabilmektedir (39).

### **2.3.1. Göz Kapağı Tümörleri**

Deri tümörleri baş ve boyun bölgesinde, perioküler bölge tümörleri ise sıklıkla göz kapaklarında yerleşim göstermektedir. Göz kapağı tümörleri, sık karşılaşılan gözün tümöral lezyonlarından (3,6). Göz kapağı tümörlerinin görülme sıklığı yaş ile doğru orantılıdır. Ayrıca tümörlerin göz kapağındaki yaygın yerleşim bölgeleri alt kapak ve iç kantustur (41). Göz kapağında gözlenen iyi huylu ya da kötü huylu lezyonlar; histolojik özellikleri ve tedavisinde uygulanan cerrahi prensipler açısından, vücudun diğer bölgelerindeki cilt lezyonlarından farklıdır (42). Göz kapağı tümörleri benign ve malign tümörler şeklinde sınıflandırılabilir. Malign lezyonlara %100 tanı konmadığı için benign lezyonlardan ayırt edilebilmesi için histopatolojik inceleme önerilmektedir (7). Göz kapağı metastazı nadiren meydana gelir ve tüm malign göz kapağı lezyonlarının % 1'inden daha azını oluşturur (43-46).

#### **2.3.1.1. Benign Göz Kapağı Tümörleri**

Çok çeşitli lezyonlar perioküler bölgede cildi, benign ve malign olarak etkileyebilirler. Tüm kapak tümörlerinin yaklaşık %73–86 sını benign göz kapağı tümörleri oluşturmaktadır. Benign göz kapağı tümörlerinin tanıları çoğu vakada basit olsa da lezyonların histopatolojik olarak her zaman doğrulanması istenmektedir (47,48). Göz kapağının en sık görülen benign tümörleri skuamöz papilloma, psödoepitelyomatöz hiperplazi, seboreik keratoz, keratoakanomadır.

##### **2.3.1.1.1. Skuamöz Papilloma**

İnsan papilloma virüsü (HPV), onkojenik bir virüstür. HPV'ü 8 kb uzunluğunda, kapalı, dairesel ve çift şeritli bir DNA'dan oluşur (49). Bugüne kadar 50'den fazla HPV türü tanımlanmış ve bazılarının tümör lezyonlarının gelişiminde önemli bir role sahip olduğu kanıtlanmıştır (50). Skuamöz papilloma, çocuk ve erişkinlerde gözlenir (51). Çocuklarda, HPV 6, 11 veya 16'nın konjonktival epitelyumu enfekte etmesi ile gelişir,

yetişkinlerde HPV enfeksiyonu ve immün yetmezliği ile ilişkilidir (52). Skuamöz papilloma düşük maligniteye sahiptir ve yaygın olarak cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğu tahmin edilmektedir (53-56). Kriyoterapi ile yapılan “no-touch” tekniği, tercih edilen bir cerrahi müdahaledir. Lazer, dinitroklorobenzenemoterapi, interferon alfa 2b (IFN a-2b) ve topikal mitomisin C (MMC) damlaları da skuamöz papilloma'nın diğer tedavi yöntemleridir (57-61).

#### **2.3.1.1.2. Psödoepitelyomatöz Hiperplazi**

Mukozal ve kütanöz yüzey epitelinin epitelyal çoğalması, psödoepitelyomatöz hiperplazi (PEH) olarak tanımlanmaktadır. PEH, benign bir lezyondur ve tedavisi konservatiftir. PEH, malign bir tümör olan yassı hücreli karsinom ile benzerlik göstermekte ancak yassı hücreli karsinom tedavisinde cerrahi müdahale gerekmektedir. Benign ve malign oluşumların ayırıcı tanıları zor olduğu durumlarda immünohistokimyasal boyalar tanıda yardımcıdır (62, 63).

#### **2.3.1.1.3. Seboreik Keratoz**

Seboreik keratoz (SK), epidermal keratinositlerden köken alan, sık karşılaşılan ancak etyolojisi bilinmeyen benign bir deri tümörüdür (64). Görülme sıklığı yaşla doğru orantılıdır ve genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (65). SK çoğunlukla açık kahverengi olmakla beraber değişik renkler gösterebilir. Kirlili sarı, gri, kahverengi ve siyah renkli lezyonlara rastlanabilmektedir (66). Bazal hücreli papilloma, bazal hücreli akantom, benign keratoakantom, senil verruka, senil keratoz, seboreik verruka, olarak da adlandırılmaktadır (67-69). SK selim yapısı ve genellikle asemptomatik seyretmesi nedeniyle tedavi edilemeyebilir ancak lezyonlar kriyoterapi, küretaj, elektrodessikasyon ve lazer yöntemleriyle uzaklaştırılabilir (64).

#### **2.3.1.1.4. Keratoakanoma**

Keratoakanoma (KA) genellikle yaşlı bireyleri etkileyen kütanöz bir tümördür. KA, dudaktaki vermilyon sınırı dâhil olmak üzere yaygın olarak baş ve boyun bölgesinde bulunmaktadır. Çoğunlukla güneşe maruz kalan kronik bir cilt üzerinde

gelişirler fakat güneşe aşırı maruz kalmayan ciltte de görülebilmektedirler. KA'nın histolojik yapısı ve hızlı büyümesi klinisyenler ve patologlar için tanıyı zorlaştırmaktadır (70-72). Özellikle KA, kısa proliferatif fazda, skuamöz hücreli karsinoma (SHK) benzeyen histolojik özellikler barındırsa da SHK ile karşılaştırıldığında belirgin genetik sapmalara sahiptir (73-75). KA genellikle teşhis ve tedavi edilmezler. Çünkü KA gelişimi bazen kendiliğinden, bazen de birkaç ay içinde gerileyebilir. Teşhis edilmesi halinde sıklıkla cerrahi eksizyon ile tedavi edilir (76-78).

### **2.3.1.2. Malign Göz Kapağı Tümörleri**

Cilt malign tümörlerinin %9-%15'ini malign göz kapak tümörleri (MKT) oluşturur (79). Göz kapağı ve göz çevresinde görülen yaygın deri tümörleridir (80). MKT'leri yaygın görülme oranlarına göre %85-%90 bazal hücreli karsinom, %0,5-%1 skuamöz hücreli karsinom, %0,5-%5 sebace bez karsinomu ve %1 malign melanom şeklinde sıralanmaktadır (79). MKT'inde tanı genellikle klinik görünümle konulur, daha sonra biyopsi yapılır ve histopatolojik incelemeyle kesin tanıya varılır. Kesin tanıdan sonra tedavi planlanır (81).

#### **2.3.1.2.1. Bazal Hücreli Karsinom**

Bazal hücreli karsinomu (BHK) ilk kez 1824 yılında Arthur Jacob tarafından tanımlanmıştır (82). BHK en sık görülen deri tümörlerinden biri olarak kabul edilmekte (83) ve bütün deri tümörlerinin % 50- 75'ini oluşturmaktadır(84-86). BHK, malign epitelyal tümörlerin % 75'ini ve göz kapaklarını etkileyen vakaların % 90'ını oluşturur (47,87-96). BCC, epidermisin bazal hücrelerinden köken alır, pembe bir renk ile karakterizedir. Ancak bazen ülserasyon ve kanama şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (97). Yaşam boyunca hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (98). İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır ve vakaların çoğu 50-80 yaş aralığındaki bireylerde görülmektedir (99,100). Kırk yaş altındaki kişilerde de görülme insidansı giderek artmaktadır (101). Erkeklerde görülme durumu kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır (99). Etyolojik faktörler; solar radyasyona (ultraviyole ışınları) maruziyet, açık renkli ten, human papilloma virus enfeksiyonları, infrared radyasyonu, inorganik arsenik, travma, immunsupresyon ve genetik yatkınlıktır (84,102-104). Primer olgular

ile %74 oranında baş ve boyun bölgesi gibi güneşe maruz kalan alanlarda karşılaşılmaktadır (105,106). Güneşe çok fazla maruz kalmasına rağmen ön kol ve ellerde nadirdir (107-109). Baş ve boyun bölgesinin BHK 'lerinin % 20'den fazlası göz kapağındadır. Göz kapaktakilerin % 50'den fazlası alt kapakta, % 30'u medial kantusta, % 15'i üst kapakta ve % 5'i lateral kantukta görülür (97). Lezyonların çoğunluğu alt göz kapağı ve iç kantüste gelişir, yavaş ilerleme gösterir (110,111). BHK'da metastaz nadir gözlenebilir de göz kapaklarının BHK 'sinde hastalığın tekrar etme riski yüksektir. BHK genellikle ölümcül değildir, ancak teşhis edilmesi uzun sürer ise göz kapağının işlevinde kayıp ve görünümünde bozulmalar olacaktır (97). BHK cerrahi müdahale, radyoterapi, fotodinamik tedavi, kriyoterapi, topikal kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir (112).

#### **2.3.1.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom**

SHK deri ve mukozalardaki epitelyal keratinositlerden köken alan, hematojen, lenfojen, perinöral ve direkt yayılım gösterebilen, anaplazi, hızlı büyüme, lokal invazyon ve metastaz özellikleri bulunan malign bir tümördür (112, 113). SHK'nın sinonimi epidermoid karsinomdur, deri kanserleri arasında ikinci sıklıkta ve özellikle erkeklerde daha yaygın görülmektedir (114, 115). BHK'dan sonra ikinci en sık görülen kutanöz malignitedir (113). SHK: cilt, dudaklar, ağız, özofagus, baş/boyun, idrar yolu, prostat, akciğerler, vajina ve serviks dahil olmak üzere skuamöz epitel ile kaplı organlarda meydana gelebilir (116). SHK güneşe çok maruz kalan yüz, eklem gibi bölgelerdeki sıklığı, yoğun güneş ışını alan coğrafik enlemlerde daha yüksektir (117). Göz çevresinde en çok etkilenen bölge alt göz kapağıdır, daha sonra bunu sırasıyla iç kantus, üst kapak ve dış kantus takip eder (118). SHK, beyaz popülasyonlarda görülen yaygın bir hastalıktır (115). Açık tenli nüfusun fazla olduğu Avustralya'da güneşe maruz kalma oranı fazladır ve Avustralya dünyadaki en yüksek SHK görülme oranına sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yeni 100-150 bin arası SHK vakası kaydedilmektedir (115, 119, 120). Ülkemizde SHK, malign deri kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (121). SHK'lar göze çok yakın yerleştiği için özellikle orbitaya yayılma olasılıkları yüksektir (122). Prognozunu tümörün büyüklüğü ve derinliği etkiler. Tedaviye başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. Tümör, cerrahi müdahale veya radyoterapi ile tedavi edilebilir (112).



### **2.3.1.2.3. Sebace Bez Karsinomu**

Cildin ve memelilerin kıllarını kayganlaştırmak için sebum adı verilen yağlı/mumsu bir madde salgılayan derideki mikroskopik bezler sebace bezi (SB) olarak adlandırılmaktadır (123). Tüm cilt bölgelerine dağılmış olmasına rağmen özellikle yüz ve kafa derisinde bol miktarda bulunmaktadır(124). Sebace bez karsinomu (SBK) göz kapağında meibomian veya Zeis bezinden kaynaklanır (125). SBK' u, BHK'dan sonra en sık görülen ikinci kapak malignitesi olabilir. Multifokal kökenlidir ve pagetoid yayılım gösterirler. Tümör, kadın oranının fazla olduğu yaşlı popülasyonunda sıklıkla görülür. Ortalama teşhis yaşı 60'lı yaşlardır ancak 3.5 yaşından küçük çocuklarda da hastalık teşhisinin konulduğu bildirilmiştir (126). BHK veya SHK'un aksine, SBK meibomian bezinin fazla olması nedeniyle üst göz kapağında 2-3 kat daha sık görülür. Malign göz kapağı tümörlerinin yaklaşık %1-5'ini oluşturur (127). Göz kapağı SBK agresif bir tümördür. Bu göz kapağı kaynaklı SBK'ları sıklıkla metastaza neden olurlar. Vücudun diğer bölgelerinde görülen SBK'larına göre göz kapağındaki SBK'larının metastaz yapma oranları daha fazladır (128). Metastaz ile ilgili ölümlerin % 3–41'ni göz kapağı SBK'ları oluşturmaktadır (129). SBK'ların tanı ve tedavilerinde immünohistokimya, moleküler biyoloji ve elektron mikroskopisi kullanılmaktadır. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin tümü SBK'nin tedavisinde tercih edilmektedir (126).

### **2.3.1.2.4. Malign Melanom**

Tüm kanserlerin %2-3'ünü malign melanomlar (MM) oluşturur ve cilt kanserleri arasında en sık mortalite nedenidirler (130,131). İnsidansı yaş ilerledikçe artmaktadır (132). Derinin melanoblast hücrelerinden köken alırlar. MM'lar belirli alanlarda daha sık olmak üzere derinin her yerine yerleşebilirler (133). Genellikle her iki cinsiyette baş-boyun bölgesinde % 32, gövdede % 50, üst ekstremitelerde % 31, alt ekstremitelerde %64 sıklıkla görülürler (Tablo 1) (134). MM erkeklerde % 36 oranında en sık gövdede görülür ve bunu % 20 oranı ile baş ve boyun bölgesi takip eder, kadınlarda ise %47 oranında alt ekstremitelerde sık görülür (132).

**Tablo 1:** Anatomik yerleşim bölgelerine göre melanom görülme sıklıkları

| <b>Lokalizasyon</b> | <b>Erkek (%)</b> | <b>Kadın (%)</b> |
|---------------------|------------------|------------------|
| Baş-Boyun           | 20               | 12               |
| Gövde               | 36               | 14               |
| Üst Ekstremit       | 14               | 17               |
| Alt Ekstremit       | 17               | 47               |

(134)

Göz kapaklarının MM'u, konjonktival yüzey dışında, tüm göz kapağı tümörlerinin yaklaşık % 1'ini ve baş ve boyun bölgesindeki derideki MM'un % 7'sinden biraz daha azını oluşturur (135). Melanom tedavi edilmezse, oluşma süresi tiplerine göre değişmekle birlikte, genellikle metastaz yaparak ölümle sonuçlanır. Erken tanı durumunda tümör ortadan kaldırılabilir. Hastalıkla mücadelede ilk aşama tümör oluşumunu önlemektir, daha sonra erken tanı koyma, tanıyı kesinleştirme, gizli odakları araştırma, lezyonu yok etme, tekrarını önleme ve hastaların ömrünü uzatmak gelir.

#### **2.4. Konjonktiva**

Konjonktiva, yabancı cisimlere ve dış kaynaklı zarar verici mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyer görevi görür, gözün serbest hareket etmesine olanak sağlar, gözyaşı için bir rezervuardır (8, 9). Konjonktiva; palpebral konjonktiva, forniksler ve bulber konjonktiva olmak üzere üç bölümden oluşur. İnce, saydam yapıdaki muköz bir membrandır, epitel ve stromadan oluşur. Göz kapaklarının iç kısmını ve skleranın ön kısmını örter (51, 136, 137). Epitel hücreleri arasında Goblet hücreleri bulunmaktadır. Goblet hücreleri en fazla konjonktivanın karünkül ve plika semilunaris bölgelerinde bulunur ve musin salgırlar. Yardımcı gözyaşı bezleri olan Wolfring ve Krause bezleri konjonktiva stromasında yer alırlar ve stroma, damardan zengin gevşek bağ dokusundan oluşur. Palpebral arter ve anterior siliyer arter konjonktivanın arteriyel beslenmesinden sorumludur (136, 137).

##### **2.4.1. Konjonktiva Tümörleri**

Konjonktival tümörler göz ve adneksanın en sık görülen tümörlerinden biridir (10). Klinik ve histopatolojik olarak vücuttaki diğer mukozalardan kaynaklanan tümörlerle benzerlik gösterirler. Konjonktival tümörlerin tipleri ve sıklığı birçok

demografik özelliklerle çeşitlilik göstermekle birlikte konjonktiva içindeki yerleşim yerlerine göre de farklılık sergiler (Tablo 2) (138).

**Tablo 2:** Konjonktiva Tümörlerinin Sınıflandırılması

| <b>Konjonktiva Tümörlerinin Sınıflandırılması</b>          |  |
|--|--|
| Konjenital tümörler  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dermoid</li><li>• Epibulber osseöz koristom</li><li>• Kompleks koristom</li></ul>    |
| Konjonktiva yüzey epitelinin benign tümörleri              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Papillom</li><li>• Hereditör benign intraepitelyal diskeratoz</li></ul>              |
| Konjonktiva yüzey epitelinin premalign ve malign tümörleri | <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjonktival intraepitelyal neoplazi</li><li>• Yassı hücreli karsinom</li></ul>      |
| Konjonktivanın melanositik tümörleri                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nevüs</li><li>• Primer edinsel melanozis</li><li>• Malign melanom</li></ul>          |
| Karunkuler tümörleri                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Papillom</li><li>• Nevus</li><li>• Piyojenik granülom</li></ul>                      |
| Konjonktivanın stromal tümörleri                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Vasküler tümörler</li><li>• Lenfoid tümörler</li><li>• Metastatik tümörler</li></ul> |
| Diğer konjonktiva tümörleri                                |  |

(51)

Bu tümörler, konjonktivayı oluşturan tüm hücrelerde oluşabilir ancak en sık epitelyal ve melanosit kökenlidir (11). Epitelyal tümörler tüm konjonktiva tümörlerinin üçte birini oluşturmaktadırlar ve güneş ışınlarına oldukça çok maruz kalan ülkelerde yaygın gözükmektedir. Melanositik tümörler daha iyi huylu olup yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir (51, 139).

## 2.5. Orbita

Orbita, yaklaşık 40 mm yükseklik ve 45 mm derinliğe sahip kafatası, yüz ve burun kemiklerince sınırlanan, anatomik bir yapıdır (12). Orbita; frontal, zigomatik, maksiller, sfenoid, lakrimal, palatin, ve etmoid kemiklerinden oluşur (140). Orbita, enfeksiyöz, tümöral veya immünolojik, primer veya sekonder kökenli pek çok kitleye kaynaklık edebilir. Bu çeşitlilik oftalmologların kitleye tanı koymalarını zorlaştırmakta, hekimin kitleye dikkatli yaklaşmasını gerektirmektedir. İndirek yöntemlerle tanı koymak zordur ve kesin tanı için biyopsi gerekmektedir (141, 142).

### 2.5.1. Orbita Tümörleri

Orbita tümörleri oftalmik patolojide nadir görülen bir hastalıktır (13) ve insidansı o ülkenin koşullarına bağlı olarak farklılık göstermektedir (143). Bu tümörler primer ya da sekonder olabilirler (Tablo 3)(144). Semptom ve belirtilerinin oldukça çeşitli olması oftalmologların teşhis ve tanı koymalarını zorlaştırmaktadır.

**Tablo 3:** Orbital tümörlerin sınıflandırılması

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Primer Orbital Tümörler</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Koristoma</li><li>• Vasküler tümörler</li><li>• Yağ dokusu tümörleri</li><li>• Fibröz tümörler</li><li>• Kas tümörleri</li><li>• Kıkırdak tümörleri</li><li>• Kemik tümörleri</li><li>• Nöral tümörler</li><li>• Lakrimal Bez tümörleri</li><li>• Retiküloendoteliyal, Lenfoid ve Myeloid sistem tümörleri</li><li>• Diğer çeşitli tümörler</li></ul> |
| <b>Sekonder Orbital Tümörler</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Komşuluk yoluyla direkt yayılım</li><li>• Metastatik tümörler</li></ul>   |

(144,145)

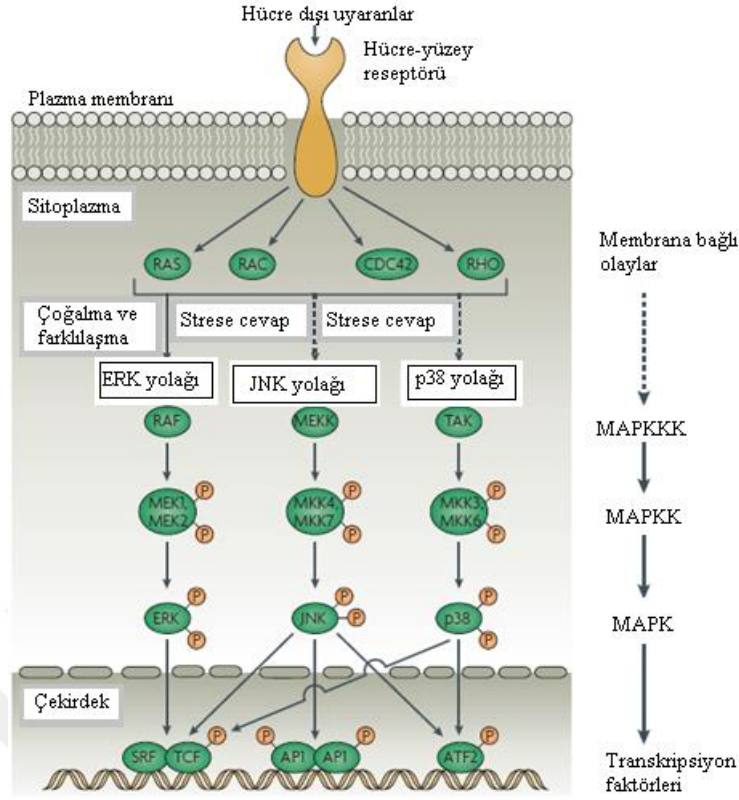
### 2.6. MAPK

Protein kinazlar, hücredeki proteinlerin serin, treonin veya tirozin yan zincirine kovalent olarak fosfat bağlayan enzimlerdir. Proteinlerin bu şekildeki fosforilasyonu ile birçok hücresel fonksiyon düzenlenir. Özellikle enzimatik aktiviteler, diğer proteinler ve moleküller ile etkileşimler, hücre içindeki lokalizasyonlar ve proteaz aktiviteleri proteinlerin fosforilasyonları ile kontrol edebilir (146). MAPK'lar, tek hücreli organizmalardan, insanlar da dahil olmak üzere daha kompleks organizmalara kadar evrimi sırasında yüksek oranda korunmuş protein kinazların bir ailesini oluşturur. MAPK'lar serin / treonin protein kinazlarıdır. Çoğalma, farklılaşma, gelişme, bağışıklık fonksiyonu ve apoptoz da dâhil olmak üzere pek çok hücresel süreçte önemli bir role sahiptir (147). MAPK'ların bu önemli hücresel fonksiyonları nedeniyle, hastalıklar arasındaki ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır (148). Memeli MAPK'ları Thr-Xaa-Tyr (TXY) motifine dayalı olarak üç ana gruptan meydana gelir (149). Bunlar, p42/p44 MAPK'ları veya ERK'lar, JNK1, JNK2, JNK3 ve p38 MAPK'lardır ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) (150, 151). Bunların dışında ERK5, 4. bir MAPK olarak yakın zamanda tanımlanmıştır ve yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (152). Biyokimyasal olarak tanımlanmış insan ve fare genomlarının dizilenmesi çalışmalarında farklı protein kinazlar da tanımlanmıştır.

Bunlar MAPK'lar gibi işlev görebilir, ancak yine de iyi karakterize edilmemiştir. ERK7 bu kategoride olası bir MAPK adayıdır (153).

MAPK aktivasyonuna yol açan sinyaller genellikle hücre yüzeyinde, çeşitli membrana bağlı reseptörler tarafından başlatılır. Şekil 6'da görüldüğü gibi MAPK yolları, MAPK kinaz kinazlarının (MAPKKK'ler) iki serin kalıntısındaki MAPK kinazlarının (MAPKK'lar) fosforilasyonundan başlayarak birbirini takip eden fosforilasyon olaylarının bir kaskadında aktive edilir. MAPK'lar üzerinde bulunan treonin ve tirozin kalıntılarının fosforilasyonu, substrat erişilebilirliğini ve katalizini artıran proteinde önemli bir konformasyonel değişime neden olur. MAPK yollarını, aktive eden hücre dışı uyarıcılar RAS, RAC, CDC42 (hücre bölünme döngüsü 42) ve RHO (RAS homoloğu) gibi GTPaz'lardır (147).

Moleküler seviyede MAPK yolağı neredeyse her aşamada çeşitli mekanizmalar tarafından düzenlenebilir. Bu mekanizmalar, reseptörün sinyale olan afinitesini azaltmayı, sinyal komplekslerinin reseptörlerden ayrılmasını ve yolaktaki bazı mediyatörlerin deaktivasyonunu içerir (147). Memelilerde MAPK aktivitesinin düzenlemesi oldukça büyük bir protein fosfataz grubu olan çift özgülüklü MAPK fosfatazlar tarafından gerçekleştirilir (MKP'lar veya DUSP'lar) (154). MAPK'ların inaktif hale gelmesi kısmen çift özgülüklü fosfatazlara (DUSP) bağlıdır (155). DUSP'lar, tek bir substrat içinde hem fosfotirozin hem de fosfoserin/fosfotreonin kalıntılarını defosforile edebilen heterojen bir protein fosfataz grubudur.

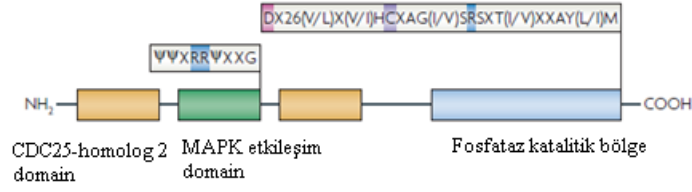


(147)

Şekil 6. MAPK sinyalizasyon yolu

## 2.7. DUSP Ailesi

Hem treonin/serin hem de tirozin kalıntılarını defosforile edebilmeleri nedeniyle bu fosfataz ailesi çift özgüllüklü fosfataz (DUSP) ailesi olarak adlandırılmıştır (156). DUSP'e Şekil 7'de görüldüğü gibi yapısal olarak, yüksek oranda korunmuş bir C-terminal katalitik bölgede ve daha az korunmuş bir N-terminal bölgeye sahiptir (147). Genel olarak tüm DUSP'lerin katalitik bölgesinde korunmuş bir aspartik asit, sistein ve arjinin kalıntılarını içeren fosfataz domaini bulunmaktadır (156). DUSP'ların N-terminal alanında, CDC25 homoloji 2 domaini ve MAP kinaz bağlayıcı (MKB) motif veya kinaz etkileşimli motif (KIM) olarak 2 adet bazik amino asit kümesi bulunmaktadır. KIM motifinin görevi, enzim-substrat etkileşimini sağlamak için MAP kinazlar ile etkileşime girmektir. İnsan genomu, 30 *DUSP* geni içerir. Bunlardan 11 tanesi yapılarında N-terminal MAPK-bağlanma bölgesi bulundurur (157). Bazı DUSP'e C-terminal alanında prolin (P), glutamik asit (E), serin (S) ve treonin (T) bakımından zengin bir peptid dizisi bulundurur. Bu dizi PEST domainidir ancak bu işlevleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (158).



