

ROYA MASHADIYEVA

← ROYA MASHADIYEVA



Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi)

olacak . ↓

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2019

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ

( YÜKSEK LİSANS )

MEME KANSERİNE YATKINLIKTA SURVIVIN GEN

**POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ**

**ROYA MASHADİYEVA**

**DANIŞMAN PROF. DR. İLHAN YAYLIM**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI MOLEKÜLER  
TIP PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

## TEZ ONAYI

## YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programında Yüksek Lisans öğrencisi **Roya MASHADIYEVA**'nın tarafından **Prof. Dr. İlhan YAYLIM** 'ın danışmanlığında hazırlanan "**Meme Kanserine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi**" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 19/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı  
(Danışman)

**Prof. Dr. İlhan YAYLIM**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

**Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

**Prof. Dr. Arza ERGEN**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

**Prof. Dr. Ebru Işık EMEKLİ ALTURFAN**  
Marmara Üni. Diş. Hekimliği Fak  
Temel Tıp Bil. Böl.

Jüri

**Doç. Dr. Canan CACINA**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**BEYAN****BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Roya MASHADIYEVA



Annem / Babam / Nişanlım / Hocam İlhan Yaylım'a / Aileme ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca danışmanlığımı üstlenen ve ihtiyaç duyduğum her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof Dr. İlhan YAYLIM'a,

Bu çalışmanın uygulama aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İÜ Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nden Saime TURAN ve Ar.Gör.Canan CACINA'ya,

Örneklerin toplanmasında yardımcı olan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Öğretim Üyesi Doç.Dr. Soykan ARIKAN'a ve İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahisi Uzm.Dr. Nihat AKSAKAL'a,

Tez aşamasında teorik ve pratik bilgilerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Hani Alsadoni, Faruk Çelik, Sibel Şabançelebi, Sinem Demirbağ, Şeyda Demirkol ve Ayşegül Zincirkıran'a

Her zaman yanımda olan aileme, babama, anneme, kardeşime ve Yusuf Ünlü'ye teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-22459





**İÇİNDEKİLER**

TEZ ONAYI .....	ii
BEYAN .....	iii
İTHAF .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	xii
ÖZET .....	xiii
ABSTRACT .....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kanser .....	3
2.2. Meme Kanseri .....	3
2.2.1. Meme Kanseri Tipleri .....	4
2.2.2. Meme kanserinde evreleme .....	5
2.2.3. Meme Kanserinde Tedavi .....	7
2.2.4. Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi .....	8
2.2.5. Risk Faktörleri.....	10
2.2.5.1. Demografik özellikler: .....	10
2.2.5.2. Reprodüktif öyküler: .....	10
2.2.5.3. Hormonal Faktörler: .....	11
2.2.5.4. Kalıtsal faktörler .....	11
2.2.5.5. Göğüs ile ilgili faktörler : .....	12
2.2.5.6. Yaşam tarzı faktörler : .....	13

2.2.5.7. Diğer Faktörler: .....	13
2.3. Hücre Siklusu .....	13
2.3.1. Apoptoz .....	14
2.3.2. Apoptoz protein inhibitörü (IAP) .....	15
2.3.3. Survivin Yapısı .....	17
2.3.4. Survivin ekspresyonun düzenlenmesi .....	18
2.3.4.1. Post-translasyon düzenleme .....	19
2.3.4.2. Reseptör tirozin kinazla ilişkili düzenleme .....	19
2.3.5. Tümörögenizde survivinin moleküler mekanizmaları .....	20
2.3.6. Survivin ve hücre döngüsü .....	21
2.3.6.1. Survivin ve p53 .....	22
2.3.6.2. Survivin ve Wnt/ $\beta$ -Katenin .....	22
2.3.6.3. Survivin ve hipoksi .....	23
2.3.6.4. Survivin ve STAT3 .....	23
2.3.6.5. Survivin ve TGF- $\beta$ sinyalleri .....	24
2.3.7. Terapötik stratejiler .....	24
2.3.7.1. Post-tranlasyonel seviyede Survivin inhibitörleri transkripsiyonu .....	25
2.3.8. Sonuç .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. Örneklerin Toplanması .....	27
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	27
3.3. Çözeltiler .....	27
DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler : Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer) .....	27
9.5 M Amonyum Asetat .....	28
%10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) .....	28
Proteinaz K (20 mg/ml) .....	28