(147)

**Şekil 7.** DUSP'ların genel domain yapısı

DUSP'e dizi benzerliklerine, gen yapılarına, substrat spesifikliklerine ve hücre lokalizasyonlarına göre üç ayrı gruba ayrılabilir. Tablo 4'de görüldüğü gibi bu gruplarda ilki DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP5'ten oluşur (159). İkincisi DUSP6, DUSP7, DUSP9, DUSP10'dan oluşur. Üçüncü grup ise DUSP8 ve DUSP16'yı içermektedir. Grup I'deki DUSP'e nükleusta, grup II'deki DUSP'e sitozolde, grup III'deki DUSP'e hem nükleusta hem de sitozolde lokalizedir.

Son zamanlarda araştırmacılar, DUSP'lerin kanser tedavisi ve immün regülasyondaki olası rolleri üzerine odaklanmıştır. Bu enzimlerin çoğunun biyokimyasal özellikleri ve katalitik aktiviteleri iyi bilinmektedir, ancak normal hücrelerde fizyolojik fonksiyonları ve kanser gibi patolojilerdeki rolleri hala belirsizliğini korumaktadır. DUSP'lerin yüksek substrat özgüllükleri, onları MAPK sinyalizasyon yollarının düzenlenmesinde önemli kılmıştır. Bu nedenle DUSP'ler güncel çalışmalarda odak haline gelmiştir (20, 160, 161). Bu kapsamda biz de göz kapağı, konjunktiva ve orbita tümörlü hastalarda *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerinin ekspresyon düzeylerini belirlemeyi ve hastalığın teşhisi ayrıca prognoz yönünden bir öneme sahip olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

**Tablo 4:** DUSP'ların sınıflandırılması, kromozomal ve hücre içi lokalizasyonları

| DUSP  | Alt Grup | Kromozomal Lokalizasyon | Hücre İçi Lokalizasyon |
|-------|----------|-------------------------|------------------------|
| DUSP1 | I        | 5q35                    | Nükleus                |
| DUSP2 | I        | 2p11.2-2q11             | Nükleus                |
| DUSP4 | I        | 8p12-p11                | Nükleus                |
| DUSP5 | I        | 10q25                   | Nükleus                |
| DUSP6 | II       | 12q22-q23               | Sitoplazmik            |
| DUSP7 | II       | 3p21                    | Sitoplazmik            |
| DUSP8 | III      | 11p15.5                 | Nükleus /sitoplazmik   |
| DUSP9 | II       | Xq28                    | Nükleus /sitoplazmik   |

|        |     |       |                      |
|--------|-----|-------|----------------------|
| DUSP10 | II  | 1q32  | Nükleus /sitoplazmik |
| DUSP16 | III | 12p12 | Sitoplazmik          |

(159)

### 2.7.1. DUSP1 ve Fonksiyonları

DUSP'lar, yaklaşık 30 türü içeren geniş bir ailedir ve ilk tanımlanan üyesi DUSP1'dir (MKP-1 olarak da bilinir) (154). İlk kez fare hücrelerinden kültür edilmiş ve tanımlanmıştır (162). DUSP1, mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz aktivitesini düzenleyen fosfatazdır (163). 447 amino asitten oluşur, molekül kütlesi 40 kDa'dır ve kromozom 5q34'de lokalizedir (Şekil 8) DUSP1 nükleusta bulunur, ekspresyon düzeyi kalpte, akciğer ve karaciğerde en yüksek seviyededir (149).



OMIM database

Şekil 8. DUSP1 geninin kromozom lokalizasyonu

DUSP1 proteininin korunmuş C-terminal alanında katalitik bir domain bulunur. Bu katalitik bölge, hedef substratların tirozin/treonin kalıntılarının defosforilasyonu için aktif bölge dizisi içermektedir. DUSP1'in N-terminal bölgesi, lösinden zengin bir diziyi barındırarak nükleer lokalizasyondan sorumludur. N-terminal alanında MAPK'ın (Mitogen activated protein kinase) spesifik olarak bağlanabildiği arginin bakımından zengin kinaz bağlanma bölgesi vardır (Şekil 9) (162).



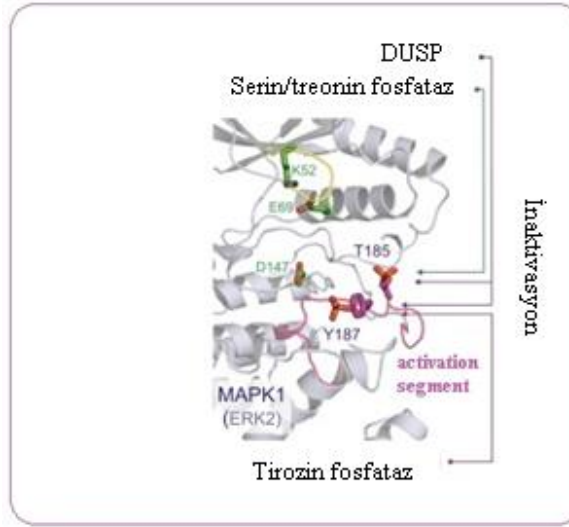
(162)

Şekil 9. DUSP1 domain yapısı

Fosfataz enzimlerinin tamamı, aktivasyon segmentinde bulunan fosfoamino asit kalıntılarında birini veya her ikisini defosforile ederek inaktivasyon işlemini gerçekleştirir. DUSP1'in aktivitesi 20 dakika içinde gerçekleşir. Aktivasyon



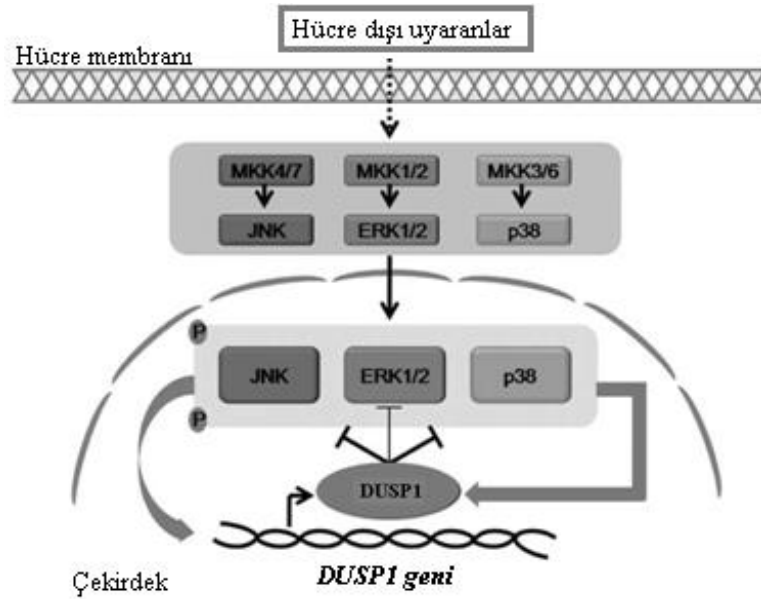
segmentindeki pTEpY motifinin defosforilasyonu ve ardından kinazın deaktivasyonu meydana gelir (161).



(161)

**Şekil 10.** Fosfatazlar ve MAP kinazların inaktifleştirilmesi

DUSP1'in hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz dahil çok çeşitli işlevlerde yer aldığı bulunmuştur (162). DUSP1, MAPK aktivitesini düzenleyen ve tümör biyolojisinde kilit bir role sahip olduğu bilinen önemli bir fosfatazdır (164). Özellikle JNK, p38 MAPK ve ERK gibi MAPK ailesinin 3 önemli alt üyelerini defosforile eder ve inaktif hale getirir (Şekil 10) (165, 166). Başlangıçta DUSP1, ERK 1/2'ye özgü bir fosfataz olarak tanımlansa da sonrasında JNK'ler ve p38 MAPK'lar üzerinde de aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir (167).



(149)

**Şekil 11.** DUSP1 ve MAPK'lar arasındaki negatif feedback diyagramı

*DUSP1* geninin ekspresyon düzeyinin belirlendiği bir çalışmada *DUSP1*'in ERK'lerden ziyade daha çok JNK ve p38'i defosforillediği görülmüştür. Aynı şekilde, *DUSP1* yokluğunda, p38 kinaz ve JNK aktivitesinde bir artışa yol açtığı tespit edilirken makrofajlardaki ERK aktivitesinde bir artışa sebep olmadığı gösterilmiştir (168). Buna karşın, diğer çalışmalar yüksek *DUSP1*'in ERK, JNK ve p38 kinazların defosforilasyonu üzerinde benzer bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Tüm bu araştırmalar toplu olarak değerlendirildiğinde MAPK'ların *DUSP1* ile düzenlenmeleri doku veya hücre tipine ve içeriğine göre değiştiği düşünülebilir (149).

*DUSP1* ekspresyonu, ERK1 / 2 aktivasyonu, büyüme faktörleri, ısı şoku ve oksidatif stres ile uyarılır. Ayrıca, ERK1 / 2, *DUSP1* proteinini fosforile eder ve stabilize hale getirir. ERK1 / 2 yolunun aktivasyonu, hücre çoğalmasını teşvik eder ve malign dönüşümlere sebep olur. ERK sinyal yolları, çeşitli insan kanserlerinde aşırı aktivedir (164). En son, p38 aktivasyonunun 'Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz ile Aktive Edilen Protein Kinazı 2' (MAPKAP kinazı 2) ile birlikte de *DUSP1*'yi stabilize ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle, *DUSP1*, MAPK'lar arasındaki negatif feedback bir ilişki vardır ve *DUSP1* ekspresyon seviyesi, birçok faktör ile düzenlenir (Şekil 11) (20). MAPK yolunun kanser patogenezindeki rolü belirgin bir şekilde ortaya konulmuştur. *DUSP1* ekspresyonu kanser ile ilişkilidir (169). Pankreas, akciğer kanseri, meme, yumurtalık, mide ve prostat kanseri olmak üzere çok çeşitli tümör tiplerinde, *DUSP1*'in aşırı eksprese olduğu, ancak hepatoselüler karsinomda ekspresyonunun azaldığı yapılan ile ortaya konulmuştur (Tablo 5) (170-173).

**Tablo 5:** Bazı kanser türlerinde *DUSP1* gen ekspresyon düzeyleri

| Kanser Tipleri                     | Ekspresyon | Referans |
|------------------------------------|------------|----------|
| Gastrik adenokarsinom              | ↑          | (170)    |
| Larinks yassı hücreli karsinomu    | ↑          | (174)    |
| Oral skuamöz hücreli karsinom      | ↓          | (175)    |
| Küçük hücreli dışı akciğer kanseri | ↑          | (172)    |
| Meme kanseri                       | ↑          | (171)    |
| Pankreas kanseri                   | ↓          | (176)    |
| Epitelyal tümörler                 | ↑          | (28)     |
| Prostat kanseri                    | ↑/↓        | (177)    |

|  |   |       |
|--|---|-------|
| Melanom  | ↑ | (178) |
| Yumurtalık karsinomları (invaziv)                    | ↑ | (173) |
| Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom, mesane, kolon | ↑ | (162) |
| Hepatosellüler kanser, Akciğer                       | ↓ | (162) |
| Yumurtalık karsinomları (invaziv)                    | ↓ | (179) |

### 2.7.2. DUSP2 ve Fonksiyonları

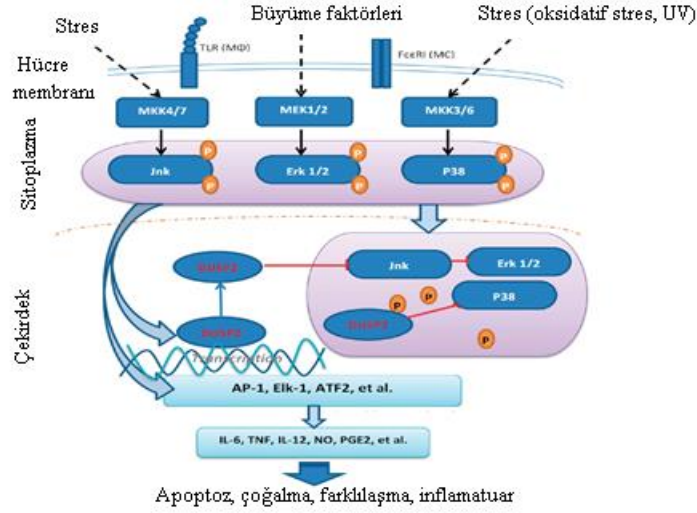
İnsan genomu kabul edilen 30 *DUSP* geni içerir, bunlardan 11 tanesi Erk, Jnk ve p38 MAPK'larına özgüdür. *Çift özgülüklü fosfataz 2 (DUSP2)* geni de bunlardan bir tanesidir (180). Bu gen ilk kez 1993'de insan T hücrelerinden klonlanmıştır. 2q11'de lokalizedir ve 32 kDa molekül kütleline sahip bir proteindir (Şekil 12). *DUSP*'lerden *DUSP2* (*PAC-1* olarak da bilinir), immün hücrelerle yakından ilişkilidir (181). Çoğunlukla yüksek T hücre içeriğine sahip hematopoetik dokularda eksprese edilir. Özellikle timus, dalak, lenf düğümleri, periferik kan, beyin ve karaciğerde eksprese olur. *DUSP2* ilk kez insan T hücrelerinden klonlandığı için günümüze kadarki çalışmaların çoğunda immün regülasyon üzerine etkilerine odaklanılmıştır. *DUSP2* ekspresyonu aktif lökositlerde artar ve bu yüksek ekspresyon inflamasyonla yakından ilişkilidir (166). Bununla birlikte, daha önce elde edilmiş bulgulardan, *DUSP2*'nin kanser gelişiminde de önemli olduğu ortaya konulmuştur (160). *DUSP2* sınıf I'e dâhildir ve nükleusta lokalizedir (160). *DUSP2*, substrat bağlanmasında gerekli 'kinase interaction motif (KIM)' alanı içerir. Substrat fosforilasyonu için bir C-terminal katalitik alanı taşırlar (167, 182).



OMIM database

### Şekil 12. *DUSP2* geninin kromozom lokalizasyonu

*DUSP2*, ERK2 aracılığıyla kısmen tümör baskılayıcısı olarak işlev görür. Radyasyon, hipoksi ve kemoterapötik ajanlar dahil olmak üzere çok çeşitli uyarıcılara yanıt olarak Ras / Mek / ERK yolu ile ERK1 / 2'nin fosforilasyonu, hücre çoğalmasını ve sağ kalımı aktive eder. *DUSP2* sinyal yolları Şekil 13'de gösterilmiştir (183-185). *DUSP2*, çoğunlukla ERK1 / 2 inaktif hale getirir ve p38 MAPK'yide etkisiz hale getirmektedir (186, 187). *DUSP2*'nin ayrıca p53 ve E2F1 aracılığıyla apoptozu düzenlediği belirlenmiştir (188, 189).



**Şekil 13.** DUSP2 sinyal yolları

### 2.7.3. DUSP4 ve Fonksiyonları

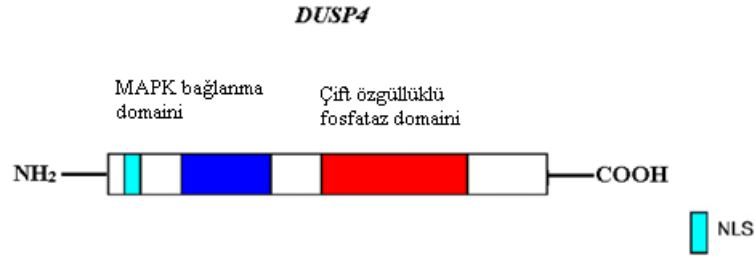
Çift özgüllüklü fosfataz (*DUSP4*), substratları ERK, JNK ve p38 MAPK'larının üçünü de içeren nükleer bir fosfatazdır (190). Yani *DUSP4*, hücre tipine bağlı olarak ERK'lerin, JNK'lerin ve p38'in düzenlenmesi ile ilişkilendirilebilir. *DUSP4* (MAPK fosfataz 2 (MKP2) olarak da bilinir), ERK'lerin, JNK'lerin ve p38'in etkisizleştirilmesiyle hücre proliferasyonunun ve farklılaşmanın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (159). *DUSP4*, 8p12-p11 kromozomunda lokalizedir (Şekil 14).



OMIM database

**Şekil 14.** *DUSP4* geninin kromozom lokalizasyonu

Tüm DUSP'ler, substrat bağlanması için gerekli KIM olarak adlandırılan bir MAPK bağlama alanı içerir ve substrat fosforilasyonu için bir C-terminal katalitik alanı taşırlar. KIM, substrat spesifikliğin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (167, 182). *DUSP4*, yaklaşık 110 amino asit kalıntısı içeren bir amino-terminal MAPK bağlama alanına sahiptir. N-terminal alanında nükleer lokalizasyondan sorumlu 'Nükleer lokalizasyon sinyal (NLS)' dizisi bulunur (182) (Şekil 15).



(182)

**Şekil 15.** DUSP4 domain yapısı

*DUSP4*'ün kanserle ilişkili olduğu daha önceki çalışmalardan açığa çıkarılmıştır (190). *DUSP4*'ün kanserle ilişkisi hakkında, *DUSP1* 'e göre daha az oranda bilgi vardır (191). *DUSP4* ekspresyonu, meme kanseri (171, 192), kolorektal kanser (193-195), karaciğer kanseri, pankreas kanseri (196), akciğer kanseri (197), glioma (198), malign melanom (199), yumurtalık kanseri ve akut miyeloid lösemi (200) dâhil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde belirlenmiştir. *DUSP4*' ün tümör baskılayıcı bir gen olduğu düşünülmektedir, çünkü *DUSP4*' ün delesyonu meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir (201). İnsan endotel hücrelerinde *DUSP4*' ün aşırı ekspresyonu sonucunda adezyon molekülü ekspresyonunun arttığı ve hücreyi apoptoza karşı koruduğu bildirilmiştir (202). Dolayısıyla *DUSP4*'ün bir tümör promotörü mü yoksa tümör baskılayıcı olarak mı davrandığı hala tartışmalıdır ve çeşitli insan kanserlerinde *DUSP4* ekspresyonunun tam rolü üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır (203).

#### 2.7.4. DUSP6 ve Fonksiyonları

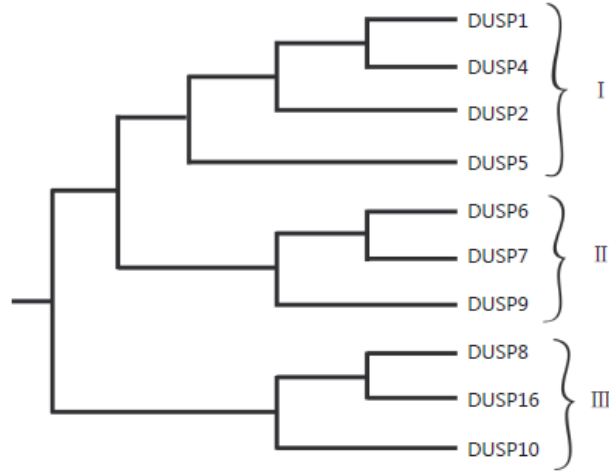
*Çift özgüllüklü fosfataz 6 (DUSP6)*, sitoplazmik bir fosfatazdır (191), 381 amino asitten oluşur, üç ekzon bölgesi içerir ve kromozom 12q21.33'de lokalizedir (Şekil 16)(204).



OMIM database

**Şekil 16.** *DUSP6* geninin kromozom lokalizasyonu

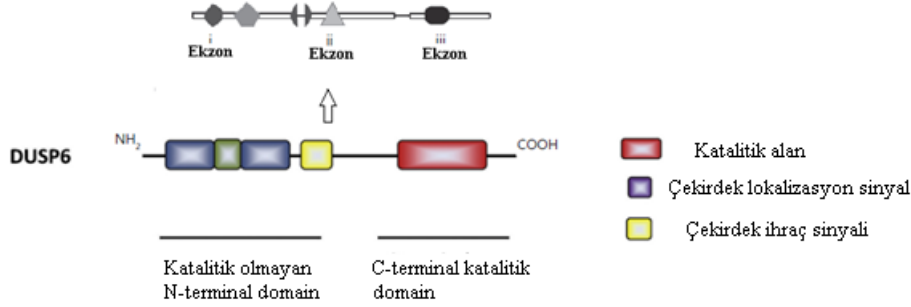
*DUSP6*, *DUSP7* ve *DUSP9* hücre altı lokalizasyonlarına ve substrat özgüllüklerine göre sınıf II'ye dâhildir (204) (Şekil 17).



(204)

**Şekil 17.** *DUSP* gen ailesinin 3 alt grubu

*DUSP6*, N-terminal, C-terminal, KIM ve ‘nuclear export signal (NES)’ domainlerinden meydana gelir. C-terminal katalitik bölge, 3.ekzonda bulunur (Şekil 18). Tüm *DUSP* türlerinde korunmuş olan KIM dizisi, yüksek substrat seçiciliği sağlar.



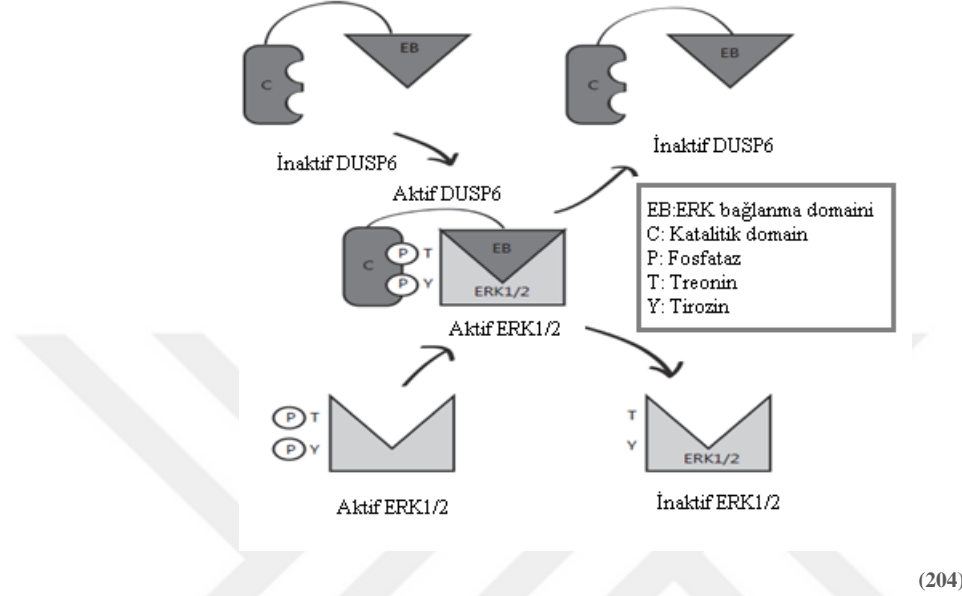
(205)

**Şekil 18.** *DUSP6* domain yapısı

*DUSP6*, MAPK yolağının düzenlenmesinde görev alan MAPK fosfatazdır (204, 205). *DUSP6*, spesifik bir şekilde ERK1 / 2'nin treonin ve tirozin kalıntılarını defosforiller ve ERK1 / 2'yi inaktif hale getirir (206-208). Şekil 19’da görüldüğü gibi *DUSP6*’nın ERK1 / 2’ye bağlanmasını sağlayan domaini aktif haldeki ERK1 / 2’ye bağlanır. Bağlanma konformasyonel bir değişiklik meydana getirir ve *DUSP6*’nın katalitik bölgesindeki fosfataz aktivitesini uyarır. Böylece ERK1 / 2’nin defosforilasyonu gerçekleşir ve ERK1 / 2 inaktif hale getirilir (203). Bu mekanizmanın bozulması, büyüme faktörlerine maruz kalmanın artmasına neden olabilir ve bu da neoplastik veya hatta kötü huylu dönüşümlere neden olabilir (205, 209, 210).

*DUSP6*’nın birçok kanser türüyle ilişkili olduğu daha önceki araştırmalardan bildirmiştir ve çeşitli tümörlerde tümörün tipine ve karsinogenez aşamasına bağlı olarak

çeşitli rollere sahiptir. Önceki çalışmalar, DUSP6' nın MAPK sinyal yolundaki ERK1 / 2 üzerine etkisinden dolayı çeşitli tümör türlerinde tümör baskılayıcı bir gen olarak etki ettiğini göstermiştir (203, 211). Pankreas, akciğer, yumurtalık, meme, baş boyun kanseri, özofagus skuamöz hücre ve nazofarenks kanserleri dâhil olmak üzere pek çok kanser çeşidinde tümör baskılayıcı bir gen olarak davrandığı bildirilmiştir (190, 203).



**Şekil 19.** ERK1 / 2'nin DUSP6 tarafından inaktifleştirilmesi

### 2.7.5. DUSP10 ve Fonksiyonları

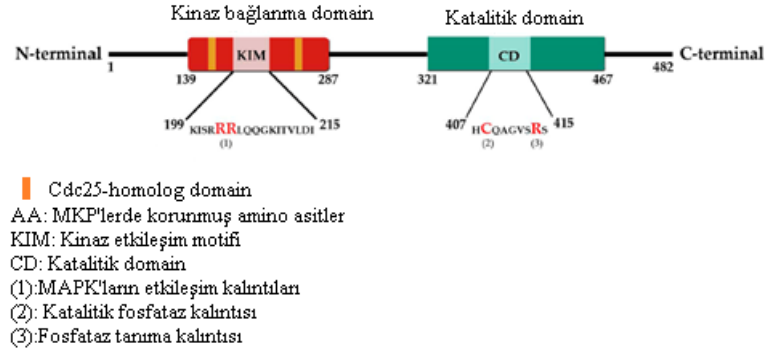
Çift özgülüklü fosfat 10 (DUSP10), MAPK fosfat 4 (MKP5) olarak da adlandırılmaktadır. Şekil 20'de belirtildiği gibi kromozom 1q41'de lokalizedir. Hücre çoğalması, farklılaşması ve göçünde yer alan MKP'lerin alt ailesinin bir üyesidir (212). DUSP10, nükleusta ve sitoplazmada lokalizedir (213).