3.4. Kullanılan Yöntemler .....	28
Periferik kandan DNA İzolasyonu .....	29
3.5. PCR Analizi .....	29
3.5.1. Survivin Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri .....	29
3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR)'da Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PCR'm Hazırlanışı .....	30
3.5.3. PZR Koşulları .....	30
3.5.4. Agaroz Jel Elektroforezi .....	32
3.6. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) .....	32
3.6.1. Restriksiyon Enzim Kesimleri .....	33
3.7. Agaroz Jel Elektroforezi .....	33
3.8. İstatistiksel Değerlendirme .....	33
3.9. Haploview Analizi .....	33
4. BULGULAR .....	34
4.1. PCR ÜRÜNLERİNİN KONTROLÜNE AİT BULGULAR .....	34
4.2. -31 G/C Kesim Ürünlerine Ait Bulgular .....	35
4.3. -625 C/G Kesim Ürünlerine Ait Bulgular .....	35
Haplotipleme Analizi .....	46
5. TARTIŞMA .....	47
1. KAYNAKLAR .....	51
HAM VERİLER .....	70
FORMLAR .....	104
ETİK KURUL KARARI .....	112
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI .....	115
ÖZGEÇMİŞ .....	116

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Meme kanserinde T sınıflaması .....	5
Tablo 2: Meme kanserinde evreleme .....	6
Tablo 3: Meme kanseri, tüm yaşlardaki ve ÷lkere göre insidans ve ölüm oranı dağılımları verilmiştir. ....	9
Tablo 4: Türkiye kanser istatistikleri insidansı kadın ve erkekte kanser insidanslarının dağılımları .....	9
Tablo 5: Survivin gen polimorfizmlerinin tespiti için kullanılan primerler .....	29
Tablo 6: PCR karışımının hazırlanması .....	30
Tablo 7: Survivin -31 G/C gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon sıcaklıkları .....	31
Tablo 8: Survivin 625C/G gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon sıcaklıkları .....	31
Tablo 10: Meme Kanseri hastalarının karakteristik dağılımları .....	36
Tablo 11: Meme kanserli hastalar ve kontrollere ait Survivin 625 C/G polimorfizm sonuçlarının genotip ve allellere göre dağılımları .....	40
Tablo 12: Meme kanserli hastalar ve kontrollere ait Survivin Promotor -31C>G polimorfizm sonuçlarının genotip ve allellere göre dağılımları .....	40
Tablo 13: Meme kanseri hastalarında Survivin Promotor -31C>G genotiplerinin hastaların histopatolojik verilerine göre dağılımları .....	41
Tablo 14: Meme kanseri hastalarında Survivin 625 C/G genotiplerinin hastaların histopatolojik verilerine göre dağılımları .....	43
Tablo 15: rs9904341 & rs8073069 Polimorfizmlerine ait Haplotip Frekansları, Ki-kare (X <sup>2</sup> ) ve p Değerleri .....	46
Tablo 16: Haplotiplendirme verileri .....	46
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> bağlanmaktadır .....	vii
Şekil 2 Apoptoz yolları (113).....	14
Şekil 3 Memelilerde IAP proteinlerinin yapıları .....	15
Şekil 4 Survivin yapısı ve sekansı (147) .....	16
Şekil 5 Survivin ekspresyonunun düzenlenmesi .....	17
Şekil 6 Tmrojenizde survivinin moleküler mekanizmaları.....	20

Şekil 7 Kanser tedavisinde survivini hedef alan farklı stratejiler .....	24
Şekil 8 Survivin -31 G/C PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü .....	33
Şekil 9 Survivin -625 C/G PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü .....	33
Şekil 10 EcoO109I enzim kesimi sonucunda ürünlerin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. .....	34
Şekil 11 Survivin -625 C/G gen polimorfizminin jel görüntüsü .....	35

Şekil 1 Meme yapısı meme yağ dokusu, süt kanallarından, lobları oluşturan lobüller yapılarından meydana gelmektedir. Buna ek olarak lenf damarları ile lenf nodlarına

### **SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

SNP: Single nucleotide polymorphisms (Tek nükleotit polimorfizmleri)

IAP: Apoptozu inhibe eden protein

DCIS: Yerinde duktal hücreli karsinom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

DCIS- Duktal Hücreli Karsinom

ATM: Ataksik Telenjiyektazi Mutasyon

EPIC: Avrupa Kanseri ve Beslenmeye Yönelik Prospektif Soruşturma

DR:Ölüm Reseptörü

NCI: Ulusal Kanseri Enstitüsü RTK:

Reseptör Tirozin Kinaz

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

## ÖZET

MASHADIYEVA, R. (2018). Meme Kanserine Yatkınlıkta SURVIVIN Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda görülen en yaygın malignitedir. Hormon ve çevresel etkenler, kimyasallar, dışarıdan östrojen alımı, geç menopoza, ilk doğumun geç yaşlarda gerçekleşmesi, aile hikayesi, artmış vücut-kitle indeksi, menopoza sonrası obezite, iyonize radyasyona maruz kalma ve sigara/alkol kullanımı gibi pek çok faktörün meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar; kanser başlangıcında, birikmiş olan genetik hasarın proto-onkogenlerin aktivasyonuna yada tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açtığını ve bunun sonucunda hücre proliferasyonu ve programlı hücre ölümü arasındaki dengenin bozulduğunu göstermektedir.

Kanser riskini belirleyen parametrelerden biri olan gen polimorfizm çalışmaları, artmış hücre proliferasyonu ve bozulmuş apoptozla ilgili birçok çalışmada kullanılmaktadır. Apoptotik hücre ölümüne yol açan sinyal yolları evölüsyonda yüksek derecede korunmuştur ve apoptotik proteinler tarafından kontrol edilmektedir. Apoptoz inhibitor proteinlerin (IAP) apoptozu, Bcl-2'yi de içeren diğer anti-apoptotik inhibitör ailesinden daha fazla baskıladığı bilinmektedir. Kanser oluşumunda bu proteinlerin yer aldığına dair en güçlü bulgu survivin proteininin varlığıdır. Survivin kaspazların inhibisyonu üzerinden etki gösterdiği ve aynı zamanda da hücre kontrolüne dahil olduğu öne sürülmektedir. Survivin geni; akciğer, mide, kolon, beyin, prostat, non-Hodgkin lenfoma gibi pek çok yaygın kanser türünde ifade edilmektedir. Survivin genindeki, tek nükleotid polimorfizmlerinden biri CDE/CHR represör bağlama bölgesinde lokalize genin promotor bölgesi içinde yer almaktadır. Bu polimorfizmin (G/C) survivin geninin aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kanser hücre hattında CDE/CHR represör motiflerinde bağlanmanın fonksiyonel olarak bozulması ile hücre döngü bağımlı transkripsiyonu değiştirmekte olduğu da gösterilmiştir. Survivin genindeki bir diğer tek nükleotid polimorfizmi olan -625G/C'nin birçok kanser türünde genin ekspresyon seviyesinde değişikliğe neden olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda apoptoz yolağındaki Survivin proteinini kodlayan genlerde meydana gelen kritik gen polimorfizmlerinin Türk toplumuna ait meme kanserli vakalarda

incelenmesi ve bu polimorfizmlerin populyasyondaki genotip ve allel frekanslarının saptanması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Survivin, Polimorfizm, İAP, Apoptoz

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-22459



**ABSTRACT**

MASHADIYEVA, R. (2018). Investigation of SURVIVIN Gene Polymorphisms with Breast Cancer Susceptibility. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. Master's Thesis. İstanbul. 2006..