OMIM database

**Şekil 20.** DUSP10 geninin kromozom lokalizasyonu

Şekil 21'de görüldüğü üzere DUSP10 proteini, iki Cdc25 homoloji bölgesine, bir C-terminal katalitik domeinine ve fonksiyonu bilinmeyen özel bir 150 N-terminal amino asit dizisine sahiptir (214). DUSP10'un katalitik bölgesi ve kinaz bağlayıcı alanının özgülüğü, substratlara olan afinitesini tanımlamak için belirleyicidir. MAP kinaz bağlayıcı alanı onu diğer MPK'lardan ayırır. DUSP10'un p38 ve JNK üzerine etki ettiği bilinmektedir. Ancak son çalışmalar DUSP10'un ERK1 / 2 üzerine etki ettiğini de göstermiştir (215).



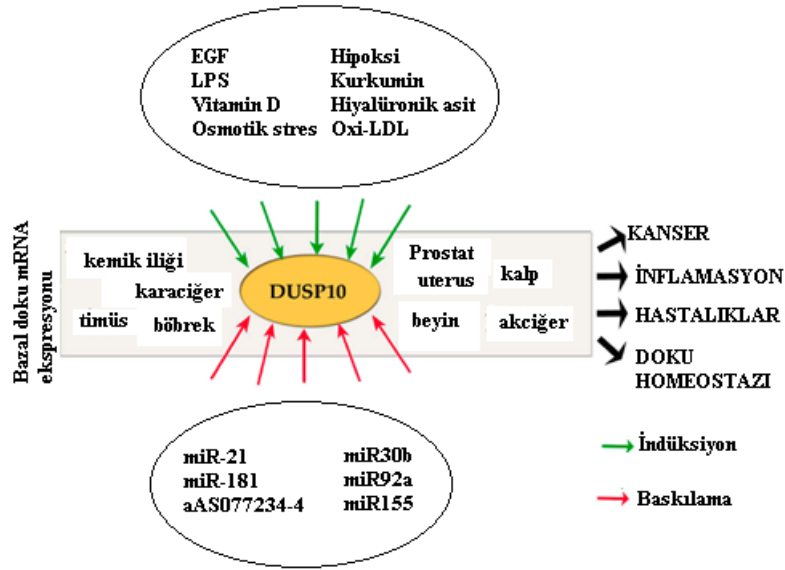
(220)

## Şekil 21. DUSP10 domain yapısı

Aktif konformasyon yapısı nedeniyle DUSP10'un katalitik bölgesi oldukça spesifikdir. Ayrıca substratın fosforilasyon durumu, DUSP10 afinitesi için oldukça önemlidir. Örneğin, Tyr-182 ve Thr-180'deki bi-fosforile edilmiş p38 $\alpha$ , mono-fosforile edilmiş p38 $\alpha$  'dan daha tercih edilen bir substrattır. pTyr, DUSP10 ile pThr' den biraz daha hızlı bir şekilde defosforile edilir. JNK1 ise DUSP10' un kinaz bağlayıcı bölgesi ile etkileşime girmeden, p38'den farklı bir substrat tanıma mekanizması kullanarak DUSP10 ile etkileşime girer (215). DUSP10, aktif haldeki MAPK'ların hem pTyr hem de pThr kalıntılarını farklı afinitelerde defosforilleyebilen fosfatazdır (216). P38 ve JNK'ların izoformlarını, ERK alt ailesine göre daha etkili bir şekilde defosforilleyebildiği gösterilmiştir (215).

DUSP10 neredeyse tüm dokularda eksprese olur. Ancak karaciğer ve hematopoetik sistemler hariç tüm dokularda genellikle düşük seviyelerde tespit edilmiştir (213,217). Silico UCSC Xena'da, RNA-seq ve mikrodizi ekspresyon veritabanlarının analizi, miyeloid ve T hücrelerinin DUSP10'un en yüksek ekspresyonuna sahip olduğunu doğrulamıştır. Çok az çalışma, DUSP10 geninin transkripsiyonel düzenlemesini ele almıştır (215).





(220)

**Şekil 22.** Çeşitli uyarıların DUSP10 ekspresyonuna etkisi

DUSP10 ekspresyonu çok çeşitli uyarılar ile tetiklenir. Şekil 22'de uyarılar kısaca özetlenmiştir. Bunlar arasında, epidermal büyüme faktörü (EGF), D vitamini ve hyaluronik asit bulunabilir. Hipoksi durumunda ve anizomisin veya ozmotik basınç gibi bazı streslere cevap olarak DUSP10 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Pro-enflamatuar LPS, verotoksin ve oxi-LDL gibi çeşitli doğal immün reseptör ligandlarının ise makrofajlarda DUSP10 ekspresyonunun indüklendiği gözlenmiştir. Çoğu çalışma LPS'nin DUSP10 ekspresyonunu indüklediğini göstermiş olsa da, birkaçı bunun aksini de göstermiştir (218). Ayrıca DUSP10, miR-21, miR-30b ve miR-155 için doğrudan bir hedeftir, ekspresyonunu baskırlar. Bununla birlikte hepatosellüler ve pankreas kanserinde, sırasıyla miR-181 ve miR92a, tümörijenik hücrelerin çoğalmasını ve göçünü etkileyen *DUSP10* ekspresyonunu negatif olarak düzenledikleri gösterilmiştir. DUSP10 için sadece bir farmakolojik inhibitör (AS077234-4) tanımlanmıştır. Bu inhibitörün de etki mekanizması hakkında bilgiler yok denecek kadar azdır (219).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Kullanılan cihazlar**

- Elektroforez güç kaynağı (EC 1000-90)
- Hassas tartı (Denver Instrument Company, USA)
- Laminar flow kabin (Steril-Vbh)
- Maestro Nanodrop ( Green Bioresearch, USA)
- Manyetik karıştırıcı (BIBBY Stuart, UK)
- Masaüstü mikro santrifüj (Msc Micro Centaur, UK)
- Mikropipetler -10 µl, 20 µl, 200 µl ve 1000 µl- (Gilson, USA)
- PH metre (Metle Toledo MP 2200, UK)
- Rotor Gene 6000 (Qiagen, Germany)
- Thermal cycler (Gen Amplifikasyon PCR 9700 applied biosystems, USA)
- Vorteks (Clifton Cyclone, UK)

#### **3.2. Kullanılan plastik malzemeler**

- 0,2 ml ve 2,0 ml mikro santrifüj tüpleri (Axygen)
- 0,5–10 µl, 1–200 µl, 100–1000 µl mikropipet uçları (Axygen)
- 100 µl PCR tüpleri (Qiagen)
- 15 ml ve 50 ml konik uçlu falkon tüpleri (LP's)
- 5 ml, 10 ml, 25 ml plastik pipetler (LP Italiana SPA)

#### **3.3. Kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler**

- Etil Alkol (Merck, Germany)
- Proteinaz K (Fermentas, USA)
- RNAlater (Qiagen, Germany)
- RNeasy mini kit (Qiagen, Germany)
- RT First standart kit (Qiagen, Germany)
- RT<sup>2</sup> qPCR Primer Assay (Qiagen, Germany)
- RT<sup>2</sup> SYBR Green qPCR Mastermix (Qiagen, Germany)

### **3.4.Hasta ve Kontrol grubu**

Bu çalışmada; hasta grubu, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi (SCÜ), Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda göz kapağı tümörü, konjunktival tümör ve orbital tümör tanısı alan bireylerden oluşturuldu. Hasta sayısı tespitinde literatürde benzer bir çalışma bulunamadığı için Biyoistatistik Ana Bilim Dalı desteğiyle örnek büyüklüğü etik kurul izni alındığı tarihten itibaren 1 yıl içinde hastanelerde ameliyat edilen hastalardan oluşturulmasına karar verildi. Etik kurul izni alındığı tarihten itibaren (Karar numarası: 2014–05/18) 20 hasta toplanmıştır. Hastalar arasında cinsiyet, yaş veya kanserin histopatolojik tipi ile derecesi yönünden bir kısıtlama yapılmadı. Ameliyatta çıkarılan numune patoloji raporuyla tümörün histopatolojik türü belirlendikten sonra hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan ameliyat esnasında alınan 3 µm çapındaki tümörlü ve tümörlü dokunun etrafında bulunan normal komşu dokudan alınan (kontrol) numunelerle çalışma gerçekleştirildi. Çalışmamız deneysel aşaması SCÜ, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.B.D laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

### **3.5. Real Time PCR metoduyla Gen ekspresyon analizi**

#### **3.5.1.Tümör Dokusundan RNA İzolasyonu**

Tümör dokusundan RNA izolasyonu, katalog numarası 74704 olan RNeasy Fibrous Tissue (Qiagen) mini izolasyon kiti kullanılarak üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce bazı ön hazırlıklar yapıldı. İlk olarak 1 ml RLT tamponu içerisine 10 µl β-merkaptoetanol eklendi (alternatif olarak 2 M 20 µl dithiothreitol' de eklenebilir). İkinci olarak RPE tamponuna % 96'lık etanolden 4 hacim eklendi. Daha sonra DNaseI stok solüsyonu hazırlandı. Liyofilize DNaseI'i çözmek için üzerine 550µl RNase-free su eklendi.

- 1) Su banyosu 55°C ayarlandı.
- 2) 30 mg'dan küçük doku parçası alındı üzerine 300µl RLT tamponu eklenerek homojenize edildi.
- 3) 590µl RNase-free su ve 10µl proteinaz K eklenerek 55°C'de 10 dakika inkübe edildi.

- 4) 10000xg'de 3 dakika santrifüj yapıldı.
- 5) Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant üzerine %96'lık etanol eklendi.
- 6) Örneğin 700µl'si RNeasy mini kolona alınıp kapakları kapatıldı. 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi. Lizatın tamamı elde edilinceye kadar bu adım tekrarlandı.
- 7) Daha sonra örnek yeni bir RNeasy mini kolona alındı ve üzerine 350µl RW1 tamponu eklendi. Yine 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 8) RNeasy membran üzerine 70µl RDD tamponu içeren stok DNase solüsyonundan 10µl eklendi. 20–30°C sıcaklıkta inkübe edildi.
- 9) RNeasy mini kolona 350µl RW1 tamponu eklendi ve yine 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 10) Sonra 500µl RPE eklendi ve 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 11) RNeasy mini kolona 500µl RPE tamponu eklendi ve 8000xg de 2 dakika santrifüj edildi.
- 12) RNeasy mini kolon yeni 1,5 ml'lik yeni bir ependorf tüpe alındı. 30-50µl RNease-free su eklendi. Son olarak 8000xg de 1 dakika santrifüj edildi.
- 13) Elde edilen RNA'lar, nanodrop cihazı (Green Bioreserch, USA) ile kantitatif olarak ölçüldü. RNA'lar ya hemen kullanıldı ya da daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de muhafaza edildi.

### **3.5.2.Kontrol Dokusundan RNA İzolasyonu**

Kontrol dokusundan RNA izolasyonu, katalog numarası 74104 olan RNeasy (Qiagen) mini izolasyon kiti kullanılarak üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce bazı ön hazırlıklar yapıldı. İlk olarak 1 ml RLT tamponu içerisine 10 µl β-merkaptöetanol eklendi (alternatif olarak 2 M 20 µl dithiothreitolde eklenebilir). İkinci olarak RPE tamponuna % 96'lık etanolden 4 hacim eklendi. Daha sonra DNaseI stok solüsyonu hazırlandı.

- 1) Kontrol dokusundan RNA izolasyonu için 30 mg'dan daha az doku kullanıldı. Dokular üzerine yaklaşık 600µl RTL tamponu eklenerek homejenizasyon işlemi ile dokular lizat haline getirildi.
- 2) Lizat üzerine %70'lik etanolden bir hacim eklendi ve pipet yardımıyla iyice karıştırıldı. Elde edilen lizat 3 dakika maksimum hızda santrifüj edildi. Süpernatant kısım bir pipet yardımıyla dikkatli bir şekilde ayrıldı.
- 3) Örnekten 700µl alındı 2ml toplama tüpü içerisinde bulunan RNeasy mini spin kolona dikkatli bir şekilde aktarıldı. Sonra 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 4) RNeasy mini spin kolona 700µl RW1 tamponu eklendi ve 8000xg'de 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 5) RNeasy mini spin kolona 500µl RPE tamponu eklendi ve 8000xg'de 15 saniye santrifüj edildi.
- 6) Yine RNeasy mini spin kolona 500µl RPE tamponu eklendi ve 8000xg'de 2 dakika santrifüj edildi. İsteğe bağlı olarak RNeasy mini spin kolon 2 ml'lik yeni bir alındı. Membranı kurutmak için 1 dakika tekrar santrifüj yapıldı.
- 7) RNeasy mini spin kolon yeni bir 1,5ml'lik yeni bir toplama tüpüne alındı. Kolon membranına direk olarak 30–50µl RNeasy-free su eklendi. Toplama tüpünün kapakları kapatılarak 8000xg'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 8) Elde edilen RNA'lar, nanodrop cihazı (Green Bioreserch, USA) ile kantitatif olarak ölçüldü. RNA'lar ya hemen kullanıldı ya da daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de saklandı.

### **3.5.3. cDNA Sentezi**

cDNA sentezi için RT<sup>2</sup> First Strand cDNA Sentez Kiti (Qiagen, kat. no: 330404) kullanıldı (Tablo 6).

**Tablo 6:** cDNA sentez kit içeriği

| <b>Madde</b>             | <b>Hacim</b> |
|--------------------------|--------------|
| GE tampon                | 50µl         |
| BC3 tampon               | 100µl        |
| RE3 Reverse transkriptaz | 50µl         |
| Kontrol P2               | 25µl         |
| Nükleaz free su          | 1ml          |

#### **cDNA sentez protokolü**

- 1) RT<sup>2</sup> First Strand cDNA sentez kiti çözüldükten sonra 15 saniye kadar santrifüj edildi.
- 2) Her bir RNA örneğinden cDNA sentezi Tablo 7'ye göre gerçekleştirildi. RNA konsantrasyonuna bağlı olarak nükleaz free su hacminde değişiklik yapıldı.

**Tablo 7 :** Genomik DNA eliminasyon karışımı

| <b>Madde</b>        | <b>Hacim</b> |
|---------------------|--------------|
| RNA                 | 25ng–5µg     |
| GE tampon           | 2µl          |
| Nükleaz free su     | Uygun miktar |
| <b>Toplam hacim</b> | <b>10µl</b>  |

- 3) Genomik DNA eliminasyon karışımı 42°C'de 5 dakika inkübe edildi. Sonra buz üzerinde 1 dakika bekletildi.
- 4) Reverse transkriptaz karışımı Tablo 8'e göre hazırlandı.

**Tablo 8 :** Reverse Transkriptaz karışımı

| <b>Madde</b>             | <b>Reaksiyon Hacimi</b> |
|--------------------------|-------------------------|
| 5xBC3 Tampon             | 4µl                     |
| P2 Kontrol               | 1µl                     |
| RE3 Reverse Transkriptaz | 2µl                     |
| Nükleaz free su          | 3µl                     |
| Toplam hacim             | 10µl                    |

- 5) 10µl genomik DNA eliminasyon karışımı içeren her tüpe 10µl reverse transkriptaz karışımı eklendi. Elde edilen karışım dikkatli bir şekilde alt üst edilerek karıştırıldı.
- 6) cDNA sentezi için kullanılan inkübasyon sıcaklıkları  
-42°C'de 15 dakika ilk inkübasyon  
- 95°C'de 5 dakika ikinci inkübasyon yapıp reaksiyon durduruldu.
- 7) Her bir reaksiyon tüpüne 91µl RNase-free su eklendi. Bir kaç saniye pipetle alt üst edilerek örnekler karıştırıldı.
- 8) Reaksiyon tüpleri buz üzerine yerleştirildi ve RT-PCR analiz hazırlıkları yapıldı.

#### **3.5.4. Eş zamanlı PCR**

RT-PCR analizi RT<sup>2</sup> SYBR Green qPCR Mastermix kiti (Qiagen) kullanılarak gerçekleştirildi. Mastermix tüplerinde oluşabilecek çökelti için 42°C'de 1 dakika bekletilip vortekslendi. Çalışmada, 25µl qPCR karışımı 1µl dilüe cDNA içerecek şekilde hazırlandı (Tablo 9). Deneylerde tüm cDNA örnekleri aynı şartlarda 3'er kez çalışıldı. Bu üç ölçümün ortalaması analizlerde kullanıldı. Çalışmada housekeeping gen Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (*GAPDH*), kontrol ve çalışma grubu arasındaki ifade düzeyi farklılıklarını belirlemek amacıyla iç kontrol olarak kullanıldı.

**Tablo 9:** qRT-PCR reaksiyon koşulları

| <b>Madde</b>                         | <b>Hacim</b>  |
|--------------------------------------|---------------|
| RT <sup>2</sup> SYBR Green Mastermix | 12,5µl        |
| cDNA                                 | 1,0µl         |
| RT <sup>2</sup> qPCR primer          | 1,0µl         |
| RNase free su                        | 10,5µl        |
| <b>Toplam Hacim</b>                  | <b>25,0µl</b> |

Real Time-PCR reaksiyonu Rotor Gene 6000 marka cihazda Tablo 10’da verilen döngü programı uygulanılarak gerçekleştirildi.

**Tablo 10:** Döngü programı

| <b>Sıcaklık</b> | <b>Süre</b>            | <b>Döngü</b> |
|-----------------|------------------------|--------------|
| 95°C            | 10 dakika <sup>1</sup> | 1            |
| 95°C            | 15saniye               | 40           |
| 60°C            | 1dakika <sup>2</sup>   | 40           |

<sup>1</sup>HotStart DNA polimerazın aktivasyonu

<sup>2</sup>Her döngünün uzama basamağında her bir örnek için SYBR Green floresans belirlenmesi ve kaydedilmesi.

### **3.5.5.Primerler**

Çift zincirli DNA’ya bağlanarak floresan özellik kazandıran ve gen ekspresyonu analizlerinde çok yaygın kullanılan boya SYBR Green floresan boyadır. SYBR Green’in çift zincirli PCR ürününe bağlanması ürün miktarı ile orantılı olarak floresans açığa çıkmasını sağlar. SYBR Green tekniği ile gen ekspresyonu kantitasyonu için uygun primer seçimi en önemli aşamadır (Tablo 11). Bu tekniğin başarıyla uygulanabilmesi için PCR primerlerinin sadece özgül cDNA’ya bağlanması, primer-dimer veya özgül olmayan amplifikasyon ürünü oluşturmaması gereklidir. Bu amaçla projemizde bu gibi riskleri önlemek adına Qiagen firmasının aşağıdaki optimize primerleri kullanılmıştır.



**Tablo 11:** Real Time PCR yönteminde kullanılan primerler, üretici firma ve katalog numaraları

| <b>Primerler</b> | <b>Katalog Numarası</b> | <b>Firma</b> |
|------------------|-------------------------|--------------|
| DUSP1            | QT00036638              | Qiagen       |
| DUSP2            | QT00199794              | Qiagen       |
| DUSP4            | QT00067018              | Qiagen       |
| DUSP6            | QT00209986              | Qiagen       |
| DUSP10           | QT00082117              | Qiagen       |
| GAPDH            | PPH00150F               | Qiagen       |

### **3.5.7. RT-PCR Verilerinin Analizi**

RT-PCR sonucu elde edilen veriler, Rotor-gene 6000 Series Software Version 1.7 yazılımı ile kantite edildi. Verilerin  $\Delta\Delta C_T$  metodu ile istatistiksel analizi “RT2 profiler RT-PCR Array Data Analysis version 3.5” (<http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php>) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi

#### **4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışma verilerimizin istatistiksel analizi Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Windows, 14.0 (SPSS 14.0) programına girilerek yapıldı ve değerlendirildi. Varyans analizi Tukey testi ile normal dağılışa uygunluk gösteren veriler, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi Student's T-testi ile değerlendirildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve  $\chi^2$  testleri ile normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler değerlendirildi.



## 5. BULGULAR

### 5.1 Hasta Bilgileri

Bu çalışmada hasta grubu Sivas Cumhuriyet Üniversitesi (SCÜ), Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörü tanısı alan 20 bireyden oluşturuldu. Hastalar arasında cinsiyet, yaş veya kanserin histopatolojik tipi ile derecesi yönünden bir kısıtlama yapılmadı. Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörü tanısı alan hastalardan ameliyat sırasında alınan doku örneğinin patoloji raporuna dayanarak tümörün histopatolojik tipi verilere eklendi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastaların histopatolojik tipleri

| Histopatolojik Tip         | Göz kapağı (n) | Konjunktival (n) | Orbital (n) |
|----------------------------|----------------|------------------|-------------|
| Bazal hücre karsinomu      | 12             |                  |             |
| Küçük hücreli malign tümör | 1              |                  |             |
| Trikoepitelyoma            | 1              |                  |             |
| Malign fibröz histositom   | 1              |                  |             |
| Skumöz hücreli karsinom    | 1              | 1                |             |
| Kronik kazeifiye granülona |                |                  | 1           |
| Malign melonoma            | 1              |                  |             |
| Sebase bezi karsinom       | 1              |                  |             |

Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümör hastaları cinsiyet, yaş aralığı, yaş ortalaması, ailede kanser hikâyesi ve güneşe maruz kalma gibi özellikler Tablo 13' de verilmiştir. Hastaların 13'ü (%65,0) erkek, 7'si (%35,0) kadındır. Hastaların yaş ortalaması ve yaş aralığı sırasıyla 69,03±14,8 ve 38–90 olarak bulundu. Ailede kanser hikayesi bakımından değerlendirildiğinde hastaların 7'sinde (%35,0) kanser hikayesi olduğu tespit edildi. Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastaların mesleki durumuna bağlı olarak 7'sinde (%35,0) uzun süre güneş ışınlarına maruz kalma vardı.

**Tablo 13:** Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastaların demografik bilgileri

| Parametreler           |         | Hastalar (n:20) |      |
|------------------------|---------|-----------------|------|
|                        |         | N               | (%)  |
| Cinsiyet               | Erkek   | 13              | 65,0 |
|                        | Kadın   | 7               | 35,0 |
| Ailede Kanser Hikâyesi | Evet    | 7               | 35,0 |
|                        | Hayır   | 13              | 65,0 |
| Güneşe Maruz Kalma     | Evet    | 7               | 35,0 |
|                        | Hayır   | 13              | 65,0 |
| Yaş (yıl)              | Min-max | 38–90           |      |
| Yaş Ortalaması         |         | 69,03 ± 14,8    |      |

## 5.2 Real Time-PCR verilerin istatistiksel analizi

Göz kapağı, konjunktiva ve orbital tümörü ve kontrol dokusunda *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerinin ekspresyon düzeyleri RT-PCR metoduyla analiz edilmiştir. Çalışmamızda housekeeping gen olarak *GAPDH* kullanılmıştır. Kontrol ve göz tümörlü dokulardan elde edilen *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerinin Ct değerleri Tablo 14 Ve Tablo 15’de gösterilmiştir. *GAPDH* ile çalışma genlerinin ekspresyon düzeyleri normalize edilmiştir.