Breast cancer is the most common malignancy in woman worldwide. It is reported that hormone and environmental factors, chemicals, external estrogen intake, late menopause, late birth of the first birth, family history, increased body-mass index, postmenopausal obesity, ionizing radiation exposure and smoking / alcohol use etc. has increased breast cancer risk. Also, the studies previously performed has shown that the accumulation of genetic damage in onset of cancer causes to activation of protooncogenes or inactivation of tumor supressor genes and so, cause to distruption of the balance between cell proliferation and programmed cell death.

Gene polymorphism studies, which are one of the parameters that determine cancer risk, are used in many studies related to increased cell proliferation and impaired apoptosis. Pathways leading to apoptotic cell death are highly conserved in the evolution and controlled by apoptotic proteins. Apoptosis inhibitor proteins (IAP) are known to suppress apoptosis more than other apoptotic inhibitor family including Bcl2. It has been asserted that survivin exerts its effect via the inhibition of caspases and is also involved in cell control. Survivin gen has been expressed in many cancer types such as lung, stomach, colon, brain, prostate, non-Hodgkin lymphoma. One of the single nucleotide polymorphisms in the Survivin gene is located within the promoter region of the localized gene at the CDE / CHR repressor binding site. This polymorphism (G / C) has been shown to be associated with overexpression of the gene of survivin. This polymorphism has also been shown to alter cell cycle-dependent transcription by functional degradation of binding in the CDE / CHR repressor motifs in the cancer cell line. Another single nucleotide polymorphism of Survivin gene, the 625G / C has been shown that it might be cause to change in expression level of the survivin gene in many cancer types.

In our study, it is aimed to analysis of critical gene polymorphisms which occurs in the genes encoding Survivin protein in breast cancer patients belonging to public of Turkey and to determine the genotype and allele frequencies of these polymorphisms in Turkish population.

**Key Words:** Breast Cancer, Survivin, Polimorphism, IAP, Apoptosis.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TYL-2017-22459



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en çok görülen ve ölüme neden olan ikinci kanserdir. Dünya genelinde kadınlarda görülen yeni kanser olgularının %29 undan meme kanseri sorumludur ve bunların %13.7si ölüme sonuçlanmaktadır (1). Genetik ve çevresel faktörler ile yaşam biçimi kombinasyonu bu hastalığa neden olmaktadır (2). Kanser gelişiminde, apoptoz ve kontrolsüz hücre çoğalması kritik bir öneme sahiptir (3,4). Survivin apoptozu inhibe eden protein (IAP) ailesinin bir üyesi olup hücre döngüsünün kontrolünde, apoptozun düzenlenmesinde ve aynı zamanda kanser hücrelerinde apoptozun inhibe edilmesinde önemli rol oynar (5,6). Survivin geni (BIRC5- Baculoviral İnhibitor of Apoptosis Protein Repeat Containing 5) 17. Kromozomun uzun kolunun 25. bandında konumlanmaktadır. 142 aminoasitten oluşan survivin proteinini kodlayan survivin geni, yaklaşık 14.7 kilobaz büyüklüğünde olmakla birlikte 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır. Survivin geninin fazla miktardaki ekspresyonu mide, rahim, karaciğer, mesane, baş ve boyun, prostat, yumurtalık, kolorektal, melanoma, beyin kanserleri, meme ve akciğer kanserlerini de içeren pek çok kanserde görülmektedir (7). Bunlara ek olarak normal dokularda zayıf şekilde eksprese olduğu, malignant lezyonlarda ise ekspresyonunun arttığı bilinen survivin proteininin hücrel stres ile hücre göçü ve metastazda da düzenleyici görev aldığı bilinmektedir (8,10).

Bu nedenle özofagus, mide ve kolon kanseri başta olmak üzere çeşitli türlerinde tanı ve prognozda önemi bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir (10-13). Bu gene ait 199 SNP tanımlanmıştır. Survivin genine ait polimorfizmlerin survivin ürünlerinde ya da aktivitesinde değişikliğe neden olarak kansere yatkınlıkta rol oynayabilmektedir (7). -31G/C polimorfizm varlığının survivin ekspresyonundaki artışa neden olabileceği bildirilmiştir (14). Survivin polimorfizmlerinin birkaçının (-31 G/C, -241 C/T ve -625 C/G) survivin proteini eksprese eden hücrelerde fonksiyon değişikliğine neden olduğu düşünülmektedir (5).

Çeşitli hasta-kontrol çalışmalarında -31 G/C polimorfizminin akciğer, tiroit, mesane, pankreatik, mide kanseri türleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (15-19). Son yapılan meta-analiz çalışmalarına göre de promotör bölgesindeki -31G/C polimorfizminin özellikle Asya popülasyonunda artan kanser riski ile ilişkili olabileceği yönündedir (20). Buna ek olarak, survivin -31G> C -241C> T ve -625G> C polimorfizmlerinin lösemi ve özofagus kanseri mRNA düzeyinde survivin

ekspresyonunu etkilediği rapor edilmiştir (21,22). Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, survivin geni -625G/C polimorfizminin survivin geni ekspresyonunu değiştirerek özofagus sküamöz hücreli karsinomaya yatkınlıkta etkili olabileceği yönünde sonuçlar ortaya çıkarılmıştır. Survivin geni -625 G/C polimorfizmi C-alleli survivin geninin ekspresyonunu değiştirmektedir (22). Dai ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, -625 G/C polimorfizmi GG genotipinin hem toplam çalışma örneklerinde hem de yalnızca kemoterapi alan hasta alt-grubunda küçük-hücreli olmayan akciğer kanseri prognozu ile korele olduğu Cox-regresyon analizi ile gösterilmiştir (23). Li ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, -625G/C polimorfizminin hepatosellular karsinoma ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Fakat bu sonuçlar başka çalışmalarla kıyaslandığında çelişkili olduğu görülmüştür (15, 22, 24). Bu sebeple çelişkinin ortadan kaldırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Survivin polimorfizmleri çeşitli bazı kanser türlerinde çalışılsa da literatürde survivin polimorfizmleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Meme kanserinde ise bu gene ait polimorfizm çalışma sayısı oldukça azdır. Bir biyomarker adayı olabilecek survivin genine ait polimorfizm çalışmalarının hastalığın erken teşhis ve tedavisine yardımcı olacak çalışmalara katkıda bulunacağına inanıyoruz. Bu amaçla çalışmamızda meme kanseri vakalarında survivin genindeki polimorfizmleri araştırmayı ve bu polimorfizmlerin meme kanseri üzerindeki olası etkilerini hastaların klinik parametreleriyle birlikte incelemeyi amaçlamaktayız.