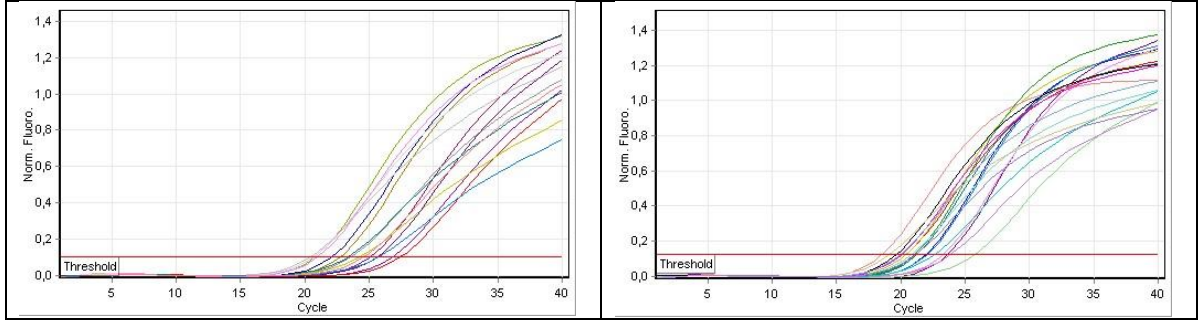
**Tablo 14:** *GAPDH, DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP6, DUSP10* genleri içi kontrol grubundan elde edilen Ct değerleri

| Kontrol Grup | Ct Değerleri |              |              |               |              |               |
|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|              | <i>GAPDH</i> | <i>DUSP1</i> | <i>DUSP2</i> | <i>DUSP4</i>  | <i>DUSP6</i> | <i>DUSP10</i> |
| 1K           | 17,41        | 16,69        | 23,96        | Belirlenemedi | 25,97        | 29,96         |
| 2K           | 17,91        | 19,68        | 24,86        | Belirlenemedi | 23,73        | 26,28         |
| 3K           | 17,26        | 21,25        | 25,31        | 37,76         | 26,07        | 26,90         |
| 5K           | 18,52        | 22,55        | 26,15        | Belirlenemedi | 23,70        | 24,34         |
| 6K           | 16,70        | 21,34        | 24,14        | 34,56         | 24,97        | 27,65         |
| 7K           | 16,31        | 20,52        | 25,14        | Belirlenemedi | 24,44        | 26,18         |
| 8K           | 16,61        | 17,84        | 22,62        | 35,61         | 23,17        | 25,30         |
| 9K           | 19,17        | 20,39        | 23,16        | 35,75         | 27,28        | 28,33         |
| 10K          | 18,13        | 19,30        | 23,03        | Belirlenemedi | 26,04        | 27,53         |
| 11K          | 18,83        | 18,93        | 22,09        | 37,80         | 26,35        | 27,98         |
| 12K          | 19,85        | 21,80        | 24,00        | Belirlenemedi | 25,52        | 23,93         |
| 13K          | 19,21        | 18,26        | 25,21        | Belirlenemedi | 24,82        | 27,67         |
| 14K          | 18,46        | 24,89        | 26,62        | 37,41         | 25,75        | 26,10         |
| 15K          | 16,94        | 20,04        | 23,91        | Belirlenemedi | 26,11        | 28,81         |
| 16K          | 17,53        | 19,20        | 23,68        | Belirlenemedi | 27,38        | 29,38         |
| 17K          | 16,45        | 20,35        | 24,60        | 39,04         | 39,04        | 25,68         |
| 18K          | 18,98        | 22,97        | 25,41        | Belirlenemedi | 29,01        | 26,78         |
| 19K          | 18,78        | 22,96        | 27,14        | Belirlenemedi | 26,14        | 27,81         |
| 20K          | 18,62        | 19,53        | 26,30        | Belirlenemedi | 25,60        | 25,91         |

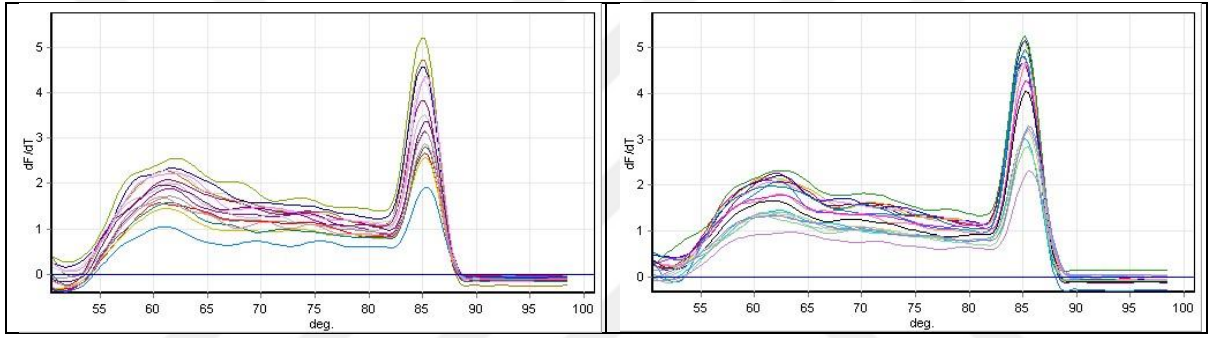
**Tablo 15:** *GAPDH*, *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genleri için hasta grubundan elde edilen Ct değerleri

| Hasta Grup | Ct Değerleri |              |              |               |              |               |
|------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|            | <i>GAPDH</i> | <i>DUSP1</i> | <i>DUSP2</i> | <i>DUSP4</i>  | <i>DUSP6</i> | <i>DUSP10</i> |
| 1H         | 17,30        | 21,73        | 31,78        | 32,62         | 24,74        | 28,15         |
| 2H         | 16,16        | 19,78        | 29,09        | 33,13         | 26,1         | 28,13         |
| 3H         | 17,83        | 37,83        | 36,45        | Belirlenemedi | 25,6         | 28,01         |
| 5H         | 18,67        | 21,03        | 25,45        | 33,56         | 24,57        | 24,90         |
| 6H         | 21,33        | 25,65        | 29,26        | 32,80         | 27,37        | 26,40         |
| 7H         | 20,70        | 23,99        | 31,05        | 36,25         | 25,01        | 26,85         |
| 8H         | 15,81        | 19,56        | 27,36        | 32,55         | 20,59        | 24,16         |
| 9H         | 19,46        | 19,20        | 26,85        | Belirlenemedi | 23,71        | 26,62         |
| 10H        | 20,48        | 22,32        | 27,22        | 33,52         | 23,57        | 26,50         |
| 11H        | 18,92        | 30,11        | 33,79        | 32,17         | 30,19        | 28,52         |
| 12H        | 20,15        | 30,06        | 31,91        | 32,48         | 29,07        | 29,72         |
| 13H        | 21,63        | 26,21        | 28,11        | Belirlenemedi | 25,15        | 27,60         |
| 14H        | 17,68        | 22,85        | 26,10        | 32,83         | 22,73        | 27,71         |
| 15H        | 17,79        | 30,7         | 31,22        | 32,63         | 24,62        | 29,17         |
| 16H        | 21,45        | 24,45        | 27,33        | 32,66         | 25,45        | 28,70         |
| 17H        | 17,83        | 19,92        | 24,91        | Belirlenemedi | 24,58        | 24,49         |
| 18H        | 20,18        | 24,27        | 26,00        | 32,14         | 24,33        | 27,89         |
| 19H        | 18,84        | 22,06        | 26,60        | 31,82         | 22,06        | 25,06         |
| 20H        | 23,32        | 23,33        | 29,63        | 32,89         | 22,48        | 29,97         |

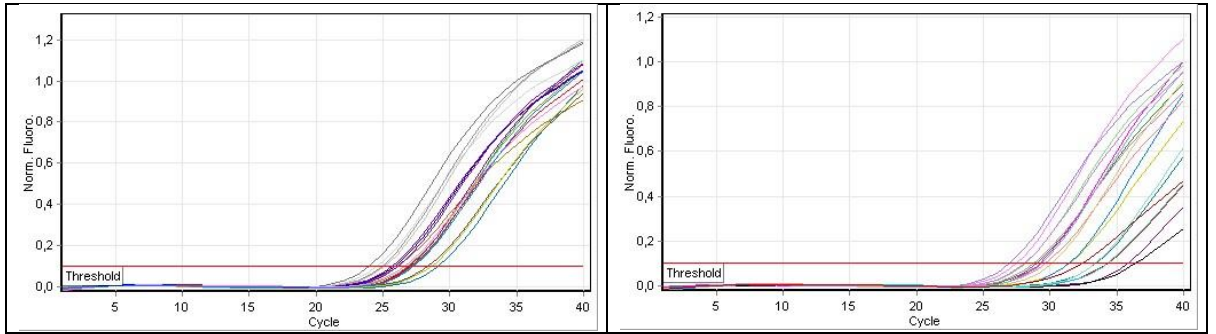
Real Time-PCR reaksiyonu sonucunda her gen için amplifikasyon eğrisi ve spesifik erime eğrileri gözlendi. Şekil 23, 25, 27, 29 ve 31' de gözlendiği gibi incelediğimiz genlerin bazılarında amplifikasyon doku materyalinde düşük veya fazladır. Özellikle *DUSP1* ve *DUSP2*' de ekspresyon düşük, *DUSP4* ve *DUSP6*' da fazladır. Yine şekil 24, 26, 28, 30, 32' deki erime eğrilerinde görüldüğü üzere incelediğimiz *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4* *DUSP6* ve *DUSP10* genleri spesifik bir şekilde amplifiye edilmiştir.



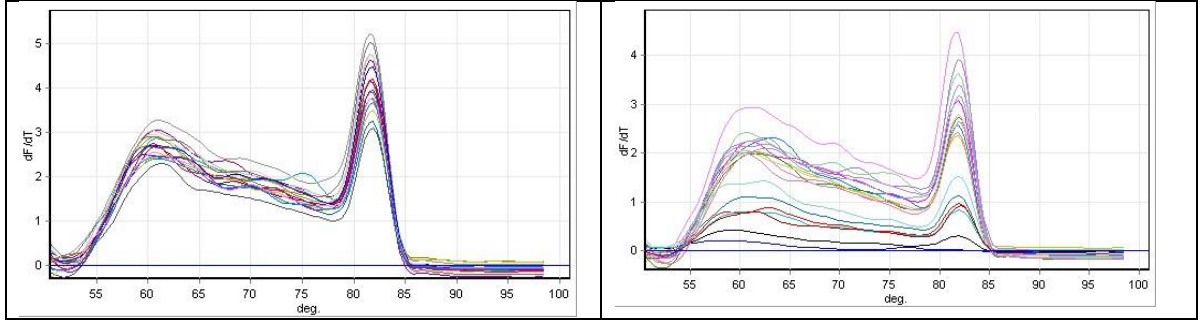
Şekil 23. DUSP1 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri



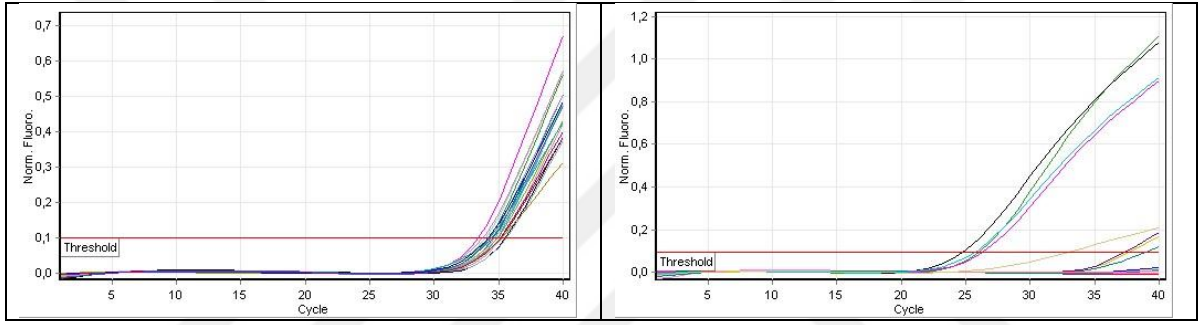
Şekil 24. DUSP1 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri



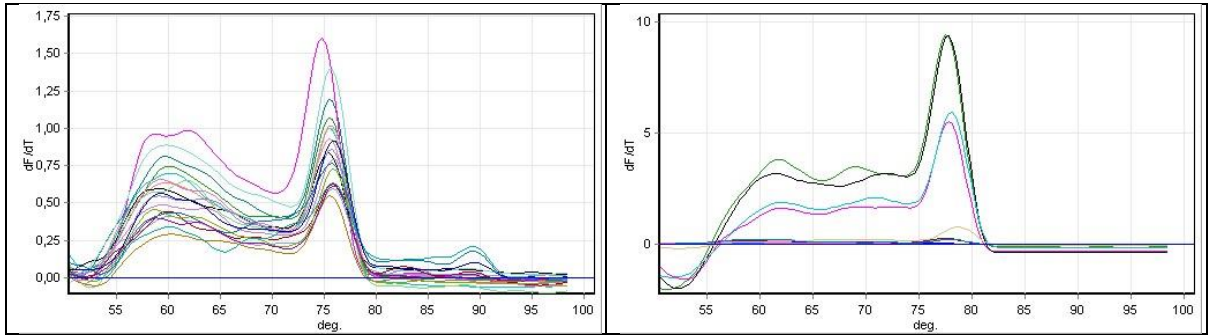
Şekil 25. DUSP2 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri



Şekil 26. DUSP2 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri

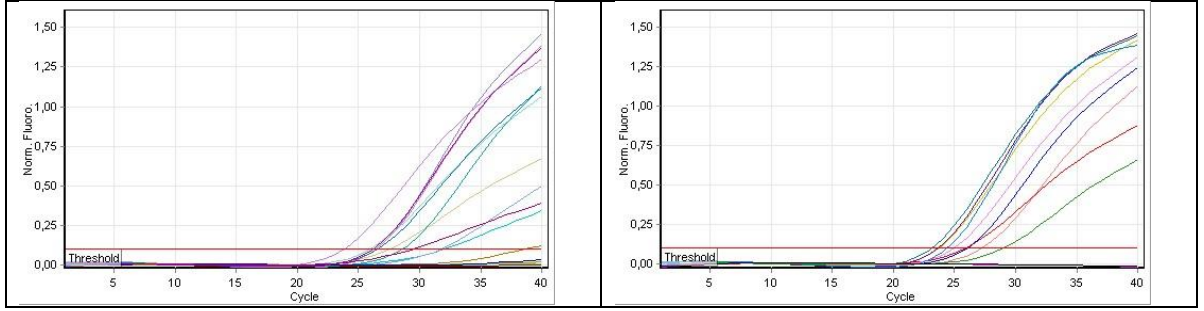


Şekil 27. DUSP4 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplikasyon eğrileri

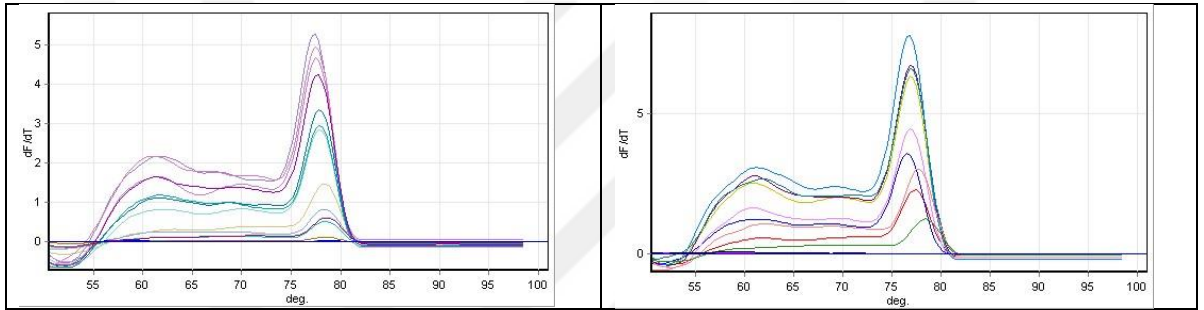


Şekil 28. DUSP4 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri

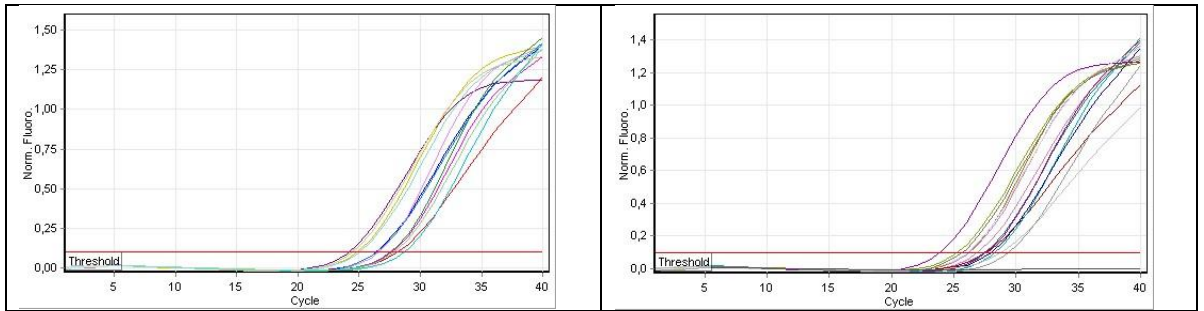




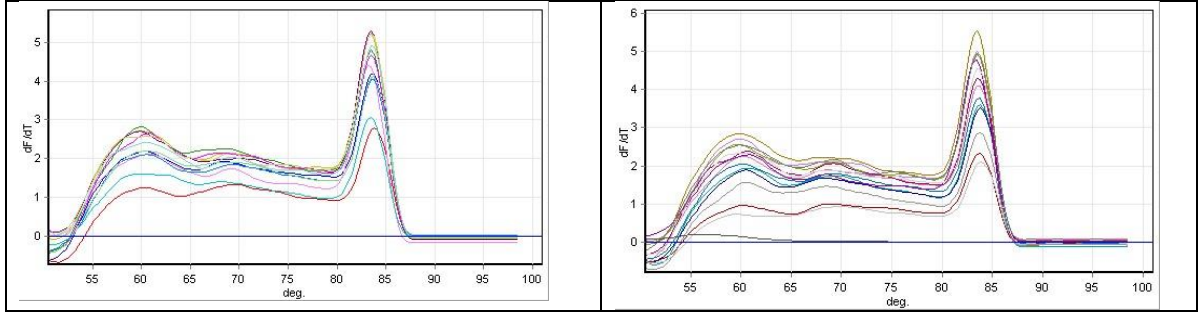
**Şekil 29.** DUSP6 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplikasyon eğrileri



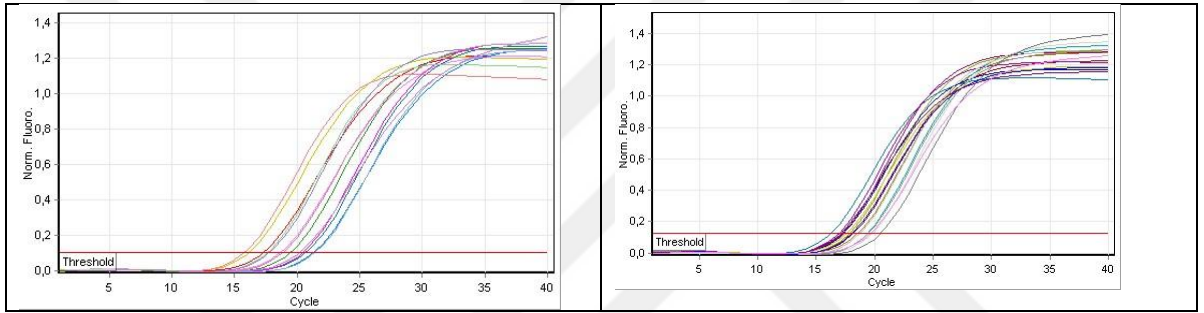
**Şekil 30.** DUSP6 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri



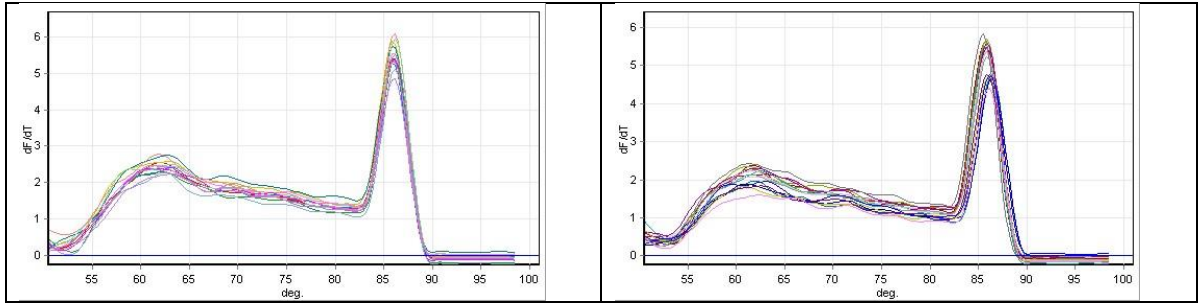
**Şekil 31.** DUSP10 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplikasyon eğrileri



**Şekil 32.** DUSP10 gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri



**Şekil 33.** GAPDH gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki amplifikasyon eğrileri



**Şekil 34.** GAPDH gen ekspresyonunun hasta ve kontrol grubundaki erime eğrileri

Kat değişimi değeri ( $\text{Fold change} = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ ), birden büyükse genin ifade düzeyinin arttığı anlamına gelir. Eğer kat değişim değeri birden az ise gen ifade düzeyinin azaldığı anlamına gelir. Kat düzenlemesi (Fold regulation), kat değişim sonuçlarının biyolojik sistemlere uyarlanmasıdır. Eğer kat değişimi değeri ( $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ) birden büyükse kat

düzenlemesi değerine eşittir. Ancak kat değişimi değeri ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) birden az ise kat düzenlemesi değeri kat değişimi değerinin negatif tersidir. Verilerin analiz sonucunda her gen bölgesinin ortalama Ct, standart sapmaları, p, kat değişim değerleri Tablo 16’de gösterilmiştir.

*DUSP1* geni ifade düzeylerinde, tümör dokusu grubu komşu normal doku RT-PCR verileri kıyaslandığında 0,18 kat azalma izlendi. Fakat bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). *DUSP2* geni ifade düzeylerinde tümör dokusu grubunda anlamlı olarak 0,12 kat azalma izlendi ( $p<0,05$ ). *DUSP4* geni ifade düzeylerinde, tümör dokusu grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7,61 kat arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). *DUSP6* geni ifade düzeylerinde tümör dokusu grubunda 4,25 kat artma izlendi. Ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Son olarak *DUSP10* geni ifade düzeylerinde tümör dokusu grubunda 1,19 kat artış tespit edildi. Fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Bu çalışma kapsamında değerlendirilen tüm genlerin ifade düzeylerinde hasta grupları arasında farklılıklar tespit edilmiş olsa da *DUSP1*, *DUSP6* ve *DUSP10* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadığı tespit edildi (Tablo 16).

**Tablo 16:** RT-PCR verilerinin kontrol ve tümör dokusu gruplarında ortalama Ct değerleri ve standart sapmaları, kat değişimi p değeri, kat değişimi, kat düzenleme

| Genler        | Göz Kontrol Ortalama Ct | Göz Hasta Ortalama Ct | Göz Kontrol Standart Sapma | Göz Hasta Standart Sapma | Kat değişimi p değeri | Kat Değişim(Fold change) | Kat Düzenleme (Fold regulation) |
|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| <i>DUSP1</i>  | 20,60                   | 24,33                 | 0,162431                   | 0,029382                 | 0,279117              | 0,1809                   | -5,53                           |
| <i>DUSP2</i>  | 24,60                   | 28,88                 | 0,010215                   | 0,001255                 | <b>0,031527</b>       | 0,1228                   | -8,14                           |
| <i>DUSP4</i>  | 34,98                   | 33,30                 | 0,000008                   | 0,000058                 | <b>0,028621</b>       | 7,6128                   | 7,61                            |
| <i>DUSP6</i>  | 25,65                   | 24,82                 | 0,004908                   | 0,020897                 | 0,196630              | 4,2575                   | 4,26                            |
| <i>DUSP10</i> | 26,97                   | 27,29                 | 0,001964                   | 0,003764                 | 0,374446              | 1,9164                   | 1,92                            |
| <i>GAPDH</i>  | 17,98                   | 19,24                 | 1                          | 1                        | 0                     | 1                        | 1                               |

\* Kat Değişimi (Fold Change)=  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$

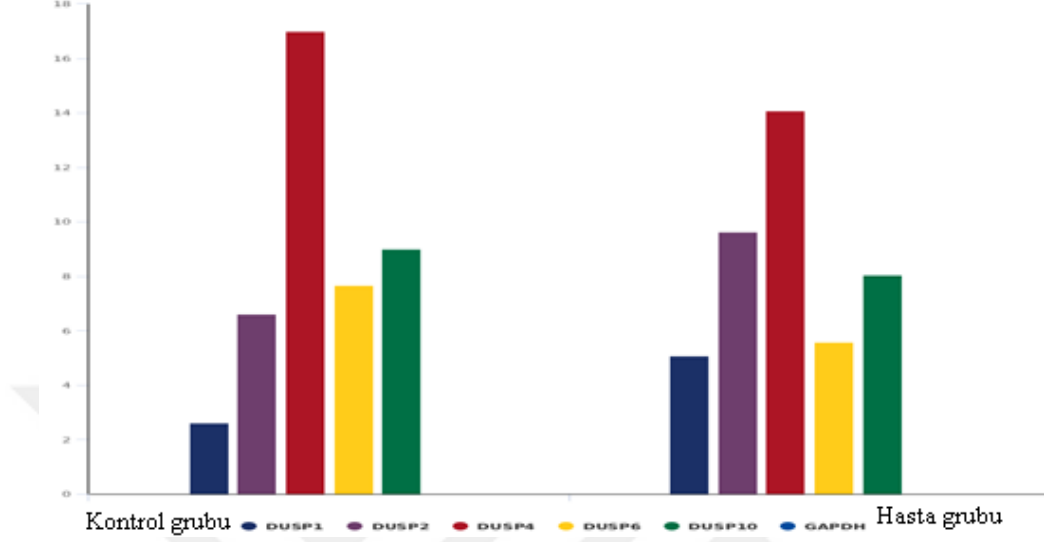
\*\* Kat düzenlemesi (Fold Regulation)=  $-1/ \Delta\Delta Ct$

$\Delta Ct$  tümör= Ort Ct hedef gen tümör - Ort Ct GAPDH tümör

$\Delta Ct$  kontrol= Ort Ct hedef gen kontrol - Ort Ct GAPDH kontrol

$\Delta\Delta Ct$ =  $\Delta Ct$  (hedef gen tümör –GAPDH tümör)–  $\Delta Ct$  (hedef gen kontrol–GAPDH kontrol)

Genlerin kontrol grubuna göre çalışma gruplarında ifade düzeyleri toplu olarak Şekil 35’ de gösterilmiştir.



Şekil 35. Kontrol grubu temel alınarak hasta grubunda, *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* genlerinin ifade düzeylerinin karşılaştırılması

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2015 yılında, 172 ülkenin 91'inde kanser ölüm nedenleri arasında birinci veya ikinci olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak 22 ülkede de ölüm nedenleri arasında kanser üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (225). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, kansere bağlı ölümlerin sayısı 2000 yılında 6 milyondan 2005'te 7,6 milyona, 2007'de ise 7,9 milyona yükselmiştir. 2000 ile 2007 arasında kansere bağlı ölümlerin büyüklüğünde % 32 artış olmuştur. Kansere bağlı ölümlerin sayısı 2012 yılında 8,2 milyon 2018 yılında ise 9,5 milyona ulaşmıştır (Tablo 17 ve Tablo 18) (225).