## 2. GENEL BİLGİLER

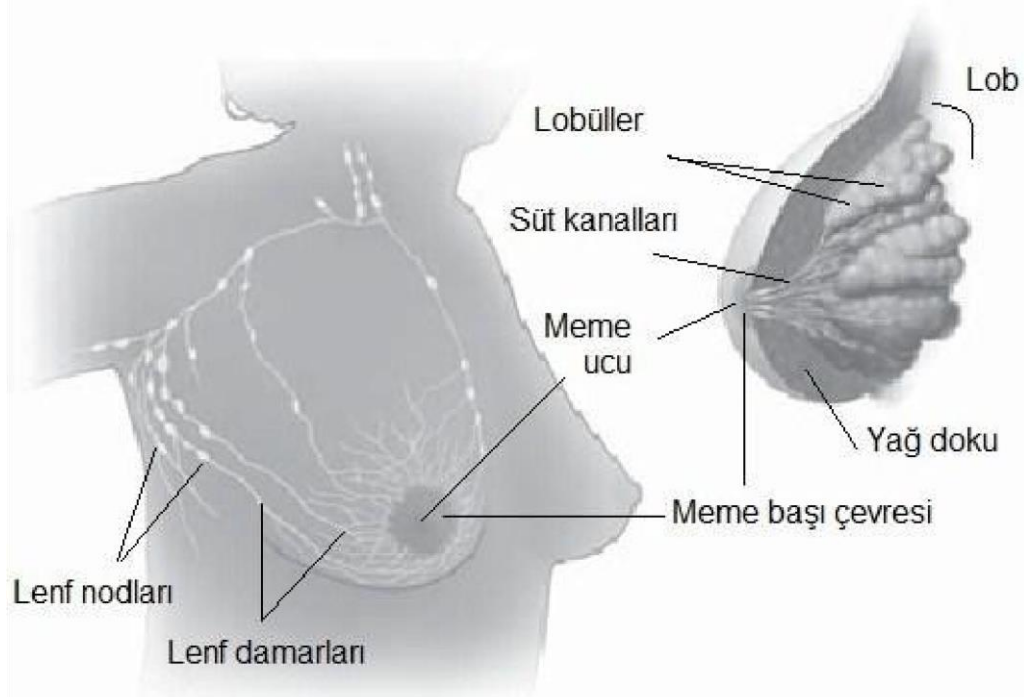
### 2.1. Kanser

Modern biyolojinin hedeflerinden biri moleküler yapıyı analiz ederek, hücrelerin, organların, organizmaların normal ve patolojik koşullarda nasıl işlev gösterdiğini anlamaktır. Bu çalışmalar sayesinde insanlardaki metabolizma yolları, gen ekspresyonu, hücrelerdeki sinyalleşme ve organ gelişimine yönelik ilerlemelerle İnsan Genom Projesinin tamamlanması, rekombinant DNA teknolojisi ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu teknikleri geliştirilmiş ve hastalıkların tedavi metotlarında da yeni gelişmeler olmuştur (25). Genetik hastalıklar, DNA'daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin (bazen her ikisinin) değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır. İnsan genom proje çalışmalarıyla tüm genomdaki genlerin ve nükleotit dizilerinin belirlenmesinden sonra, genlerin ifade edilme düzeyleri ve ifade edilen gen

ürünlerinin yapı ve işlevindeki farklılıkları belirleme çalışmaları hız kazanmıştır. Kanser, birden fazla genetik ve epigenetik faktörün etkisiyle çok aşamalı olarak ve kalıtsal yada sonradan kazanılmış mutasyonların somatik hücrelerde birikmesiyle ortaya çıkan bir somatik genetik hastalıktır (26).

## 2.2. Meme Kanseri

Meme, adipoz dokusu ad verilen yağ dokusundan meydana gelmektedir (27). Kadınların göğüsleri genellikle erkeklerinkinden daha fazla glandüler doku içerir (28). Kadın memelerinde daha küçük loblara bölünmüş 12-20 lob bulunur (29). Bu loblar ve lobüller süt kanalları ile bağlanır. Şekil 1’de görüldüğü üzere, memenin adipoz dokusu bir sinir ağı, kan damarları, lenf damarları, lenf düğümleri tarafından beslenir ve aynı zamanda sert bağ dokusu ve bağlardan oluşur (30). Memeler vücuttaki hormonal değişikliklere karşı çok hassas olan glandüler organlardır (31). Adet döngüsü ile senkronize döngüsel değişiklikler benimsemektedirler. (32).



**Şekil 1: Meme Yapısı** Meme yağ dokusu, süt kanallarından, lobları oluşturan lobüller yapılarından meydana gelmektedir. Buna ek olarak lenf damarları ile lenf nodlarına bağlanmaktadır.

### 2.2.1. Meme Kanseri Tipleri

Meme kanseri tipleri invaziv olmayan ve invaziv meme kanserleri olarak ayrılmıştır.

İnvaziv olmayan meme kanseri yayılma göstermeyen bir türdür (33).Yerinde (in situ) duktal karsinoma, süt kanalları içinde atipik hücreler geliştiğinde ortaya çıkar, ancak dokuya veya dışı yakın olan bölgeye yayılma göstermez ve süt kanalları ile sınırlı kalmaktadır (34). Duktal komedokarsinoma bu kanser tipinin bir örneğidir (35). İkinci non invaziv meme kanseri türü ise yerinde (in situ) lobüler karsinomdur ve meme lobülünde gelişip, meme dokusuna yayılma göstermemektedir (36,37).

İnvaziv meme kanserlerinde ise lobüllerde ve süt kanallarında gelişen anormal hücreler kendilerine yakın olan meme dokusuna sıçrama yapmaktadırlar (38). Kanser hücreleri memeden immün sistem veya sistemik dolaşım ile vücudun farklı bölgelerine geçiş yapabilirler (39). Vücutta başka organlara yayılma göstermiş meme kanseri metastatik meme kanseri olarak tanımlanmaktadır (40). En yaygın yayılma yaptığı organlar ise beyin, kemik, akciğer ve karaciğerdir. İnfiltratif lobular karsinoma, infiltratif duktal karsinoma, medüller karsinoma, müsinöz karsinoma ve tübüler karsinoma invaziv meme kanseri çeşitlerine örnektir (41).

Bu iki meme kanseri sınıflandırmasına ek olarak inflamatuvar meme kanseri Paget hastalığı, filloides tümörler ve triple-negatif meme kanseri nadir görülen diğer hastalıklardır (42,43). Meme kanserinde tümör sınıflandırılması Tablo 1'de verilmektedir.

**Tablo 1: Meme kanserinde T sınıflaması**

<b>T</b>	<b>Primer Tümör</b>
<b>TX</b>	Primer tümör saptanamamaktadır.
<b>T0</b>	Primer tümör yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>Tis(DCIS)</b>	Duktal karsinoma in situ
<b>Tis(LCIS)</b>	Lobuler karsinoma in situ
<b>Tis(Paget)</b>	Meme başının kitlesiz Paget hastalığı
<b>T1</b>	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
<b>T1mic</b>	En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon
<b>T1a</b>	En büyük boyutu 0.1 cm.den büyük olan ancak 0.5 cm.yi geçmeyen tümör
<b>T1b</b>	En büyük boyutu 0.5 cm.den büyük olan ancak 1 cm.yi geçmeyen tümör
<b>T1c</b>	En büyük boyutu 1 cm.den büyük olan ancak 2 cm.yi geçmeyen tümör
<b>T2</b>	En büyük boyutu 2 cm.den büyük olan ancak 5 cm.yi geçmeyen tümör
<b>T3</b>	En büyük boyutu 5 cm.den büyük olan tümör

<b>T4</b>	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
<b>T4a</b>	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
<b>T4b</b>	Meme cildinde ödem veya ülserasyon, veya aynı memede satelit deri nodülleri
<b>T4c</b>	T4a ve T4b birlikte
<b>T4d</b>	Enflamatuvar karsinom

### 2.2.2. Meme kanserinde evreleme

Breast cancer.org raporuna göre, meme kanserinin evreleri, tümörün büyüklüğüne ve tipine ve tümör hücrelerinin göğüs dokusuna ne kadar nüfuz ettiğine bağlıdır (44).

Aşama 0, invazif olmayan tipini tarif ederken, aşama 4 ise invazif tümör tipini tarif eder.