**Tablo 17:** 2012 yılında dünya geneline dağılmış kanser çeşitlerine bağlı ölüm sayıları

| Dünya Genelinde  |             | Erkek            |             | Kadın            |             |
|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| Kanser Çeşitleri | Vaka Sayısı | Kanser Çeşitleri | Vaka Sayısı | Kanser Çeşitleri | Vaka Sayısı |
| Akciğer          | 1 761 007   | Akciğer          | 1 184 947   | Meme             | 626 679     |
| Kolorektal       | 880 792     | Karaciğer        | 548 375     | Akciğer          | 576 060     |
| Mide             | 782 685     | Mide             | 513 555     | Kolorektal       | 396 568     |
| Karaciğer        | 781 631     | Kolorektal       | 484 224     | Serviks uteri    | 311 365     |
| Meme             | 626 679     | Prostat          | 358 989     | Mide             | 269 130     |
| Özofagus         | 508 585     | Özofagus         | 357 190     | Karaciğer        | 233 256     |
| Pankreas         | 432 242     | Pankreas         | 226 910     | Pankreas         | 205 332     |
| Diğer kanserler  | 3 781 406   | Diğer kanserler  | 1 711 450   | Diğer kanserler  | 1 550 997   |

<http://geo.iarc.fr/today/home>

**Tablo 18:** 2018 yılında Türkiye geneline dağılmış kanser çeşitleri ve vaka sayıları

| Türkiye Geneline<br>(Kadın+Erkek) |             | Erkek                              |             | Kadın                           |             |
|-----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| Kanser Çeşitleri                  | Vaka Sayısı | Kanser Çeşitleri                   | Vaka Sayısı | Kanser Çeşitleri                | Vaka Sayısı |
| Akciğer                           | 33 683      | Akciğer                            | 28 525      | Meme                            | 5 452       |
| Kolorektal                        | 10 033      | Böbrek                             | 3 532       | Akciğer                         | 5 158       |
| Mide                              | 10 006      | Mide                               | 6 376       | Kolorektal                      | 4 462       |
| Meme                              | 5 452       | Kolorektal                         | 5 571       | Ovaryum                         | 2 191       |
| Prostat                           | 5 165       | Prostat                            | 5 165       | Mide                            | 3 630       |
| Beyin, merkezi<br>sinir sistemi   | 5 088       | Beyin,<br>merkezi sinir<br>sistemi | 2 837       | Beyin, merkezi<br>sinir sistemi | 2 247       |
| Pankreas                          | 6 415       | Pankreas                           | 3 622       | Pankreas                        | 2 794       |
| Diğer kanserler                   | 40 871      | Diğer<br>kanserler                 | 18 914      | Diğer kanserler                 | 16 234      |

[http://gco.iarc.fr/  
today/home](http://gco.iarc.fr/today/home)

Dünya sağlık örgütünün yapmış olduğu istatistiksel araştırmalara göre 2018 yılında tanısı konulmuş 18 milyon kanser hastasının % 52'sini erkek, % 48'ini kadın bireyler oluşturmaktadır. Dünya genelinde en yaygın kanser çeşitleri sırasıyla akciğer, meme, kolorektal, prostat ve özofagus'dur. Türkiye istatistik kurumunun araştırmalarına göre ölüm nedenleri arasında dolaşım sistemi hastalıklarından sonra kanser ikinci sırada yer almaktadır. Kanser Türkiye'de 2017 yılındaki ölümlerin % 19,6'sını oluşturur. Bununla birlikte Türkiye geneline bakıldığında en sık görülen kanser çeşitleri sırasıyla akciğer, meme, kolorektal, prostat, mide ve mesane'dir. Göz tümörleri, diğer kanser çeşitleri ile karşılaştırıldığında dünya genelinde insidans ve mortalite bakımından sonlarda yer almaktadır. Dünya genelinde 2018 yılında kanser tanısı konulmuş 18 milyon kişinin 3540'ı göz ve orbita tümörlü hastalardır. Bu hastaların % 60'ı erkek, % 40'ı kadın bireylerdir. Bununla birlikte tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin % 0,05'ini göz tümörü ve orbita tümörleri oluşturur (1). Ölümlerin % 54'ü erkek, % 46'sı kadın bireylerdir. Türkiye kanser

istatistiklerinin 2016 verilerine göre ise 2013-2009 yılları arasında 430 kişide göz tümörü saptanmıştır. Bunların % 84,16'sının tanısı histolojik olarak doğrulanmıştır. Göz tümörü, cinsiyete göre yaşa standardize edilmiş hız dağılımı erkeklerde % 0,3, kadınlarda ise % 0,2 olarak tespit edilmiştir. Sao-Bing ve ark.(2000) Singapur'da primer göz içi, konjonktival ve orbital kanser tanısı konulmuş hastaların epidemiyolojik özelliklerini tanımlamışlardır. Bu çalışmaları için 67'si (% 53,6) erkek, 58'i kadın (% 46,4) bireylerden oluşmuş göz tümörü tanısı konulmuş 125 kişi belirlenmiştir. Benzer şekilde Waleed M. ve ark.(2016) 1973-2009 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde orbital, konjonktival ve lakrimal bezleri etkileyen tümörlerin tiplerini ve insidanslarını belirlemişlerdir. Bu çalışmaları için 1422'si (% 50,74) erkek, 1380'i (% 49,25) kadın olan göz tümörü tanısı konulmuş 2802 birey tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamız da SCÜ, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda göz kapağı, konjonktival ve orbital tümörü tanısı alan 20 hastadan oluşturuldu. Hastaların 13'ü (%65,0) erkek, 7'si (%35,0) kadındır.

Günümüzde insanların ortalama yaşam süreleri ve kanser görülme oranı giderek artmaktadır (226). Bu durumda kanser, yaşa bağlı bir hastalık olarak kabul edilebilir. Çünkü çoğu kanser insidansı yaşla birlikte artar ve orta yaşta daha hızlı bir şekilde artış gösterir. Yaş, hemen hemen tüm kanser çalışmalarında kullanılan önemli risk faktörlerinden birisidir (227). Bütün kanserlerin neredeyse % 50'si ve kansere bağlı ölümlerin % 70'i 65 yaş ve üzeri olgularda gerçekleşmektedir (226). Türkiye istatistik kurumunun kanser istatistiklerine göre de 55-84 yaş aralığında kanser, diğer yaş gruplarına göre belirgin bir şekilde artmaktadır (Tablo 19). Umut ve ark.(228) 80 yaş ve üzeri akciğer kanserli olgularda sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Bu doğrultuda 2010-2013 tarihleri arasında histopatolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı alan 80 yaş ve üzerindeki 100 hasta grubunu çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu hastaların ortanca yaşı  $83 \pm 2.91$  (80-92) yıldır. Göz tümörlerinin Türkiye'de oldukça nadir olmasından ötürü bizim çalışmamızda yaş aralığı 38-90 yıl arasına dağılmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalaması da  $69,03 \pm 14,8$  yıl şeklindedir.

**Tablo 19:** Türkiye’de kansere bağlı ölümlerin yıl ve yaş gruplarına göre dağılımı

| Ölüm Nedeni   | Yaş Grubu |        |        |         |         |         |         |         |         |         |       |            |
|---|-----------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|------------|
|   | Yıl       | Toplam | 0 - 14 | 15 - 24 | 25 - 34 | 35 - 44 | 45 - 54 | 55 - 64 | 65 - 74 | 75 - 84 | 85+   | Bilinmeyen |
| İyi huylu ve kötü huylu tümörler (malign ve benign neoplazmlar) | 2018      | 83 163 | 667    | 631     | 1 105   | 3 138   | 8 888   | 19 660  | 23 674  | 18 464  | 6 936 | -          |
|   | 2017      | 81 886 | 715    | 637     | 1 095   | 3 109   | 8 980   | 19 224  | 23 060  | 18 749  | 6 317 | -          |
|   | 2016      | 81 647 | 729    | 644     | 1 171   | 3 203   | 8 957   | 19 192  | 22 740  | 18 888  | 6 123 | -          |
|   | 2015      | 79 160 | 684    | 640     | 1 165   | 3 102   | 8 906   | 18 731  | 21 728  | 18 375  | 5 829 | -          |
|   | 2014      | 78 074 | 724    | 647     | 1 234   | 3 144   | 9 355   | 18 421  | 20 971  | 18 355  | 5 222 | 1          |
|   | 2013      | 76 534 | 758    | 588     | 1 169   | 3 180   | 9 486   | 17 947  | 20 620  | 17 933  | 4 853 | -          |
|   | 2012      | 69 270 | 662    | 592     | 1 115   | 2 935   | 8 597   | 16 509  | 18 721  | 16 025  | 4 110 | 4          |
|   | 2011      | 67 450 | 646    | 606     | 1 095   | 2 884   | 8 544   | 16 367  | 18 102  | 15 644  | 3 562 | -          |
|   | 2010      | 63 930 | 693    | 573     | 1 184   | 2 853   | 8 844   | 14 921  | 16 896  | 14 992  | 2 968 | 6          |
|   | 2009      | 59 386 | 726    | 633     | 1 034   | 3 049   | 8 461   | 13 727  | 15 523  | 13 713  | 2 515 | 5          |

(TÜİK 2018)



Kanserin nedenleri arasında genetik mutasyonların da olduğu bilinmektedir. Kanser riskini artıran bazı genetik değişiklikler ebeveynlerden çocuklara aktarılır. Örneğin kolon kanseri, popülasyondaki bazı ailelerde daha sık görülür (229). Benzer şekilde retinoblastom retinada meydana gelen kötü huylu tümör olarak bilinir ve kalıtsal veya sporadik olabilir (230). Bu nedenle pek çok kanser çalışmasında ailede kanser hikâyesi önemli bir kanser parametresi olarak görülür ve kullanılır (Tablo 20). Bakir ve ark. (232) gastrik karsinomalı hastaların kardeşlerinde mide kanseri insidansını öğrenmek için Türkiye Doğu Karadeniz bölgesi popülasyonunda hasta ve kontrol çalışması yapmışlardır. Gastrik karsinoması olan 1240 hastanın 168'inin kardeşlerinde mide kanseri öyküsü bulunmaktadır. Bakir ve ark. (233) bir başka çalışmada yine 1240 hasta, 1240 kontrol grubu ile çalışmışlardır. Hasta grubunun 148'inin ebeveynlerinde de kanser öyküsü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hasta grubumuzun % 35'inin ailesinde kanser öyküsü belirlendi.

**Tablo 20** : Bazı mide kanserli çalışmalar ve kanser öyküsü

| Ülke    | Aile Öyküsü           | Hasta |            | Kontrol |            | Kaynak |
|---------|-----------------------|-------|------------|---------|------------|--------|
|         |                       | n     | N          | n       | N          |        |
| Türkiye | Kardeş                | 168   | 1240 (%14) | 19      | 1240(%2)   | (232)  |
| Türkiye | Ebeveyn               | 148   | 1240(%12)  | 25      | 1240(%2)   | (233)  |
| Kore    | Birinci derece akraba | 94    | 108 (%87)  | 21      | 238(%9)    | (234)  |
| Tayvan  | Birinci derece akraba | 47    | 176 (%27)  | 54      | 579(%9)    | (235)  |
| Japonya | Birinci derece akraba | 543   | 1400 (%39) | 1475    | 13467(%11) | (236)  |
| ABD     | Birinci derece akraba | 70    | 629 (%11)  | 35      | 695(%5)    | (237)  |

Kanser, hücrelerin herhangi birinde gen anormalliklerinin neden olduğu bir hastalık olarak tanımlanır. Bununla birlikte, kanserojen risk faktörleriyle ilişkili olarak bazı bireyler kansere daha yatkındır. Bu durumda kansere neden olabilecek tüm risk faktörleri önlenemezse kanserin önlenmesi mümkün olmalıdır. Bu risk faktörleri genellenemezse olursa

çevresel ve genetik faktörler şeklinde ayrılabilir (238). Kanserin mevcut biyolojik mekanizmaları, hem çevre hem de genetik kaynaklı olduğunu, yani genetik değişikliklerle birlikte dış etkenlerin insan kanserlerine yol açacağını göstermektedir (229). Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışma ile çeşitli çevresel faktörlerin kanserojen risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Güneşin zararlı ışınları cilt kanseri ile yakından ilişkili bir çevresel faktördür. Ultraviyole ışığın (UV) pek çok zararlı etkileri vardır. DNA baz çiftlerini bozarak pirimidin dimerlerinin oluşmasına neden olabilir, hücreleri kanserojenliğe yönlendiren reaktif oksijen türleri üretebilir. Claire ve ark. Avusturya’da oküler melanoma için risk faktörü olan güneşe maruz kalma durumunu ele almışlardır. Bu çalışmalarını için 1996-1998 yılları arasında 18-79 yaşları arasında 290 oküler melanom tanısı konulmuş bireyi dâhil etmişlerdir. Bu bireylere ilave olarak kontrol grubu olarak 893 kişi tespit edilmiştir (239). Bizim çalışmamıza dâhil edilen 20 hastanın da % 65’i güneşe maruz kalan, göz tümörü gelişen riskli bir grubu barındırmaktadır.

Deri, mukoza ve stromal destek dokudan meydana gelen göz kapağı ve konjonktiva, çeşitli lezyonların gelişebildiği bir alandır (240). Göz kapağı kitleleri, oftalmolojide sıklıkla karşılaşılan tümöral lezyonlardır (241). Nilüfer ve ark. göz kapağının ve konjonktival bölgenin neoplastik lezyonlarının histopatolojik özelliklerini incelemiştirler. Çalışmalarına 127 olguyu dâhil etmişlerdir. Bunların 107’si (% 82) göz kapağı lezyonlarıdır. Göz kapağı lezyonlarının 74’ü (% 69,1) göz kapağının benign lezyonları, 33’ü (% 30,9) göz kapağının malign lezyonlarıdır. Göz kapağında saptadıkları malign tümörlerin büyük çoğunluğu bazal hücreli karsinom’dur (%17,7). Konjonktival bölgede ise 1 olguda (%5) skuamöz hücreli karsinom belirlemiştirler. Bizim çalışmamızda da 20 olguda benzer histopatolojik tipler belirlendi. Hastaların 18’inde göz kapağı lezyonları, 1’inde konjonktival lezyonlar, 1’inde de orbital lezyonlar saptandı. Olgularımızın 12’sinde göz kapağında bazal hücre karsinom belirledik. Konjonktivadaki 1 lezyon skuamöz hücreli karsinom, orbitadaki 1 lezyon ise kronik kazeifiye granüloma olarak tespit ettik.

DUSP’lar, protein tirozin fosfataz gen ailesinin bir alt sınıfıdır. Birçok protein fosfataz arasında yapısal ve işlevsel olarak farklı bir alt sınıf oluşturur (242). Hem fosfotirozin hem de fosfoserin/ fosfotretonin kalıntılarını defosforilleyebilirler. İnsan genomu kabul edilen 30 *DUSP* geni içerir. Bunlardan 11 tanesi Erk, Jnk ve p38’e özgüdür. 19 tanesi ise “atipik” DUSP’lar olarak adlandırılan başka bir DUSP alt grubuna dâhildir

(157, 180). Hücresel lokalizasyonlarına, gen yapılarına ve substrat özgüllüklerine göre üç alt gruba ayrılırlar. Birinci grupta DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP5 bulunur. Bu grup nükleusta lokalizedir. Büyüme faktörleri veya stres sinyalleri tarafından indüklenirler. Proteinler, yüksek oranda korunmuş dört ekzondan oluşur. Bu gruptaki DUSP'ların dördünün aktif bölge motifi ekzon 4 içinde kodlanır ve ekzon 3'lerinin uzunluğu aynıdır. İkinci grup DUSP6, DUSP7 ve DUSP9'u içerir. Bu gruptaki DUSP'lar 3 ekzondan oluşur. Subselüler lokalizasyonları sitoplazmik ve ERK1 ve ERK2'yi tanıyabilirler. Son grupta DUSP8, DUSP10 ve DUSP16 bulunur. Nükleusta ve sitoplazmada lokalizedirler. Jnk ve p38'i tanırlar. p38 ve Jnk MAPK'ları etkisiz hale getirebilirler (180, 242).

DUSP1, DUSP'ların ilk üyesi olarak tanımlanır (243). Mürin hücrelerinden kültür edilmişlerdir. MKP-1, ERP, CL100, HVH1, PTPN10 ve 3CH134 olarak da bilinir (162). Katalitik olmayan bir amino uçtan ve katalitik aktiviteye sahip C-terminal bölge olmak üzere iki domainden oluşur. DUSP1, farklı MAPK izoformlarının etkisizleştirilmesinde kilit role sahiptir. MAPK ailesinin üyeleri olan ERK'lar, JNK'lar ve p38 MAPK'ların hücre çoğalmasında ve apoptozda önemli rolleri olduğu bilinmektedir. ERK1 / 2 kaskadı, hücre çoğalması, farklılaşması veya sağkalımı teşvik eden sinyallere aracılık eder. ERK1 / 2'den farklı olarak JNK ve p38 MAPK kaskadları, strese karşı hücre tepkilerinde rol alır. DUSP1, ERK, JNK ve p38'i defosforilasyon işlemi ile inaktif hale getirebilme kabiliyetindedir. Temel olarak MAPK sinyalizasyonunun düzenlenmesi ile hücre çoğalması, farklılaşması ve transformasyonu, stres yanıtları, inflamatuvar, hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozda rol oynar. Birçok çalışma ile tümörlerde DUSP1 seviyesi araştırılmıştır (162). İlk çalışmalarda prostat, kolon ve mesane dâhil olmak üzere pek çok tümör çeşidinde *DUSP1* ekspresyonunun yüksek olduğu rapor edilmiştir (28). Ancak, tümörün giderek ilerlemesiyle ve metastazda *DUSP1* ekspresyonu giderek azalmıştır. DUSP1'in tümörlerdeki fonksiyon ve mekanizmaları değişken ve karmaşık olabilir (162). DUSP1'in MAPK sinyalizasyonundaki rolünün belirlenmesinden bu yana geçen 25 yıl süresince meme, pankreas, mide, yumurtalık, akciğer, cilt ve prostat dâhil birçok tümör tipinde *DUSP1* ekspresyonunun arttığını veya azaldığını bildiren pek çok araştırma yapılmıştır (19, 28, 170-172, 248-255). Tablo 21'de DUSP1'in farklı kanser çeşitlerindeki rolleri özetlenmiştir.

**Tablo 21:** Farklı kanser türlerinde DUSP1'in rolleri

| Kanser çeşidi                               | Tümör/<br>Kontrol<br>ekspresyon | Karsinojenez | Karsinojenezde<br>temel yolak / gen | İlerlemiş<br>tümörlerde<br>DUSP1<br>ifadesi | Kaynak  |
|---|---------------------------------|--------------|-------------------------------------|---|---------|
| Pankreas                                    |                                 |              |                                     |   | 28      |
| Prostat                                     |                                 |              |                                     |   | 170-172 |
| Kolon                                       | ↑                               | Aktivasyon   | JNK                                 | ↓   | 179     |
| Yumurtalık                                  |                                 |              |                                     |   | 248     |
| Mesane                                      |                                 |              |                                     |   | 19      |
| Mide  |                                 |              |                                     |   | 172     |
| Akciğer                                     | ↑                               | Aktivasyon   | JNK                                 | ↓   | 249-253 |
| Hepatosellüler<br>Kanser                    | ↓                               | İnhibisyon   | Hcr                                 | ↓   | 254     |
| Baş ve Boyun<br>Skvamöz Hücreli<br>Karsinom | ↓                               | İnhibisyon   | IL1 beta                            | Bilinmiyor                                  | 255     |

Normal ve kanser hücrelerinin, kanser kemoterapisinde kullanılan yöntemleri de içeren bir dizi kimyasal ve fiziksel hasara cevabında DUSP1'in önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. DUSP1 substrat olarak p38 ve JNK MAPK'larını tercih edebilir. Bu durumda DUSP1'in fazla ekspresyonunun hem UV radyasyonuna hem de kemoterapötik ilaç sisplatin'e karşı hücresel direnci arttırdığı ve bunun JNK aracılı apoptozisin baskılanması ile ilgili olduğu gözlenmiştir (244,245). Normal hücrelerde *DUSP1* ekspresyonu p38 MAPK'ın aktivasyonu aracılığı ile, UV ve sisplatin tarafından uyarılır. Oysa DUSP1 tarafından JNK aktivitesinin baskılanması hücre ölümünü düzenler. DUSP1'in bu iki farklı MAPK yollarına müdahalesi hücresel duyarlılığı düzenlediğini göstermektedir (246).

Prostat kanserinde *DUSP1* ekspresyonunun normal dokulardaki ekspresyonundan daha fazla olduğu saptanmıştır. Yapılmış çeşitli araştırmalar DUSP1'in Fas/FasL ile indüklenen hücre apoptozisini inhibe ederek prostatik kanserojeni destekleyebileceğini göstermiştir (162,247,248). Prostat kanserinde olduğu gibi pankreas kanserinde de DUSP1'in benzer bir fonksiyonu tespit edilmiştir. Pankreas kanserinde *DUSP1* ekspresyonu, normal pankreas dokularına kıyasla ortalama 8,1 kat artış göstermiştir. Pankreas kanserli bir fare modelinde DUSP1'in baskılanmasının farelerde tümörjenisiteyi hafiflettiği gösterilmiştir (176). *DUSP1* ekspresyonundaki artış kolon, mesane, mide,

meme ve akciğer kanseri de dahil olmak üzere pek çok tümör çeşidinde de gözlenmiştir (28,170-172,179). *DUSP1* artışının bir sonucu olarak JNK aktivasyonu inhibe edildiği böylece JNK kaynaklı apoptozun azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (162).

Hepatosellüler karsinomda *DUSP1* ekspresyonu normal karaciğer dokuları ile karşılaştırıldığında kısmen azaldığı tespit edilmiştir. Tsujita ve ark. çalışmalarına dahil ettikleri 77 hastanın 11'nde, normal dokulardaki seviyelere kıyasla tümör dokularında daha düşük *DUSP1* ekspresyonu tespit etmişler, ancak diğer 66 hastada da belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir (249). Farklı hayvan modelleri kullanarak yapılan çeşitli çalışmalarda hepatokarsinogenezin inhibe edilmesinde *DUSP1*'in rol oynadığı doğrulanmıştır. *DUSP1*'in ekspresyonu Fisher344/F344 ve Kahverengi Norveç (BN) olmak üzere iki rat modelinde tespit edilmiştir. Kimyasal kaynaklı hepatosellüler karsinom oluşturmada duyarlı olan F344'de *DUSP1* ekspresyonu düşük, hepatosellüler karsinom oluşturmak için dirençli olan BN'de yüksek *DUSP1* ekspresyonu tespit edilmiştir (162,250). Hepatokarsinogenezise yatkınlığın, F344 ve BN sıçanlarında ERK kaskadının daha belirgin bir aktivasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. *DUSP1*, bir ERK inhibitörü olduğu ve Hepatokarsinogenezisi'in inhibe edilmesini sağladığı ileri sürülmüştür. Rat hepatokarsinogenezisi sırasında *DUSP1* çoğunlukla LOH'dan (Loss of heterozygosity-Heterozigot kaybı) etkilenen bir alan olan kromozom 10 üzerindeki direnç lokusu Hcr1 ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir (251). Rat hepatokarsinogenezisi için genomik dizi analizi ile Hcr1'i direnç lokusu olduğu saptanmıştır (252). *DUSP1*, Hcr1 ile birlikte hepatosellüler karsinomadaki karsinogenezisi engelleyebileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunun için daha birçok çalışmanın yapılması gerekir (162).

*DUSP1* ekspresyonunun, insan baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu dokularında, kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *DUSP1* eksikliği olan farelerin, karsinogene yanıt olarak enflamatuvar bir mikro-ortam geliştirerek skuamöz hücreli karsinom oluşturmada daha yatkın olduğunu ortaya koyulmuştur. *DUSP1* tarafından skuamöz hücreli karsinom oluşumunun inhibisyonu test edilmiştir. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom oluşumunu engellemek için *DUSP1*'in mikro-ortamındaki tümör proinflamatuvarı IL-1 $\beta$ 'yi azalttığı bulunmuştur. *DUSP1* ile kanser arasındaki ilişkinin incelenmesi inflamasyonun kanserogenezdeki rolünde yeni bir bakış açısı sağlamıştır (162). Bizim çalışmamızda da baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomda olduğu gibi göz kapağı, konjunktiva ve orbita tümörlü hasta grubunda

kontrolle karşılaştırıldığında 0,18 katlık azalma tespit edilmiştir. Fakat bu artış anlamlı bulunmamıştır.

*DUSP2* (PAC-1 olarak da bilinir) ilk önce 1993'te insan T hücrelerinde mitojen ile indüklenebilir bir gen olarak tanımlanmıştır. *DUSP2*, nükleusta lokalize, 32-kDa'luk bir proteindir. Genel olarak yüksek T hücre içeriğine sahip hematopoetik dokularda eksprese olur. Özellikler timus, dalak, lenf düğümleri, periferik kan ve diğer organlarda (beyin ve karaciğer) eksprese olur (180). *DUSP* ailesinin bir üyesi olan *DUSP2*, hem fosfoerin / treonin hem de fosfotirozin kalıntılarını fosforilleyerek hedef kinazlarını etkisiz hale getirir.

*DUSP2*, *DUSP1* ve *DUSP4* yapısal olarak benzerdir. *DUSP2*, *DUSP1* ile % 71 *DUSP4* ile % 68 oranında amino asit benzerliği gösterir (186). *DUSP2* transkripsiyonu ERK1 ve ERK2 sinyal yolunun aktivasyonu ile indüklenir (256).

Erk1 ve Erk2, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü (180), sinir büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri ve insüline (257) cevap olarak aktive edilebilir. ERK1 ve ERK2'nin aktivasyonunun, hücre motilitesi, çoğalması, farklılaşması ve sağ kalım gibi pek çok hücre sel yanıtta merkezi bir role sahiptir (258).

*DUSP2*, memeli hücrelerinde, ERK1, ERK2 ve p38 MAPK'larını daha fazla fosforile etmektedir. ERK1, ERK2 ve p38 ile karşılaştırıldığında JNK'ı daha az inaktive etmektedir. *DUSP2*'nin JNK'ya karşı aktivite eksikliğinin, bu MAPK'ın, ERK2 ile karşılaştırıldığında *DUSP2*'nin katalitik aktivasyonuna neden olmadaki nispi yetersizliğinin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (187).

*DUSP2*, ilk olarak hematopoetik hücrelerden izole edildiği için *DUSP2* ile ilgili çalışmalarda genellikle bağışıklık sistemindeki rolüne odaklanılmıştır. Fakat son yıllarda, *DUSP2*'nin patolojik süreçlerdeki rolü araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmüştür. Faklı kanser çeşitlerinde *DUSP2*'nin olası rolleri Tablo 22'de özetlenmiştir.

*DUSP2* başlangıçta, ERK sinyalizasyon yolağının inaktivasyonunda belirgin bir role sahip, hematopoetik dokudaki ekspresyonu maksimum olan bir protein olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar ERK kaskadı aktivasyonunun *DUSP2*'nin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Ancak insan akut lösemilerinde *DUSP2* ekspresyonu beklenmedik bir şekilde azalmıştır. Bu azalma ERK aktivasyonunun aşırı baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (180)

**Tablo 22:** Farklı kanser türlerinde DUSP2'nin olası rolleri

| Hastalıklar            | Kanser çeşidi   | Ekspresyon düzeyleri, transkripsiyonel indüksiyonun ekspresyonla ilişkisi ve diğer bulgular  | Yolak | Kaynak |
|------------------------|---|--|-------|--------|
| Akut lösemi            | Lösemik hücreler, Miyeloid lösemi hattı (K562)                        | İnsan akut lösemilerinde <i>DUSP2</i> ekspresyonu artmıştır.   | ERK   | 17     |
| Kanser                 | Kolon kanseri hücre hattı (EB-1)                                      | <i>DUSP2</i> , apoptoz ve tümör supresyonunda p53 için transkripsiyonel bir hedeftir.  | ERK   | 20     |
| Overin seröz karsinomu | Yumurtalık karsinomu hücreleri  | <i>DUSP2</i> , efüzyonlarda yumurtalık karsinomu hücrelerinde ekspresyonu artmış ve yüksek <i>DUSP2</i> ekspresyonu, zayıf prognoz ile yakından ilişkilidir. | ERK   | 21     |
| Kanser                 | Meme kanseri hücre hattı (MB435), Osteosarkom hücre hattı (Saos-2)    | <i>DUSP2</i> apoptozun sinyalleşmesinde E2F-1'in doğrudan transkripsiyon bir hedefidir.  | ERK   | 23     |
| Kanser                 | Meme, kolon, akciğer, yumurtalık, böbrek ve prostat kanseri hücreleri | <i>DUSP2</i> mRNA ve protein seviyesi çoğu kanserde önemli ölçüde azalmış ve bu tümörjenez ve malignite ile ilişkilidir.                                     | ERK   | 18     |

Lin ve ark.(160), meme, kolon, akciğer, yumurtalık, böbrek ve prostat gibi pek çok kanser çeşidinde *DUSP2* mRNA ve protein seviyesinin önemli ölçüde azaldığını ve bunun tümörjenez ve malignite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. *DUSP2* ekspresyonu, HIF-1 $\alpha$  (Hipoksi indüklenebilir faktör – 1) aracılığı ile inhibe edildikten sonra kanser hücrelerindeki ekspresyonu azalır. *DUSP2*'nin aksine diğer nükleusta lokalize olan diğer *DUSP1*, *DUSP4* ve *DUSP5*'in ekspresyonu aynı koşullar altında ise arttığı bildirilmiştir. Bu durum *DUSP2*'nin hipoksik hücrelerde ERK fosforilasyonunun negatif regülasyonu için önemli bir DUSP olduğunu göstermektedir. Ayrıca hipoksi ile inhibe edilmiş *DUSP2* ekspresyonunun kanser hücre tiplerinde HIF-1a tarafından kontrol edildiği ve böylece uzun süreli ERK fosforilasyonunun sağlandığı gösterilmiştir (160).

Bazı çalışmalarda *DUSP2*'nin tümör supresörü olarak rol alabileceği, bazı çalışmalarda ise kanserin ilerlemesini arttırmada rol oynayabileceği bildirilmiştir. *DUSP2*'nin maligniteye göre rolü farklılık göstermektedir. Yani tümör promotörü mü yoksa tümör süpresörü mü olduğu tartışmalıdır (259). Çalışmamızda göz kapağı,

konjunktiva ve orbita tümörlü hasta grubunda kontrolle karşılaştırıldığında kat düzenlemesi -8,14 ile anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

DUSP4, grup I fosfataz süper ailesinin bir üyesidir. MKP2 olarak da bilinen çift özgülüklü protein fosfatazdır (194). Nükleusta bulunur ve substratları ERK1, ERK2, p38 ve JNK'dır (159). DUSP4, amino asit dizilimi bakımından % 58.8 özdeş olan DUSP1 ile yakından ilişkilidir. Ancak DUSP1'e göre daha az çalışılmıştır (191).

DUSP4, tümör ile ilgili MAPK sinyalizasyon yollarının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir (260-262). Bazı araştırmalarda DUSP4'ün bir tümör baskılayıcı olarak rol alabileceği, bazılarında ise kanser ilerlemesini arttırmada rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu durum, *DUSP4* ekspresyonunun malignite tipine göre değiştiğini göstermektedir. DUSP4'ün bir tümör promotörü mü yoksa tümör baskılayıcısı olarak mı rol aldığı henüz bilinmemektedir. *DUSP4*'ün aşırı ekspresyonu, insan endotel hücrelerinde adhezyon molekülü ekspresyonunu artırır ve apoptoza karşı korur (202). Fare embriyonik fibroblastlarındaki *DUSP4* delesyonu da DUSP4'ün proliferasyon ve hücre sağkalımını desteklediğini ortaya çıkarmıştır. Daha güncel bir çalışmada da, DUSP1 ve DUSP4'ün birlikte işleyişinin bozulmasının, fare embriyonik fibroblastlarında ve kalbinde oldukça yüksek p38 aktivitesi olduğunu ortaya çıkarmıştır (263). Bu çalışmalar DUSP4'ün hücre sağkalımı ve p38 sinyal yolunun aktivitesinin kontrolündeki önemini vurgulamaktadır.

Yapılmış pek çok genetik çalışma, hepatomlarda, pankreas kanserlerinde, ailesel modülatör tiroid karsinomunda, çoklu endokrin neoplazisinde ve papiller tiroid karsinomunda DUSP4'ün artmış mRNA düzeylerine dair kanıt sağlamıştır (191). Ayrıca, DUSP4 ekspresyonu, insan meme kanseri örneklerinde, DUSP1 ile birlikte eksprese edildiği zaman malign olmayan numunelere kıyasla 3 kat artmıştır. Ayrıca Balko ve ark. (264), meme kanserinde kemoterapiye direnç ile *DUSP4* ekspresyonu arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Yani *DUSP4*'ün aşırı ekspresyonu, kemoterapiye bağlı apoptoziyi arttırmış, ekspresyonunun azalması ise kemoterapiye verilen yanıtı azaltmıştır. Bu durum, *DUSP4*'ün azalmasının Ras-ERK yolunu aktive ettiğini ve apoptotik süreçleri azalttığını göstermektedir (264).

MAPK fosfataz ailesinin bir üyesi olan DUSP6, grup II alt sınıfına dâhildir. Sitoplazmik fosfataz olarak karakterize edilir. MKP-3 olarak da bilinir. Kromozom



12q21'de lokalizedir (265). Spesifik olarak ERK1 ve ERK2'ye özgüdür (204). JNK, p38 veya ERK5'e karşı önemli bir aktivitesi yoktur (243).

Birçok araştırma ile DUSP6'nın çeşitli kanser türleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. DUSP6, kanser çeşitlerine göre pro-onkojenik veya tümör baskılayıcısı olarak görev yapabilir. DUSP6'nın kanserdeki rolünün belirlenmesi için pankreas kanseri, akciğer kanseri, nazofarengeal karsinom, meme kanseri ve baş-boyun kanseri gibi çeşitli kanserlerde çalışılmıştır. Bu kanser çeşitlerinde DUSP6'nın ERK'nin negatif regülasyonu yoluyla tümör baskılayıcısı olduğu bildirilmiştir. Ancak insan glioblastomu, tiroid karsinomu, meme kanseri ve akut miyeloid lösemi gibi kanserlerde tümör teşvik edici veya pro-onkojenik bir rol oynamıştır. DUSP6'nın kanserin histolojik alt tipine bağlı olarak malign melanomlarda tümör baskılayıcısı veya pro-onkojenik olduğu kanıtlanmıştır(266-269). DUSP6'nın fonksiyon kaybı veya etkisinin artması ile kanserin karsinojen yolu etkilenir. Tablo 23'de DUSP6'nın farklı kanserlerdeki işlevleri özetlenmiştir.

Furukawa ve Horii (270), DUSP6 geninin bulunduğu kromozomda (12q21) ve 12q22.223.1'de heterozigotluk kaybı olduğunu göstermiştir. Moleküler patogeneze çalışmalarında da çoğunlukla pankreas hücre hattında, KRAS2'nin aktivite kazandıkları mutasyonlarını ortaya çıkarmışlardır. DUSP6 kaybı ile birlikte KRAS2'nin mutasyonu anormal hücre büyümesine yol açmıştır (270,271). Primer bir pankreas hücre hattı immünohistokimyasal olarak incelendiğinde, DUSP6 geninin hem hafif hem de şiddetli in situ karsinomda yukarı regüle olduğu, ancak özellikle kötü farklılaşmış invaziv karsinomda, aşağı regüle olduğu gösterilmiştir (270). DUSP6 transkripsiyonel supresyonu, insan pankreas kanserinde ekspresyon kontrol bölgesinde histon deasetilasyon modifikasyonu ile hipermetilasyona bağlı olabilir. DUSP6, adenovirüs ve eksojen ekspresyonu yoluyla yeniden üretilmiştir. Bu durum hücre büyümesinin baskılanmasına ve apoptozise neden olmuştur. Böylece DUSP6 geninin in vitro pankreas kanserinde tümör baskılayıcı olarak görev gördüğü gösterilmiştir (267).

Tümör supresyonunda rol alan ROS'un neden olduğu DUSP6 (MKP3) kaybı yumurtalık kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda yumurtalık kanseri hücreleri geliştikçe daha fazla ROS'un üretildiği, bunun DUSP6 proteininin degradasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Ancak hücreler antioksidanla tedavi edildikten DUSP6, yeniden onarılmıştır. DUSP6'nın yumurtalık kanserindeki tümör baskılayıcı rolü,

endojen DUSP6'nın kısa saç tokası RNA (shRNA) tarafından azaltılması gösterilmiştir. Böylece yumurtalık kanseri hücrelerinde ERK1 / 2 aktivitesi, hücre çoğalma hızında artma ve sisplatin direnç ile sonuçlanmıştır (268,272,273).

Meme kanserlerinde DUSP6'nın onkojenik bir rol oynadığı bildirilmiştir (274-276). Genin spesifik rolü insan meme kanseri hücre hatlarında araştırılmış. DUSP6 geninin baskılanması için insan meme kanseri hücrelerinde transfeksiyon yoluyla küçük etkileşimli RNA (DUSP6-siRNA) ve microRNA (miR-145) kullanılmış. Sonuç olarak *DUSP6* ekspresyonu azalmış ve bu durum hücre çoğalmasına, hücrelerin metastazına ve G0 / G1 fazında duraksamaya neden olmuş (274).

Bazı durumlarda da yine DUSP6'nın tümör arttırıcı bir rolü olduğu bildirilmiştir. Messina ve ark.(2011)(277) yaptıkları bir çalışmada insan glioblastomunun primer ve uzun süreli kültürlerinde DUSP6 gen transkripsiyonunun yükselmesinin tümör destekleyici bir rolü olduğunu tespit etmişlerdir (277). Analizler, glioblastoma kültürlerinde adenovirüs aracılı *DUSP6* ekspresyonu ile yapılmış. Sonuç olarak *DUSP6'nun* aşırı ekspresyonunun G1-faz gecikmesini ve arttırılmış mitojenik / ankraj bağımlılığı ve in vitro klonojenik potansiyeli indükleyerek büyümeyi inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bunun yanı sıra, *DUSP6'nun* aşırı ekspresyonu, in vitro ve in vivo olarak sisplatin aracılı hücre ölümüne karşı da direnci arttırmıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 4,75 katlık bir artış meydana gelmiştir. Ancak bu artış anlamlı değildir.

DUSP10, hem nükleusta hem de sitoplazmada bulunan bir fosfatazdır. MKP5 olarak da bilinir. Substratları JNK ve p38'dir. DUSP10, bilinmeyen fonksiyona sahip amino terminal bir uzantı taşır. Ancak bu uzantı DUSP10'un hücre altı lokalizasyonunu belirten sinyalleri taşıyabilmektedir. *DUSP10*, neredeyse tüm dokularda ekspresse olur. Ancak karaciğer ve hematopoetik sistemlerde ekspresyonu yüksektir (243).

DUSP10 hem doğal hem de adaptif immün yanıtlarda önemli bir role sahiptir. Bu fonksiyonu T hücreleri gibi immün hücrelerde JNK'yi düzenleyerek yapmaktadır (222). Ayrıca nötrofillerde DUSP10, p38 aktivasyonunu seçici olarak inhibe eder. Böylece süperoksit gibi enflamatuar araçların ekspresyonunu baskılar (283). Zhang ve ark (284) yapmış oldukları çalışmada da, DUSP10 eksikliği olan yaşlı farelerin adipoz dokusunda artan p38 aktivasyonu tespit etmişlerdir. Bu durumu farelerde visceral obezite ve adipoz doku inflamasyonu gelişimi ile ilişkilendirmişlerdir. DUSP10'un barsak epiteli hücrelerinde ise ERK aktivasyonunu ve hücre proliferasyonunu baskıladığı bulunmuştur

(285). Buna ek olarak, RNA virüsü enfeksiyonuna cevap olarak makrofajlarda IRF3 ile DUSP10'un doğrudan etkileşime girdiği ve IRF3'ü fosforile ettiği bulunmuştur. Böylece bu durumun tip I interferon tepkilerini önlediği tespit edilmiştir (286). Tüm bu çalışmalar, DUSP10'un çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda önemli rolleri olduğunu göstermektedir (191).

DUSP10'un kanser vakalarındaki olası fonksiyonları ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Yapılan çalışmaların çoğunda tümör dokusunda *DUSP10* ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu çalışmalar DUSP10'un pro-tümörijenik bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat bazı çalışmalarda da kanserde DUSP10'un baskılayıcı bir rolü olduğu tespit edilmiştir (287).

Ng ve ark.(2017) insan hepatoselüler kanserinde, düşük p73 (TP53INP1) ekspresyonunun, DUSP10 promotörüne transkripsiyon faktörün bağlanmasını azalttığını bulmuşlar. Dolayısıyla bu durum fosfataz ekspresyonunu düşürmüş ve ERK aktivasyonunu artırarak metastazı arttırmıştır (288).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kolorektal kanserde *DUSP10*'un aşırı ekspresse olduğu bulunmuştur (289). Zhang ve ark.(289) çalışmalarında DUSP10'un kolorektal kanser riskine katkıda bulunup bulunmadığını değerlendirmişlerdir. DUSP10 gen dizisinin yakınında veya içinde olan farklı polimorfizmler tanımlanmışlar ve bunları kolorektal kanser ile ilişkilendirmişlerdir. Nomura ve ark'da (290) DUSP10'un kolorektal kanserinde ekspresyonunun arttığını tespit etmişler ancak akciğer kanseri, meme kanseri veya glioblastomlarda bu bulguyu bulunamamışlardır.

**Tablo 23:** DUSP6'nın farklı kanser çeşitlerindeki işlevleri

| DUSP6'nın Rolü  | Kanser Tipi                                     | Sonuç   | Kaynaklar       |
|---|---|---|-----------------|
| <b>Tümör baskılayıcı</b>  | Pankreas kanseri                                | <i>DUSP6'nın</i> pankreas kanseri hücre hattı içerisine yeniden yerleştirilmesi hücre büyümesinin baskılanmasına ve in vitro olarak apoptoza neden olur   | (152)           |
|   | Yumurtalık kanseri                              | <i>DUSP6</i> ekspresyonu, ERK1 / 2 aktivasyonunda, hücre çoğalmasında, ankrajtan bağımsız büyüme kabiliyetinde ve sisplatin direncinde artışa neden olur  | (278)           |
|   | Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri           | <i>DUSP6'nın</i> akciğer kanseri hücre hattında susturulması ERK 1/2 aktivasyonuna ve hücresel proliferasyonun artmasına neden olur, plazmid kaynaklı <i>DUSP6'nın</i> aşırı ekspresyonu ise ERK aktivasyonuna ve hücre proliferasyonunun azalmasına neden oldu ve apoptoziye yol açar. | (266)           |
|   | Özofagus skuamöz hücre ve nazofarenks karsinomu | Özofagus skuamöz hücre karsinomu ve nazofarenks karsinomu hücre hatlarında artmış <i>DUSP6</i> ekspresyonu EMT ile ilişkili özellikleri, hücre metastazını engelleme ve yüksek E-cadherin ekspresyonunu bozar   | (279)           |
| <b>Tümör teşvik edici</b>   | İnsan glioblastomu                              | <i>DUSP6</i> aşırı ekspresyonu, G1-faz gecikmesine, artan ankraj bağımlı büyüme ve in vitro klonojenik potansiyel ile hücre büyümesini inhibe eder ve sisplatin kemo-direnç gösterir.   | (280)           |
|   | Tiroid karsinomu                                | Papiller tiroid karsinomu hücre hattında ve kötü farklılaşmış tiroid karsinomu örneklerinde, BRAF, RET / PTC ve TRK onkogen aktivasyonuna bağlı olarak <i>DUSP6</i> aşırı ekspresyonu tümör teşvik edici etki gösterdi.   | (210)           |
|   | Meme kanseri                                    | MDA-MB-213 hücre hattında <i>DUSP6'nın</i> susturulması, hücre çoğalmasında, hücrelerin göçünde ve yayılmasında düşüşe ve G0 / G1 fazında hücre büyümesinin durmasına neden olur.   | (281)           |
| <b>Tümör baskılayıcı / tümör teşvik edici (hücre tipine bağlı olarak)</b> | Melanom   | Tümör teşvik edici rol: <i>DUSP6</i> aşırı ekspresyonu, ERK 1/2 fosforilasyonunu azalttı, invaziv yeteneğini arttırmış.<br>Tümör baskılayıcı rolü: <i>DUSP6</i> , insan melanom hücre hattına transfekte edilmiş ve invaziv yeteneği azalmış  | (274, 275, 282) |

İntestinal epitel hücrelerinde DUSP10 ve tümörjenezini konusundaki bir çalışmada, DUSP10 proteinin, intestinal epitel hücresinde yara iyileşmesini ve ERK aracılı sinyalizasyonu baskılayarak tümörjenezini inhibe ettiğini göstermiştir (285).

Meme kanserinde, DUSP'lar, malignitenin tipine bağlı olarak farklı şekilde ifade edilir. Bununla birlikte, *DUSP10* genel olarak meme kanserlerinde ekspresyonu artan bir genidir. Örneğin, HER2-pozitif meme tümörlerinde *DUSP10* indüklenmiş bir gen olarak tanımlanmıştır (291). Bizim çalışmamızda da DUSP10 ekspresyonu hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında artış tespit edildi ancak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, biz bu çalışmada göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastalarda *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP10* ekspresyon düzeylerini RT-PCR metodu ile belirlemeye çalıştık. RT-PCR yöntemiyle yapmış olduğumuz analizde *DUSP2*'nin ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış, *DUSP4*'ün ekspresyon düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık ( $p < 0,05$ ). *DUSP1*'in ekspresyon düzeyinde azalış *DUSP6* ve *DUSP10*'da ise artış gözlemledik. Ancak bu artış ve azalışlarda istatistiksel olarak bir ilişki saptayamadık ( $p > 0,05$ ). Bu çalışma göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hastalarda *DUSP1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP6* ve *DUSP10* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla dünyada yapılan ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Göz kapağı, konjunktival ve orbital tümörlü hasta sayısının arttırılması ile bizim çalışmamız, daha geniş çaplı araştırmalar için yol gösterici olabilir. Daha ileri çalışmalar ile DUSP'ların kanserin başlaması ve ilerleyişindeki olası rolleri açığa çıkartılabilir. Kanser için yeni terapötik hedeflerin ve biyobelirteçlerin ortaya çıkmasında yardımcı olabilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*.
2. Margo CE, Mulla ZD. (1998) Malignant tumors of the orbit: analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology*.105(1):185-90.
3. Kleinstein RN, Lehman HF. (1977) Incidence and prevalence of eye cancer. *American journal of optometry and physiological optics*.54(1):49-51.
4. Maheshwari A, Finger PT. (2018) Cancers of the eye. *Cancer and Metastasis Reviews*.1-14.
5. ERDOĞAN H, DEMİRCİ Y, DURSUN A, ÖZEÇ AV, TOKER Mİ, ARICI MK, et al. (2013) Göz kapağı kitlelerinin histopatolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*.22(2):75-80.
6. Myers M, Gurwood AS. (2001) Periocular malignancies and primary eye care. *Optometry (St Louis, Mo)*.72(11):705-12.
7. Çömez T, Akçay L, Doğan K. (2012) Göz kapaklarının primer kötü huylu tümörleri. *Türk J Ophthalmol*.42:412-7.
8. Spencer WH. (1985) Ophthalmic pathology. *An atlas and textbook*.395-400.
9. Friedlaender MH. (1995) A review of the causes and treatment of bacterial and allergic conjunctivitis. *Clinical therapeutics*.17(5):800-10.
10. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. (2006) Tumors of the eye and ocular adnexa: American Registry of Pathology New York.
11. Ceylan OM, Uysal Y, Erdurman FC, Gültekin K, Durukan AH, Köksal S, et al. (2010) Clinical and histopathological analysis of conjunctival tumors. *Gulhane Med J December*.52(4):248-51.
12. Scroggs M, Klintworth G. Normal eye and ocular adnexa. Raven Press, New York; 1992. p. 903-24.
13. Parashkevova B, Balabanov C, Stateva D. (2007) ORBITAL TUMORS-CLINICAL CASES PRESENTATION. *Journal of IMAB—Annual Proceeding (Scientific Papers)*.13.
14. Forcados G, Chinyere C, Shu M. (2016) *Acalypha wilkesiana*: Therapeutic and toxic potential. *J Med Surg Pathol*.1:122.
15. Noda N, Wakasugi H. (2001) Cancer and oxidative stress. *Japan Medical Association Journal*.44(12):535-9.
16. Schweikl H, Hiller K-A, Eckhardt A, Bolay C, Spagnuolo G, Stempf T, et al. (2008) Differential gene expression involved in oxidative stress response caused by triethylene glycol dimethacrylate. *Biomaterials*.29(10):1377-87.

17. Lawan A, Shi H, Gatzke F, Bennett AM. (2013) Diversity and specificity of the mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 functions. *Cellular and molecular life sciences*. 70(2):223-37.
18. Bermudez O, Pagès G, Gimond C. (2010) The dual-specificity MAP kinase phosphatases: critical roles in development and cancer. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 299(2):189-202.
19. Moncho-Amor V, De Caceres II, Bandres E, Martinez-Poveda B, Orgaz J, Sanchez-Perez I, et al. (2011) DUSP1/MKP1 promotes angiogenesis, invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer. *Oncogene*.30(6):668.
20. Kondoh K, Nishida E. (2007) Regulation of MAP kinases by MAP kinase phosphatases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1773(8):1227-37.
21. Andradas C, Caffarel M, Perez-Gomez E, Salazar M, Lorente M, Velasco G, et al. (2011) The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene*. 30(2):245.
22. Kanai M, Konda Y, Nakajima T, Izumi Y, Kanda N, Nanakin A, et al. (2003) Differentiation-inducing factor-1 (DIF-1) inhibits STAT3 activity involved in gastric cancer cell proliferation via MEK-ERK-dependent pathway. *Oncogene*.22(4):548.
23. Krysan K, Reckamp KL, Dalwadi H, Sharma S, Rozengurt E, Dohadwala M, et al. (2005) Prostaglandin E2 activates mitogen-activated protein kinase/Erk pathway signaling and cell proliferation in non-small cell lung cancer cells in an epidermal growth factor receptor-independent manner. *Cancer research*. 65(14):6275-81.
24. Tyagi N, Bhardwaj A, Singh AP, McClellan S, Carter JE, Singh S. (2014) p-21 activated kinase 4 promotes proliferation and survival of pancreatic cancer cells through AKT-and ERK-dependent activation of NF- $\kappa$ B pathway. *Oncotarget*. 5(18):8778.
25. Wang J, Zhou J-Y, Kho D, Reiners Jr JJ, Wu GS. (2016) Role for DUSP1 (dual-specificity protein phosphatase 1) in the regulation of autophagy. *Autophagy*. 12(10):1791-803.
26. Kwak SP, Hakes DJ, Martell KJ, Dixon JE. (1994) Isolation and characterization of a human dual specificity protein-tyrosine phosphatase gene. *Journal of Biological Chemistry*. 269(5):3596-604.
27. Gil-Araujo B, Toledo Lobo M-V, Gutiérrez-Salmerón M, Gutiérrez-Pitalúa J, Ropero S, Angulo JC, et al. (2014) Dual specificity phosphatase 1 expression inversely correlates with NF- $\kappa$ B activity and expression in prostate cancer and promotes apoptosis through a p38 MAPK dependent mechanism. *Molecular oncology*. 8(1):27-38.
28. Loda M, Capodici P, Mishra R, Yao H, Corless C, Grigioni W, et al. (1996) Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in the early phases of human epithelial carcinogenesis. *The American journal of pathology*. 149(5):1553.
29. Slattery ML, Lundgreen A, Wolff RK. (2012) MAP kinase genes and colon and rectal cancer. *Carcinogenesis*. 33(12):2398-408.

30. Stewart BW, Wild C. (2014) World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization*. 630.
31. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
32. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>
33. Hakulinen T, Teppo L, Saxen E. (1978) Cancer of the eye, a review of trends and differentials. *World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*. 31(2):143-58.
34. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2018 CA: a cancer. *J Clin* 68: 7–30. 2017.
35. Kandemir NO, Barut F, Bektaş S, GÜN BD, Bahadır B, Yurdakan G, et al. (2009) Tumors and tumorlike lesions of the eyelid and conjunctiva. *Turk J Pathol*. 25:112-7.
36. Dailey RA, Wobig JL. (1992) Eyelid anatomy. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 18(12):1023-7.
37. Huang Y-Y, Liang W-Y, Tsai C-C, Kao S-C, Yu W-K, Kau H-C, et al. (2015) Comparison of the clinical characteristics and outcome of benign and malignant eyelid tumors: an analysis of 4521 eyelid tumors in a tertiary medical center. *BioMed research international*. 2015.
38. Crumley RL, Torkian BA, Karam AM. (2009) Lower eyelid blepharoplasty.
39. Lin LK. (2013) Eyelid Anatomy and Function. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film: Elsevier Inc*.
40. Branham G, Holds JB. (2015) Brow/upper lid anatomy, aging and aesthetic analysis. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 23(2):117-27.
41. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepletowski JC. (2004) Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatologic surgery*. 30:257-63.
42. Göz SGHAA. (2001) kapaklarının primer malign tümörleri. *Turk J Ophthalmol*. 31:370-7.
43. Aurora A. (1970) Lesions of the eyelids: a clinicopathological study. *Surv Ophthalmol*. 115:94-104.
44. Arnold AC, Bullock JD, Foos RY. (1985) Metastatic eyelid carcinoma. *Ophthalmology*. 92(1):114-9.
45. Wang J, Liao S, Jou J, Lai P, Kao S, Hou P, et al. (2003) Malignant eyelid tumours in Taiwan. *Eye*. 17(2):216.
46. Weiner JM, Henderson PN, Roche J. (1986) Metastatic eyelid carcinoma. *American journal of ophthalmology*. 101(2):252-4.
47. Bernardini FP. (2006) Management of malignant and benign eyelid lesions. *Current opinion in ophthalmology*. 17(5):480-4.



48. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. (1997) Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. *Ophthalmology*. 104(3):479-84.
49. Villa LL. (1997) Human papillomaviruses and cervical cancer. *Advances in cancer research*. 71: Elsevier. p. 321-41.
50. De Villiers E-M. (1989) Heterogeneity of the human papillomavirus group. *Journal of virology*. 63(11):4898.
51. Shields CL, Shields JA. (2004) Tumors of the conjunctiva and cornea. *Survey of ophthalmology*. 49(1):3-24.
52. Lass JH, Grove AS, Jenson AB, Lancaster WD, Papale JJ, Albert DM. (1983) Detection of human papillomavirus DNA sequences in conjunctival papilloma. *American journal of ophthalmology*. 96(5):670-4.
53. Weinstock H, Berman S, Cates Jr W. (2004) Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on sexual and reproductive health*. 36(1):6-10.
54. Shields JA, Shields CL. (2008) Eyelid, conjunctival, and orbital tumors: An atlas and textbook: Lippincott Williams & Wilkins.
55. Streeten BW, Carrillo R, Brownstein S, Font RL, Zimmerman LE, Jamison R. (1979) Inverted papilloma of the conjunctiva. *American journal of ophthalmology*. 88(6):1062-6.
56. Jakobiec FA, Harrison W, Aronian D. (1987) Inverted Mucoepidermoid Papillomas of the Epibulbar Conjunctiva. *Ophthalmology*. 94(3):283-7.
57. Bosniak SL, Novick NL, Sachs ME. (1986) Treatment of recurrent squamous papillomata of the conjunctiva by carbon dioxide laser vaporization. *Ophthalmology*. 93(8):1078-82.
58. Jackson W, Beraja R, Codère F. (1987) Laser therapy of conjunctival papillomas. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 22(1):45-7.
59. Petrelli R, Cotlier E, Robins S, Stoessel K. (1981) Dinitrochlorobenzene immunotherapy of recurrent squamous papilloma of the conjunctiva. *Ophthalmology*. 88(12):1221-5.
60. Lass J, Foster C, Grove A, Rubinfeld M, Lusk R, Jenson A, et al. (1987) Interferon-alpha therapy of recurrent conjunctival papillomas. *American journal of ophthalmology*. 103(3 Pt 1):294-301.
61. Hawkins AS, Yu J, Hamming NA, Rubenstein JB. (1999) Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with mitomycin C. *American journal of ophthalmology*. 128(5):638-40.
62. Arslan HH, Karahatay S, GÜNAL A, Gerek M. (2012) Pseudoepitheliomatous hyperplasia after excision of a pleomorphic adenoma from the hard palate: Case report. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 32(5):1461-4.
63. Meleti M, Mooi WJ, Van Der Waal I. (2006) Oral malignant melanoma associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia. Report of a case. *Journal of cutaneous pathology*. 33(4):331-3.

64. Izikson L, Sober AJ, Mihm MC, Zembowicz A. (2002) Prevalence of melanoma clinically resembling seborrheic keratosis: analysis of 9204 cases. *Archives of dermatology*. 138(12):1562-6.
65. Gill D, Dorevitch A, Marks R. (2000) The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant? *Archives of dermatology*. 136(6):759-62.
66. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, et al. (2003) Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 19(2):73-80.
67. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. (2000) Malignant epithelial tumors. *Dermatology: Springer*. p. 1463-89.
68. James WD, Berger TG, Elston DM, Aydemir EH. (2008) Andrews's deri hastalıkları: klinik dermatoloji: İstanbul Medikal Yayıncılık Limited Şti.
69. hastalığı Dermatoloji İGD-W. (2008) de Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*. 1644-9.
70. Schwartz RA. (2004) Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatologic Surgery*. 30:326-33.
71. Karaa A, Khachemoune A. (2007) Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *International journal of dermatology*. 46(7):671-8.
72. Alain J. (2012) Management of Keratoacanthoma. *Current Dermatology Reports*. 1(2):64-8.
73. Savage JA, Maize Sr JC. (2014) Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. *The American Journal of Dermatopathology*. 36(5):422-9.
74. Li J, Wang K, Gao F, Jensen TD, Li ST, DeAngelis PM, et al. (2012) Array comparative genomic hybridization of keratoacanthomas and squamous cell carcinomas: different patterns of genetic aberrations suggest two distinct entities. *Journal of Investigative Dermatology*. 132(8):2060-6.
75. Omar E. (2014) Recurrent facial keratoacanthoma in a patient with diabetes: a case report. *BMC research notes*. 7(1):257.
76. Ramos LMA, Cardoso SV, Loyola AM, Rocha MA, Durigetto-Júnior AF. (2009) Keratoacanthoma of the inferior lip: review and report of case with spontaneous regression. *Journal of Applied Oral Science*. 17(3):262-5.
77. Zito G, Saotome I, Liu Z, Ferro EG, Sun TY, Nguyen DX, et al. (2014) Spontaneous tumour regression in keratoacanthomas is driven by Wnt/retinoic acid signalling cross-talk. *Nature communications*. 5:3543.
78. Ferguson-Smith M, Wallace D, James Z, Renwick J. (1971) Multiple self-healing squamous epithelioma. *Birth defects original article series*. 7(8):157-63.
79. Char D. (1989) Surgical Treatment of Lid Tumors. *Clinical Ocular Oncology New York, Churchill Livingstone*, pp33-61.

80. Axelrod M, Serafin D, Klitzman B. (1990) Ultraviolet light and free radicals: an immunologic theory of epidermal carcinogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 86(3):582-93.
81. Göksin Z, Recep Ö, Ekmekçi Y. (1998) Göz kapagi habis tümörlerinde klinik ve histopatolojik tani. *T Klin Oftalmoloji*. 7:140-6.
82. Jacob A. (1827) Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eye-lids and other parts of the face. *Dublin Hosp Rep*. 4:232-9.
83. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. (1995) Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. Basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 131(2):157-63.
84. Stern RS. (1999) The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Archives of dermatology*. 135(7):843-4.
85. Ratner D, Peacocke M, Zhang H, Tsou HC. (2001) UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 44(2):293-7.
86. Odom RB. (2000) Acne. *Andrews' Diseases of the Skin*.
87. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. (2006) Basal cell Carcinoma-Analysis of 300 cases observed in Uberlândia-MG, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 81(2):136-42.
88. Raasch B, Buettner P, Garbe C. (2006) Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *British Journal of Dermatology*. 155(2):401-7.
89. Rippey J. (1998) Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology*. 32(5):393-8.
90. Miller SJ. (1991) Biology of basal cell carcinoma (Part I). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 24(1):1-13.
91. Wong C, Strange R, Lear J. (2003) Basal cell carcinoma. *Bmj*. 327(7418):794-8.
92. Crowson AN. (2006) Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology*. 19(S2):S127.
93. Soysal HG, Soysal E, Markoç F, Ardiç F. (2008) Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 24(3):201-6.
94. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. (2012) Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 66(1):106-11.
95. Chatterjee S, Moore S, Kumar B. (2004) Punch biopsy in the management of periocular basal cell carcinomas. *Orbit*. 23(2):87-92.
96. Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P, Wong P, Egbert BM. (2003) Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. *Journal of cutaneous pathology*. 30(2):139-46.

97. Shi Y, Jia R, Fan X. (2017) Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets and therapy*. 10:2483.
98. Miller DL, Weinstock MA. (1994) Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 30(5):774-8.
99. Chinem VP, Miot HA. (2011) Epidemiology of basal cell carcinoma. *Anais brasileiros de dermatologia*. 86(2):292-305.
100. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. (2011) Focus on basal cell carcinoma. *Journal of skin cancer*. 2011.
101. Betti R, Radaelli G, Mussino F, Menni S, Crosti C. (2009) Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference? *Dermatologic Surgery*. 35(2):201-6.
102. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. (1995) A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *International journal of cancer*. 60(4):482-8.
103. Rosso S, Zanetti R, Pippione M, Sancho-Garnier H. (1998) Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. *Melanoma research*. 8(6):573-83.
104. Lu Y-P, Lou Y-R, Li XH, Xie JG, Brash D, Huang M-T, et al. (2000) Stimulatory effect of oral administration of green tea or caffeine on ultraviolet light-induced increases in epidermal wild-type p53, p21 (WAF1/CIP1), and apoptotic sunburn cells in SKH-1 mice. *Cancer Research*. 60(17):4785-91.
105. Jung G, Metelitsa A, Dover D, Salopek T. (2010) Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988–2007. *British Journal of Dermatology*. 163(1):146-54.
106. Handa Y, Kato Y, Ishikawa H, Tomita Y. (2005) Giant superficial basal cell carcinoma of the scrotum. *European Journal of Dermatology*. 15(3):186-8.
107. Niwa ABM, Pimentel ER. (2006) Basal cell carcinoma in unusual locations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 81:S281-S4.
108. Vandeweyer E, Herszkowicz A. (2003) Basal cell carcinoma of the dorsum of the hand. *Acta Chir Belg*. 103(3):300-3.
109. Kumar N, Saxena Y. (2002) Two cases of rare presentation of basal cell and squamous cell carcinoma on the hand. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 68(6):349.
110. Wesley RE, Collins JW. (1982) Basal cell carcinoma of the eyelid as an indicator of multifocal malignancy. *American journal of ophthalmology*. 94(5):591-3.
111. Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson NA. (1991) Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Archives of dermatology*. 127(11):1663-7.
112. Katırcıoğlu Y. (2014) Malign Göz Kapağı Tümörlerinin Tedavisinde Yenilikler. *TJO*. 44:55-60.

113. Richard BO, William DJ, Timothy G. (2000) Andrews' diseases of the skin. *Clinical Dermatology 9th ed Philadelphia: Saunders.*
114. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. (2016) Rook's textbook of dermatology: John Wiley & Sons.
115. Rudolph R, Zelac DE. (2004) Squamous cell carcinoma of the skin. *Plastic and reconstructive surgery.* 114(6):82e-94e.
116. Yan W, Wistuba II, Emmert-Buck MR, Erickson HS. (2011) Squamous cell carcinoma—similarities and differences among anatomical sites. *American journal of cancer research.* 1(3):275.
117. Lindgren G, Diffey BL, Larkö O. (1998) Basal cell carcinoma of the eyelids and solar ultraviolet radiation exposure. *British journal of ophthalmology.* 82(12):1412-5.
118. Young RW. (1994) The family of sunlight-related eye diseases. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry.* 71(2):125-44.
119. Marks R. (1996) Squamous cell carcinoma. *The Lancet.* 347(9003):735-8.
120. Lohmann CM, Solomon AR. (2001) Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Advances in anatomic pathology.* 8(1):27-36.
121. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E, Baransü OD. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul; 1994.
122. Gökhan D, ATMACA LS, Ana ATFGH. (2002) Ultraviyole ve Göz. *Journal of Retina-Vitreous.* 10(2):196-201.
123. Eurell JA, Frappier BL. (2013) Dellmann's textbook of veterinary histology: John Wiley & Sons.
124. Shalin SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. (2010) Sebaceous neoplasia and the Muir–Torre syndrome: important connections with clinical implications. *Histopathology.* 56(1):133-47.
125. Font R. (1996) Sebaceous gland tumors. *Ophthalmic pathology An atlas and textbook.* 4:2278-97.
126. Wali UK, Al-Mujaini A. (2010) Sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Oman journal of ophthalmology.* 3(3):117.
127. Shields JA, Shields CL, Shields. (1999) Atlas of eyelid and conjunctival tumors: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
128. Doxanas MT, Green WR. (1984) Sebaceous gland carcinoma: review of 40 cases. *Archives of Ophthalmology.* 102(2):245-9.
129. Kaliki S, Ayyar A, Dave T, Ali M, Mishra D, Naik M. (2015) Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: clinicopathological features and outcome in Asian Indians. *Eye.* 29(7):958.
130. Bodenham D. (1968) A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 43(4):218.

131. Barth A, Wanek LA, Morton DL. (1995) Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 181(3):193-201.
132. French J, McGahan C, Duncan G, Lengoc S, Soo J, Cannon J. (2006) How gender, age, and geography influence the utilization of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 66(4):1056-63.
133. Baykal C, Ekinçi AP. (2015) Malign Melanom: Risk Faktörleri ve Temel Klinik Özellikler/Malign Melanoma: Risk Factors and Major Clinical Findings. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 9(1):1.
134. Parlak A. (2014) Melanoma Genel Bakış. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2014(1):22-7.
135. Batsakis J. Tumors of the head and neck. Baltimore, 1974. Williams & Wilkins.
136. Kornea BÜ. (1998) Göz hastalıkları'nda. *Ankara: Palme Yayıncılık*. 69-73.
137. Apaydın C. (2001) Anatomi. *Aydın P, Akova YA (Editörler) Temel göz hastalıkları'nda Ankara: Güneş Kitabevi*. 3-25.
138. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. (2017) Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes—The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 6(2):109-20.
139. Font R, Croxatto J, Rao N. (2006) Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. Atlas of Tumor Pathology, fourth series, fascicle 5. *Washington, DC: American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology*. 247-64.
140. Zimmermann R, Gibby W, Carmody R. (2000) Neuroimaging. Clinical and Physical Principles. *PADIATRISCHE PRAXIS*. 58(3):504-.
141. Cerrahi MAO. (1995) 1. baskı. *İzmir: Özden Yayınları*.
142. PAZARII H, OĞUZ V, YIĞITSUBAY U, KORKUT N. (1992) Orbita kitleli olgularımız ve orbitotomi endikasyonlarımız. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 1(1):78-9.
143. GÜNALP İ, GÜNDÜZ K. (1994) Histopatolojik Tanıya Göre Orbita Kitlelerinin İnsidansı ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 3(1):15-23.
144. Yanoff M, Fine BS. (2002) Ocular pathology: Mosby Incorporated.
145. Pabuççuoğlu HU. (2013) Prof. Dr. Nejat Sabuncu Konferansı: Orbital tümörler. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*. 10(1-2).
146. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. (1999) Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiological reviews*. 79(1):143-80.
147. Liu Y, Shepherd EG, Nelin LD. (2007) MAPK phosphatases—regulating the immune response. *Nature Reviews Immunology*. 7(3):202.

148. Johnson GL, Lapadat R. (2002) Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 298(5600):1911-2.
149. Li C-Y, Yang L-C, Guo K, Wang Y-P, Li Y-G. (2015) Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1: a critical phosphatase manipulating mitogen-activated protein kinase signaling in cardiovascular disease. *International journal of molecular medicine*. 35(4):1095-102.
150. Cohen P. (1997) The search for physiological substrates of MAP and SAP kinases in mammalian cells. *Trends in cell biology*. 7(9):353-61.
151. Chung L, Karin M. (2001) Mammalian MAP kinase signaling cascades. *Nature*. 410:37-40.
152. Zhou G, Bao ZQ, Dixon JE. (1995) Components of a new human protein kinase signal transduction pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 270(21):12665-9.
153. Abe MK, Kuo W-L, Hershenson MB, Rosner MR. (1999) Extracellular signal-regulated kinase 7 (ERK7), a novel ERK with a C-terminal domain that regulates its activity, its cellular localization, and cell growth. *Molecular and Cellular Biology*. 19(2):1301-12.
154. Caunt CJ, Keyse SM. (2013) Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs) Shaping the outcome of MAP kinase signalling. *The FEBS journal*. 280(2):489-504.
155. Theodosiou A, Ashworth A. (2002) MAP kinase phosphatases. *Genome biology*. 3(7):reviews3009. 1.
156. Huang C-Y, Tan T-H. (2012) DUSPs, to MAP kinases and beyond. *Cell & bioscience*. 2(1):24.
157. Alonso A, Sasin J, Bottini N, Friedberg I, Friedberg I, Osterman A, et al. (2004) Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell*. 117(6):699-711.
158. Farooq A, Zhou M-M. (2004) Structure and regulation of MAPK phosphatases. *Cellular signalling*. 16(7):769-79.
159. Keyse SM. (2008) Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs) and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 27(2):253-61.
160. Lin S-C, Chien C-W, Lee J-C, Yeh Y-C, Hsu K-F, Lai Y-Y, et al. (2011) Suppression of dual-specificity phosphatase-2 by hypoxia increases chemoresistance and malignancy in human cancer cells. *The Journal of clinical investigation*. 121(5):1905-16.
161. CAMPS M, Nichols A, Arkinstall S. (2000) Dual specificity phosphatases: a gene family for control of MAP kinase function. *The FASEB Journal*. 14(1):6-16.
162. Shen J, Zhang Y, Yu H, Shen B, Liang Y, Jin R, et al. (2016) Role of DUSP1/MKP1 in tumorigenesis, tumor progression and therapy. *Cancer medicine*. 5(8):2061-8.
163. Zhang X, Hyer M, Yu H, D'Silva NJ, Kirkwood KL. (2014) DUSP1 phosphatase regulates the proinflammatory milieu in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer research*. canres. 1379.2014.

164. Shen J, Zhou S, Shi L, Liu X, Lin H, Yu H. (2017) DUSP1 inhibits cell proliferation, metastasis and invasion and angiogenesis in gallbladder cancer. *Oncotarget*. 8(7):12133.
165. Owens D, Keyse S. (2007) Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases. *Oncogene*. 26(22):3203.
166. Lang R, Hammer M, Mages J. (2006) DUSP meet immunology: dual specificity MAPK phosphatases in control of the inflammatory response. *The Journal of Immunology*. 177(11):7497-504.
167. Dickinson RJ, Keyse SM. (2006) Diverse physiological functions for dual-specificity MAP kinase phosphatases. *J Cell Sci*. 119(22):4607-15.
168. Hammer M, Mages J, Dietrich H, Servatius A, Howells N, Cato AC, et al. (2006) Dual specificity phosphatase 1 (DUSP1) regulates a subset of LPS-induced genes and protects mice from lethal endotoxin shock. *Journal of Experimental Medicine*. 203(1):15-20.
169. Liu Y-X, Wang J, Guo J, Wu J, Lieberman HB, Yin Y. (2008) DUSP1 is controlled by p53 during the cellular response to oxidative stress. *Molecular Cancer Research*. 6(4):624-33.
170. Bang Y-J, Kwon JH, Kang SH, Kim JW, Yang YC. (1998) Increased MAPK activity and MKP-1 overexpression in human gastric adenocarcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*. 250(1):43-7.
171. Wang H-y, Cheng Z, Malbon CC. (2003) Overexpression of mitogen-activated protein kinase phosphatases MKP1, MKP2 in human breast cancer. *Cancer letters*. 191(2):229-37.
172. Vicent S, Garayoa M, López-Picazo JM, Lozano MD, Toledo G, Thunnissen FB, et al. (2004) Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is overexpressed in non-small cell lung cancer and is an independent predictor of outcome in patients. *Clinical Cancer Research*. 10(11):3639-49.
173. Denkert C, Schmitt WD, Berger S, Reles A, Pest S, Siegert A, et al. (2002) Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) in primary human ovarian carcinoma. *International journal of cancer*. 102(5):507-13.
174. Colombo J, Fachel AA, De Freitas Calmon M, Cury PM, Fukuyama EE, Tajara EH, et al. (2009) Gene expression profiling reveals molecular marker candidates of laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncology reports*. 21(3):649-63.
175. Tomioka H, Morita Ki, Hasegawa S, Omura K. (2006) Gene expression analysis by cDNA microarray in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine*. 35(4):206-11.
176. Liao Q, Guo J, Kleeff J, Zimmermann A, Büchler MW, Korc M, et al. (2003) Down-regulation of the dual-specificity phosphatase MKP-1 suppresses tumorigenicity of pancreatic cancer cells. *Gastroenterology*. 124(7):1830-45.
177. Arnoldussen YJ, Saatcioglu F. (2009) Dual specificity phosphatases in prostate cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 309(1-2):1-7.



178. Kundu S, Fan K, Cao M, Lindner DJ, Tuthill R, Liu L, et al. (2010) Tyrosine phosphatase inhibitor-3 sensitizes melanoma and colon cancer to biotherapeutics and chemotherapeutics. *Molecular cancer therapeutics*. 9(8):2287-96.
179. Manzano RG, Montuenga LM, Dayton M, Dent P, Kinoshita I, Vicent S, et al. (2002) CL100 expression is down-regulated in advanced epithelial ovarian cancer and its re-expression decreases its malignant potential. *Oncogene*. 21(28):4435.
180. Wei W, Jiao Y, Postlethwaite A, Stuart J, Wang Y, Sun D, et al. (2013) Dual-specificity phosphatases 2: surprising positive effect at the molecular level and a potential biomarker of diseases. *Genes and immunity*. 14(1):1.
181. Jeffrey KL, Brummer T, Rolph MS, Liu SM, Callejas NA, Grumont RJ, et al. (2006) Positive regulation of immune cell function and inflammatory responses by phosphatase PAC-1. *Nature immunology*. 7(3):274.
182. Roskoski Jr R. (2012) ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacological research*. 66(2):105-43.
183. Lu Z, Xu S. (2006) ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. *IUBMB life*. 58(11):621-31.
184. Meloche S, Pouyssegur J. (2007) The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1-to S-phase transition. *Oncogene*. 26(22):3227.
185. Treinies I, Paterson HF, Hooper S, Wilson R, Marshall CJ. (1999) Activated MEK stimulates expression of AP-1 components independently of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) but requires a PI3-kinase signal to stimulate DNA synthesis. *Molecular and cellular biology*. 19(1):321-9.
186. Rohan PJ, Davis P, Moskaluk CA, Kearns M, Krutzsch H, Siebenlist U, et al. (1993) PAC-1: a mitogen-induced nuclear protein tyrosine phosphatase. *Science*. 259(5102):1763-6.
187. Zhang Q, Muller M, Chen CH, Zeng L, Farooq A, Zhou M-M. (2005) New insights into the catalytic activation of the MAPK phosphatase PAC-1 induced by its substrate MAPK ERK2 binding. *Journal of molecular biology*. 354(4):777-88.
188. Wu J, Jin Y, Calaf G, Huang W, Yin Y. (2007) PAC1 is a direct transcription target of E2F-1 in apoptotic signaling. *Oncogene*. 26(45):6526.
189. Yin Y, Liu Y-X, Jin YJ, Hall EJ, Barrett JC. (2003) PAC1 phosphatase is a transcription target of p53 in signalling apoptosis and growth suppression. *Nature*. 422(6931):527.
190. Dougherty JA, Kilbane Myers J, Khan M, Angelos MG, Chen C-A. (2017) Dual-specificity phosphatase 4 overexpression in cells prevents hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis via the upregulation of eNOS. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 4:22.
191. Low HB, Zhang Y. (2016) Regulatory roles of MAPK phosphatases in cancer. *Immune network*. 16(2):85-98.

192. Liu Y, Du F, Chen W, Yao M, Lv K, Fu P. (2013) Knockdown of dual specificity phosphatase 4 enhances the chemosensitivity of MCF-7 and MCF-7/ADR breast cancer cells to doxorubicin. *Experimental cell research*. 319(20):3140-9.
193. De Vriendt V, De Roock W, Di Narzo AF, Tian S, Biesmans B, Jacobs B, et al. (2013) DUSP 4 expression identifies a subset of colorectal cancer tumors that differ in MAPK activation, regardless of the genotype. *Biomarkers*. 18(6):516-24.
194. Saigusa S, Inoue Y, Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Shimura T, et al. (2013) Decreased expression of DUSP4 is associated with liver and lung metastases in colorectal cancer. *Med Oncol*. 30(3):620.
195. Gröschl B, Bettstetter M, Giedl C, Woenckhaus M, Edmonston T, Hofstädter F, et al. (2013) Expression of the MAP kinase phosphatase DUSP4 is associated with microsatellite instability in colorectal cancer (CRC) and causes increased cell proliferation. *International journal of cancer*. 132(7):1537-46.
196. Yip-Schneider MT, Lin A, Marshall MS. (2001) Pancreatic tumor cells with mutant K-ras suppress ERK activity by MEK-dependent induction of MAP kinase phosphatase-2. *Biochemical and biophysical research communications*. 280(4):992-7.
197. Chitale D, Gong Y, Taylor BS, Broderick S, Brennan C, Somwar R, et al. (2009) An integrated genomic analysis of lung cancer reveals loss of DUSP4 in EGFR-mutant tumors. *Oncogene*. 28(31):2773.
198. Waha A, Felsberg J, Hartmann W, von dem Knesebeck A, Mikeska T, Joos S, et al. (2010) Epigenetic downregulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase MKP-2 relieves its growth suppressive activity in glioma cells. *Cancer research*. 70(4):1689-99.
199. Teutschbein J, Haydn JM, Samans B, Krause M, Eilers M, Scharl M, et al. (2010) Gene expression analysis after receptor tyrosine kinase activation reveals new potential melanoma proteins. *BMC cancer*. 10(1):386.
200. Wang H, Lu Y, Huang W, Papoutsakis ET, Fuhrken P, Eklund EA. (2007) HoxA10 activates transcription of the gene encoding mitogen-activated protein kinase phosphatase 2 (Mkp2) in myeloid cells. *Journal of Biological Chemistry*. 282(22):16164-76.
201. Venter DJ, Ramus SJ, Hammet FM, de Silva M, Hutchins A-M, Petrovic V, et al. (2005) Complex CGH alterations on chromosome arm 8p at candidate tumor suppressor gene loci in breast cancer cell lines. *Cancer genetics and cytogenetics*. 160(2):134-40.
202. Al-Mutairi M, Al-Harathi S, Cadalbert L, Plevin R. (2010) Over-expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-2 enhances adhesion molecule expression and protects against apoptosis in human endothelial cells. *British journal of pharmacology*. 161(4):782-98.
203. Sim J, Yi K, Kim H, Ahn H, Chung Y, Rehman A, et al. (2015) Immunohistochemical expression of dual-specificity protein phosphatase 4 in

- patients with colorectal adenocarcinoma. *Gastroenterology research and practice*. 2015.
204. Ahmad MK, Abdollah NA, Shafie NH, Yusof NM, Razak SRA. (2018) Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6): a review of its molecular characteristics and clinical relevance in cancer. *Cancer biology & medicine*. 15(1):14.
  205. Kidger AM, Keyse SM, editors. The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). *Seminars in cell & developmental biology*; 2016: Elsevier.
  206. Arkell RS, Dickinson RJ, Squires M, Hayat S, Keyse SM, Cook SJ. (2008) DUSP6/MKP-3 inactivates ERK1/2 but fails to bind and inactivate ERK5. *Cellular signalling*. 20(5):836-43.
  207. Eblaghie MC, Lunn JS, Dickinson RJ, Münsterberg AE, Sanz-Ezquerro J-J, Farrell ER, et al. (2003) Negative feedback regulation of FGF signaling levels by Pyst1/MKP3 in chick embryos. *Current Biology*. 13(12):1009-18.
  208. Lewis TS, Shapiro PS, Ahn NG. (1998) Signal transduction through MAP kinase cascades. *Advances in cancer research*. 74: Elsevier. p. 49-139.
  209. Chang L, Karin M. (2001) Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 410(6824):37.
  210. Ekerot M, Stavridis MP, Delavaine L, Mitchell MP, Staples C, Owens DM, et al. (2008) Negative-feedback regulation of FGF signalling by DUSP6/MKP-3 is driven by ERK1/2 and mediated by Ets factor binding to a conserved site within the DUSP6/MKP-3 gene promoter. *Biochemical Journal*. 412(2):287-98.
  211. Nichols A, Camps M, Gillieron C, Chabert C, Brunet A, Wilsbacher J, et al. (2000) Substrate recognition domains within extracellular signal-regulated kinase mediate binding and catalytic activation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-3. *Journal of Biological Chemistry*. 275(32):24613-21.
  212. Muda M, Theodosiou A, Gillieron C, Smith A, Chabert C, Camps M, et al. (1998) The mitogen-activated protein kinase phosphatase-3 N-terminal noncatalytic region is responsible for tight substrate binding and enzymatic specificity. *Journal of Biological Chemistry*. 273(15):9323-9.
  213. Zhou B, Wu L, Shen K, Zhang J, Lawrence DS, Zhang Z-Y. (2001) Multiple regions of MAP kinase phosphatase 3 are involved in its recognition and activation by ERK2. *Journal of Biological Chemistry*. 276(9):6506-15.
  214. Sridhar SS, Hedley D, Siu LL. (2005) Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Molecular cancer therapeutics*. 4(4):677-85.
  215. Kohno M, Pouyssegur J. (2006) Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy. *Annals of medicine*. 38(3):200-11.
  216. Ma J, Yu X, Guo L, Lu SH. (2013) DUSP6, a tumor suppressor, is involved in differentiation and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology letters*. 6(6):1624-30.

217. Mishra A, Oulès B, Pisco AO, Ly T, Liakath-Ali K, Walko G, et al. (2017) A protein phosphatase network controls the temporal and spatial dynamics of differentiation commitment in human epidermis. *Elife*. 6:e27356.
218. Tanoue T, Moriguchi T, Nishida E. (1999) Molecular cloning and characterization of a novel dual specificity phosphatase, MKP-5. *Journal of Biological Chemistry*. 274(28):19949-56.
219. Theodosiou A, Smith A, Gillieron C, Arkinstall S, Ashworth A. (1999) MKP5, a new member of the MAP kinase phosphatase family, which selectively dephosphorylates stress-activated kinases. *Oncogene*. 18(50):6981.
220. Jiménez-Martínez M, Stamatakis K, Fresno M. (2019) The Dual-Specificity Phosphatase 10 (DUSP10): Its Role in Cancer, Inflammation, and Immunity. *International journal of molecular sciences*. 20(7):1626.
221. Zhang Y-Y, Mei Z-Q, Wu J-W, Wang Z-X. (2008) Enzymatic activity and substrate specificity of mitogen-activated protein kinase p38 $\alpha$  in different phosphorylation states. *Journal of Biological Chemistry*. 283(39):26591-601.
222. Zhang Y, Blattman JN, Kennedy NJ, Duong J, Nguyen T, Wang Y, et al. (2004) Regulation of innate and adaptive immune responses by MAP kinase phosphatase 5. *Nature*. 430(7001):793.
223. Wu X, Gao H, Sun W, Yu J, Hu H, Xu Q, et al. (2017) Nepetoidin B, a Natural Product, Inhibits LPS-stimulated Nitric Oxide Production via Modulation of iNOS Mediated by NF- $\kappa$ B/MKP-5 Pathways. *Phytotherapy research*. 31(7):1072-7.
224. Gobert RP, Joubert L, Curchod M-L, Salvat C, Foucault I, Jorand-Lebrun C, et al. (2009) Convergent functional genomics of oligodendrocyte differentiation identifies multiple autoinhibitory signaling circuits. *Molecular and cellular biology*. 29(6):1538-53.
225. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 68(6):394-424.
226. Yancik R, Ries LA, editors. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. Seminars in oncology; 2004: Elsevier.
227. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. (2014) Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *American journal of preventive medicine*. 46(3):S7-S15.
228. Kasapoğlu U, Güngör S, Arınç S, Yalçınsoy M, Mısırlıoğlu A, Akbay Ö. (2017) Lung carcinoma patients aged eighty years over and prognostic factors affecting survival. *Tuberkuloz ve toraks*. 65(2):97-105.
229. Parsa N. (2012) Environmental factors inducing human cancers. *Iranian journal of public health*. 41(11):1.
230. AYDIN S, ÇAYLAK E, YILDIRIM S, KILIÇ N, ERMAN F, KABAKUŞ N. (2004) Retinoblastom Yatkınlık Geni Ve Retinoblastom. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 24(2):173-7.

231. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod S. (2010) Family history and the risk of gastric cancer. *British journal of cancer*. 102(2):237.
232. Bakir T, Can G, Erkul S, Siviloglu C. (2000) Stomach cancer history in the siblings of patients with gastric carcinoma. *European journal of cancer prevention*. 9(6):401-8.
233. Bakir T, Can G, Siviloglu C, Erkul S. (2003) Gastric cancer and other organ cancer history in the parents of patients with gastric cancer. *European journal of cancer prevention*. 12(3):183-9.
234. Hong SH, Kim JW, Kim HG, Park IK, Ryoo JW, Lee CH, et al. (2006) Glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and N-acetyltransferase 2 Polymorphisms and the Risk of Gastric Cancer. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 39(2):135-40.
235. Chen M-J, Wu D-C, Ko Y-C, Chiou Y-Y. (2004) Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *The American journal of gastroenterology*. 99(7):1250.
236. Eto K, Ohyama S, Yamaguchi T, Wada T, Suzuki Y, Mitsumori N, et al. (2006) Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 32(7):743-8.
237. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, et al. (2001) Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *International journal of cancer*. 93(1):148-52.
238. Saeki H, Sugimachi K. (2001) Carcinogenic Risk Factors. *Japan Medical Association Journal*. 44(6):245-9.
239. Vajdic CM, Kricker A, Gibling M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. (2002) Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *International journal of cancer*. 101(2):175-82.
240. Kandemir NO, Barut F, Bektaş S, Gün BD, Bahadır B, Yurdakan G, et al. (2009) Göz Kapağı ve Konjonktivanın Tümörleri ve Tümör Benzeri Lezyonları. *Turkish Journal of Pathology*. 25(3).
241. Deprez M, Uffer S. (2009) Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *The American Journal of Dermatopathology*. 31(3):256-62.
242. Jeffrey KL, Camps M, Rommel C, Mackay CR. (2007) Targeting dual-specificity phosphatases: manipulating MAP kinase signalling and immune responses. *Nature reviews Drug discovery*. 6(5):391.
243. Seternes O-M, Kidger AM, Keyse SM. (2019) Dual-specificity MAP kinase phosphatases in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1866(1):124-43.
244. Franklin CC, Srikanth S, Kraft AS. (1998) Conditional expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1, is cytoprotective against UV-induced apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 95(6):3014-9.

245. Sánchez-Pérez I, Martínez-Gomariz M, Williams D, Keyse SM, Perona R. (2000) CL100/MKP-1 modulates JNK activation and apoptosis in response to cisplatin. *Oncogene*. 19(45):5142.
246. Staples CJ, Owens DM, Maier JV, Cato AC, Keyse SM. (2010) Cross-talk between the p38 $\alpha$  and JNK MAPK pathways mediated by MAP kinase phosphatase-1 determines cellular sensitivity to UV radiation. *Journal of Biological Chemistry*. 285(34):25928-40.
247. Srikanth S, Franklin CC, Duke RC, Kraft AS. (1999) Human DU145 prostate cancer cells overexpressing mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 are resistant to Fas ligand-induced mitochondrial perturbations and cellular apoptosis. *Molecular and cellular biochemistry*. 199(1-2):169-78.
248. Magi-Galluzzi C, Mishra R, Fiorentino M, Montironi R, Yao H, Capodiceci P, et al. (1997) Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 is overexpressed in prostate cancers and is inversely related to apoptosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 76(1):37-51.
249. Tsujita E, Taketomi A, Gion T, Kuroda Y, Endo K, Watanabe A, et al. (2005) Suppressed MKP-1 is an independent predictor of outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 69(4):342-7.
250. Calvisi DF, Pinna F, Pellegrino R, Sanna V, Sini M, Daino L, et al. (2008) Ras-driven proliferation and apoptosis signaling during rat liver carcinogenesis is under genetic control. *International journal of cancer*. 123(9):2057-64.
251. De Miglio MR, Canzian F, Pascale RM, Simile MM, Muroi MR, Calvisi D, et al. (1999) Identification of genetic loci controlling hepatocarcinogenesis on rat chromosomes 7 and 10. *Cancer research*. 59(18):4651-7.
252. De Miglio MR, Muroi MR, Simile MM, Viridis P, Asara G, Frau M, et al. (2001) Frequent loss of heterozygosity at the Hcr1 (hepatocarcinogenesis resistance) locus on chromosome 10 in primary hepatocellular carcinomas from LFF1 rat strain. *Hepatology*. 33(5):1110-7.
253. Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR, Muroi MR, Calvisi DF, Asara G, et al. (2002) Cell cycle deregulation in liver lesions of rats with and without genetic predisposition to hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 35(6):1341-50.
254. John MAS, Dohadwala M, Luo J, Wang G, Lee G, Shih H, et al. (2009) Proinflammatory mediators upregulate snail in head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research*. 15(19):6018-27.
255. Leelahavanichkul K, Amornphimoltham P, Molinolo AA, Basile JR, Koontongkaew S, Gutkind JS. (2014) A role for p38 MAPK in head and neck cancer cell growth and tumor-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. *Molecular oncology*. 8(1):105-18.
256. Grumont RJ, Rasko J, Strasser A, Gerondakis S. (1996) Activation of the mitogen-activated protein kinase pathway induces transcription of the PAC-1 phosphatase gene. *Molecular and Cellular Biology*. 16(6):2913-21.

257. Hong J, Qian T, Le Q, Sun X, Wu J, Chen J, et al. (2012) NGF promotes cell cycle progression by regulating D-type cyclins via PI3K/Akt and MAPK/Erk activation in human corneal epithelial cells. *Molecular vision*. 18:758.
258. Boucher MJ, Morisset J, Vachon PH, Reed JC, Lainé J, Rivard N. (2000) MEK/ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*. 79(3):355-69.
259. Givant-Horwitz V, Davidson B, Goderstad JM, Nesland JM, Tropé CG, Reich R. (2004) The PAC-1 dual specificity phosphatase predicts poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 93(2):517-23.
260. Shen WH, Wang J, Wu J, Zhurkin VB, Yin Y. (2006) Mitogen-activated protein kinase phosphatase 2: a novel transcription target of p53 in apoptosis. *Cancer research*. 66(12):6033-9.
261. Cadalbert L, Sloss CM, Cameron P, Plevin R. (2005) Conditional expression of MAP kinase phosphatase-2 protects against genotoxic stress-induced apoptosis by binding and selective dephosphorylation of nuclear activated c-jun N-terminal kinase. *Cellular signalling*. 17(10):1254-64.
262. Cadalbert LC, Sloss CM, Cunningham MR, Al-Mutairi M, McIntire A, Shipley J, et al. (2010) Differential regulation of MAP kinase activation by a novel splice variant of human MAP kinase phosphatase-2. *Cellular signalling*. 22(3):357-65.
263. Auger-Messier M, Accornero F, Goonasekera SA, Bueno OF, Lorenz JN, van Berlo JH, et al. (2013) Unrestrained p38 MAPK activation in Dusp1/4 double-null mice induces cardiomyopathy. *Circulation research*. 112(1):48-56.
264. Balko JM, Cook RS, Vaught DB, Kuba MG, Miller TW, Bholra NE, et al. (2012) Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. *Nature medicine*. 18(7):1052.
265. Furukawa T, Yatsuoka T, Youssef E, Abe T, Yokoyama T, Fukushige S, et al. (1998) Genomic analysis of DUSP6, a dual specificity MAP kinase phosphatase, in pancreatic cancer. *Cytogenetic and Genome Research*. 82(3-4):156-9.
266. Zhang Z, Kobayashi S, Borczuk AC, Leidner RS, LaFramboise T, Levine AD, et al. (2010) Dual specificity phosphatase 6 (DUSP6) is an ETS-regulated negative feedback mediator of oncogenic ERK signaling in lung cancer cells. *Carcinogenesis*. 31(4):577-86.
267. Furukawa T, Sunamura M, Motoi F, Matsuno S, Horii A. (2003) Potential tumor suppressive pathway involving DUSP6/MKP-3 in pancreatic cancer. *The American journal of pathology*. 162(6):1807-15.
268. Chan DW, Liu VW, Tsao GS, Yao K-M, Furukawa T, Chan KK, et al. (2008) Loss of MKP3 mediated by oxidative stress enhances tumorigenicity and chemoresistance of ovarian cancer cells. *Carcinogenesis*. 29(9):1742-50.
269. Wong VCL, Chen H, Ko JMY, Chan KW, Chan YP, Law S, et al. (2012) Tumor suppressor dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) impairs cell invasion and

- epithelial-mesenchymal transition (EMT)-associated phenotype. *International journal of cancer*. 130(1):83-95.
270. Furukawa T, Horii A. (2004) Molecular pathology of pancreatic cancer: in quest of tumor suppressor genes. *Pancreas*. 28(3):253-6.
271. Caldas C, Kern SE. (1995) K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *International journal of pancreatology*. 18(1):1-6.
272. Inukai N, Yamaguchi Y, Kuraoka I, Yamada T, Kamijo S, Kato J, et al. (2004) A novel hydrogen peroxide-induced phosphorylation and ubiquitination pathway leading to RNA polymerase II proteolysis. *Journal of Biological Chemistry*. 279(9):8190-5.
273. Cao C, Li Y, Leng Y, Li P, Ma Q, Kufe D. (2005) Ubiquitination and degradation of the Arg tyrosine kinase is regulated by oxidative stress. *Oncogene*. 24(15):2433.
274. Song H, Wu C, Wei C, Li D, Hua K, Song J, et al. (2015) Silencing of DUSP6 gene by RNAi-mediation inhibits proliferation and growth in MDA-MB-231 breast cancer cells: an in vitro study. *International journal of clinical and experimental medicine*. 8(7):10481.
275. Nunes-Xavier CE, Tárrega C, Cejudo-Marín R, Frijhoff J, Sandin Å, Östman A, et al. (2010) Differential up-regulation of MAP kinase phosphatases MKP3/DUSP6 and DUSP5 by Ets2 and c-Jun converge in the control of the growth arrest versus proliferation response of MCF-7 breast cancer cells to phorbol ester. *Journal of Biological Chemistry*. 285(34):26417-30.
276. Hagan CR, Knutson TP, Lange CA. (2013) A common docking domain in progesterone receptor-B links DUSP6 and CK2 signaling to proliferative transcriptional programs in breast cancer cells. *Nucleic acids research*. 41(19):8926-42.
277. Messina S, Frati L, Leonetti C, Zuchegna C, Di Zazzo E, Calogero A, et al. (2011) Dual-specificity phosphatase DUSP6 has tumor-promoting properties in human glioblastomas. *Oncogene*. 30(35):3813.
278. Sarközi R, Miller B, Pollack V, Feifel E, Mayer G, Sorokin A, et al. (2007) ERK1/2-driven and MKP-mediated inhibition of EGF-induced ERK5 signaling in human proximal tubular cells. *Journal of cellular physiology*. 211(1):88-100.
279. Kamakura S, Moriguchi T, Nishida E. (1999) Activation of the protein kinase ERK5/BMK1 by receptor tyrosine kinases Identification and characterization of a signaling pathway to the nucleus. *Journal of Biological Chemistry*. 274(37):26563-71.
280. Zou G, Chen J, Ni J. (2006) LIGHT induces differentiation of mouse embryonic stem cells associated with activation of ERK5. *Oncogene*. 25(3):463.
281. Piya S, Kim JY, Bae J, Seol D-W, Moon AR, Kim T-H. (2012) DUSP6 is a novel transcriptional target of p53 and regulates p53-mediated apoptosis by modulating expression levels of Bcl-2 family proteins. *FEBS letters*. 586(23):4233-40.



282. Venanzoni MC, Robinson LR, Hodge DR, Kola I, Seth A. (1996) ETS1 and ETS2 in p53 regulation: spatial separation of ETS binding sites (EBS) modulate protein: DNA interaction. *Oncogene*. 12(6):1199-204.
283. Qian F, Deng J, Cheng N, Welch EJ, Zhang Y, Malik AB, et al. (2009) A non-redundant role for MKP5 in limiting ROS production and preventing LPS-induced vascular injury. *The EMBO Journal*. 28(19):2896-907.
284. Zhang Y, Nguyen T, Tang P, Kennedy NJ, Jiao H, Zhang M, et al. (2015) Regulation of adipose tissue inflammation and insulin resistance by MAPK phosphatase 5. *Journal of Biological Chemistry*. 290(24):14875-83.
285. Png C, Weerasooriya M, Guo J, James S, Poh H, Osato M, et al. (2016) DUSP10 regulates intestinal epithelial cell growth and colorectal tumorigenesis. *Oncogene*. 35(2):206.
286. James S, Jiao H, Teh H, Takahashi H, Png C, Phoon M, et al. MAPK phosphatase 5 expression induced by influenza and other RNA virus infection negatively regulates IRF3 activation and type I interferon response. *Cell Rep* 10: 1722–1734. 2015.
287. Rios P, Nunes-Xavier CE, Tabernero L, Koehn M, Pulido R. (2014) Dual-specificity phosphatases as molecular targets for inhibition in human disease. *Antioxidants & redox signaling*. 20(14):2251-73.
288. Ng K-Y, Chan L-H, Chai S, Tong M, Guan X-Y, Lee NP, et al. (2017) TP53INP1 downregulation activates a p73-dependent DUSP10/ERK signaling pathway to promote metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 77(17):4602-12.
289. Zhang T, Li X, Du Q, Gong S, Wu M, Mao Z, et al. (2014) DUSP10 gene polymorphism and risk of colorectal cancer in the Han Chinese population. *European Journal of Cancer Prevention*. 23(3):173-6.
290. Nomura M, Shiiba K-I, Katagiri C, Kasugai I, Masuda K, Sato I, et al. (2012) Novel function of MKP-5/DUSP10, a phosphatase of stress-activated kinases, on ERK-dependent gene expression, and upregulation of its gene expression in colon carcinomas. *Oncology reports*. 28(3):931-6.
291. Lucci MA, Orlandi R, Triulzi T, Tagliabue E, Balsari A, Villa-Moruzzi E. (2010) Expression profile of tyrosine phosphatases in HER2 breast cancer cells and tumors. *Analytical Cellular Pathology*. 32(5-6):361-72.



## 7. İZİNLER

### EK 1. Hasta ve kontrollere ait sorgu formu

|                          |      |       |
|--------------------------|------|-------|
| Adı Soyadı :             |      |       |
| Cinsiyeti :              |      |       |
| Adres :                  |      |       |
| Tel Ev :                 |      |       |
| Cep :                    |      |       |
| Doğum yeri :             |      |       |
| Doğum tarihi :           |      |       |
| Dedelerinin Doğum yeri : |      |       |
| Mesleği :                |      |       |
| Mesleğinin özellikleri   |      |       |
| Sigara :                 | Evet | Hayır |
| NE KADAR ZAMANDIR İÇİYOR |      |       |
| Günlük kaç tane içiyor   |      |       |
| Alkol                    | Evet | Hayır |
| Ne kadar zamandır içiyor |      |       |
| Günlük ne kadar içiyor   |      |       |
| Histopatolojik Tanı      |      |       |
| Ailede Ca Hikayesi       |      |       |

EK 2.Etik kurul kararı

|  |   | <b>CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK<br/>ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b>                         |  |                                    |  |
|---|---|---|--|------------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI   |   | Göz Kapağı, Konjunktiva ve Orbita Tümörlü Hastalarda <i>DUSP/MKP-1</i> Gen Ailesinin Ekspresyon Düzeylerinin Belirlenmesi |  |                                    |  |
| <b>ETİK KURULU<br/>BİLGİLERİ</b>  | ETİK KURULUN ADI  | Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  |  |                                    |  |
|   | AÇIK ADRESİ:  | Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı,<br>Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı<br>TR-58140 Merkez/Sivas             |  |                                    |  |
|   | TELEFON   | 0 346 219 10 10 / Dahili: 2092  |  |                                    |  |
|   | FAKS  | -   |  |                                    |  |
|   | E-POSTA   | gokaek2014@gmail.com  |  |                                    |  |
| <b>BASVURU BİLGİLERİ</b>  | KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI      | Prof. Dr. Yavuz Silig   |  |                                    |  |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI      | Biyokimya   |  |                                    |  |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU<br>MERKEZ | Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,<br>Biyokimya Anabilim Dalı   |  |                                    |  |
|   | DESTEKLEYİCİ  | -   |  |                                    |  |
|   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL<br>TEMSİLCİSİ                       | -   |  |                                    |  |
|   | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ   | Yüksek lisans tezi  |  |                                    |  |
|   | ARAŞTIRMAYA KATILAN<br>MERKEZLER                          | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez  
İmza:



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK  
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Göz Kapağı, Konjunktiva ve Orbita Tümörlü Hastalarda <i>DUSP/MKP-1</i> Gen Ailesinin Ekspresyon Düzeylerinin Belirlenmesi |
|-----------------------|---|

| DEĞERLENDİRİLEN<br>BELGELER       | Belge Adı   | Tarihi                   | Versiyon<br>Numarası | Dili   |
|-----------------------------------|---|--------------------------|----------------------|--|
|                                   | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ   |                          |                      | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                   | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU   |                          |                      | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                   | OLGU RAPOR FORMU  |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN<br>DİĞER BELGELER | Belge Adı   | Açıklama                 |                      |  |
|                                   | SKÖR TA   | <input type="checkbox"/> |                      |  |
|                                   | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ   | <input type="checkbox"/> |                      |  |
|                                   | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/> |                      |  |
|                                   | İLAN  | <input type="checkbox"/> |                      |  |
|                                   | YILLIK BİLDİRİM   | <input type="checkbox"/> |                      |  |
|                                   | SONUÇ RAPORU  | <input type="checkbox"/> |                      |  |
| DİĞER:                            | <input type="checkbox"/>  |                          |                      |  |
| KARAR<br>BİLGİLERİ                | Karar No: 2018-04/15  | Tarih: 30.04.2018        |                      |  |
|                                   | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                          |                      |  |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |   |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Muhittin Sönmez   |

| Unvanı/Adı/Soyadı                | Uzmanlık Alanı           | Kurumu  | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile İlişki       |                                       | Katılım *                             |                                       | İmza                   |
|----------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                  |                          |   | E                                     | K                                     | E                          | H                                     | E                                     | H                                     |                        |
| Prof. Dr. Muhittin Sönmez        | Anatomi                  | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Muhittin Sönmez</i> |
| Prof. Dr. Yalçın Karagöz         | Biyoistatistik           | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Yalçın Karagöz</i>  |
| Doç. Dr. Hatice Özer             | Patoloji                 | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Hatice Özer</i>     |
| Doç. Dr. Ercan Ördemir           | Fizyoloji                | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Ercan Ördemir</i>   |
| Doç. Dr. Gülşay Yıldırım         | Tıp Tarihi ve Etik       | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Gülşay Yıldırım</i> |
| Dr. Öğret. Üyesi Mehmet Ataç     | Farmasötik Mikrobiyoloji | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Eczacılık Fakültesi       | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Mehmet Ataç</i>     |
| Dr. Öğret. Üyesi Binur Bağcı     | Beslenme ve Diyetetik    | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Sağlık Bilimler Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Binur Bağcı</i>     |
| Dr. Öğret. Üyesi Engin Altınkaya | İç Hastalıkları          | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Engin Altınkaya</i> |
| Dr. Öğret. Üyesi Melih Ülgey     | Protetik Diş Tedavisi    | Cumhuriyet Üniversitesi,<br>Diş Hekimliği Fakültesi   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | <i>Melih Ülgey</i>     |

\*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez  
İmza:

## 8.ÖZGEÇMİŞ

### **Kişisel Bilgiler**

|                      |   |
|----------------------|---|
| Adı Soyadı           | Esmâ ÖZMEN  |
| Doğum Yeri ve Tarihi | ANTALYA/KUMLUCA 01/04/1993  |
| Medeni Hali          | Bekar   |
| Yabancı Dil          | İngilizce   |
| İletişim Adresi      | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 58140-SİVAS |
| E-posta Adresi       | ozmenesma07@gmail.com   |

### **Eğitim Durumu**

|               |   |
|---------------|---|
| Lise          | Kumluca Anadolu Lisesi, Antalya/Kumluca, 2011   |
| Lisans        | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 2016<br>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü 2016 |
| Yüksek Lisans | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, 2016-   |