#### **Evre 0**

Bu, hem kanserli hem de kanserli olmayan hücrelerin, tümörün büyümeye başladığı memenin o bölümünün sınırları içinde olduğunu ve bu bölümün çevresindeki dokulardaki yayılmalarına dair hiçbir kanıt bulunmadığını gösteren, invazif olmayan tümör aşamasıdır, bu tümör evresinin örneği yerinde duktal hücreli karsinomdur (DCIS) (45).

#### **Evre 1**

Bu evre, invaziv meme karsinomu olarak tanımlanır ve bu aşamada mikroskopik invazyon mümkündür. 1A ve 1B aşaması olan iki kategoriye sahiptir. 1A kategorisi, ölçüsü 2 cm'ye kadar olan ve lenf düğümlerinin hiçbiri içinde yer almayan tümörü tanımlarken, evre 1B, lenf düğümünde 0.2 mm'den büyük küçük kanser hücrelerinin grubunun bulunduğunu tanımlamaktadır (46). **Evre 2**

Aşama 2 de ayrıca iki kategori 2A ve 2B'ye sahiptir. Aşama 2A, tümörün aksiller lenf düğümlerinde veya sentinel lenf düğümlerinde bulunduğunu ancak memede tümör bulunmadığını açıklar. Tümör 2 cm'den küçük veya büyük olabilir, ancak 5 cm'den fazla olamaz. Bununla birlikte, evre 2B, tümörün 5 cm'den büyük olabileceğini ancak aksiller lenf düğümlerine ulaşmadığını açıklamaktadır (47). **Evre 3**

3A, 3B ve 3C olmak üzere üç alt kategoriye ayrılmıştır. Hangi evre 3A'da memede tümör bulunmadığı, ancak 4-9 aksiller lenf düğümlerinde veya sentinel lenf düğümlerinde bulunabileceği açıklanırken, evre 3B tümörün herhangi bir boyutta olabileceğini ancak ciltte şişme veya ülser neden olduğunu açıklamaktadır ve memenin 9 aksiller lenf nodu veya sentinel lenf nodu evre 3B'ye yayılmış olması memenin kırmızı, ılık ve şişmiş cildini

içeren enflamatuvar meme kanseri olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte evre 3C, tümörün 10 veya daha fazla 10 aksiller lenf noduna kadar yayılmasını tanımlamaktadır ve aynı zamanda klavikülün üstünde ve altındaki lenf nodlarını da içermektedir (48).

#### **Evre 4**

Bu, kanserin ileri ve metastatik evresidir ve bu evre, vücudun diğer organlarına, akciğerlere, kemiklere, karaciğer beyine vb. yayılmasını tanımlamaktadır (49). Ve

bunları Tablo 2’de meme kanserinde evreleme standartlarını özetledik.

**Tablo 2: Meme Kanserinde Evreleme**

Evre	T	N	M
Evre 0	TiS	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2a	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3a	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3b	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>2.2.3.Evre 3c Meme Kanserinde Tedavi</b>			N3
Herhangi bir T			M0
Meme kanseri tedavisinde amaç hastanın yaşam ömrünü uzatmak Evre 4			
Herhangi bir T		Herhangi bir N	ve yaşam M1

kalitesini korumaktır. Biyofavonoidlerin kullanımı östrojen oluşumunu inhibe edebilir (50). Doktorlar ve hastalar arasındaki etkili iletişim, klinik sonucu iyileştirmede önemli bir rol oynar. Oshima ve diğ. (51), doktorlar ve hastalar arasındaki etkili iletişimin yararlı olduğunu bildirmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışma, bu iletişimin hastaların olumsuz etkilerle başa çıkmalarına yardımcı olduğunu göstermektedir. Doktor hasta iletişimi, meme kanseri hastalarının yaşam kalitesini arttırmaktadır (52). Önceki çalışmalar radyasyona daha az maruz kalmanın, daha yüksek aile aylık gelirin, tanıdan uzun yıllar sonra, yüksek eğitimin, başlangıç evresi kanserinin ve daha genç yaşta meme kanseri olan hastalarda daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Meme kanseri

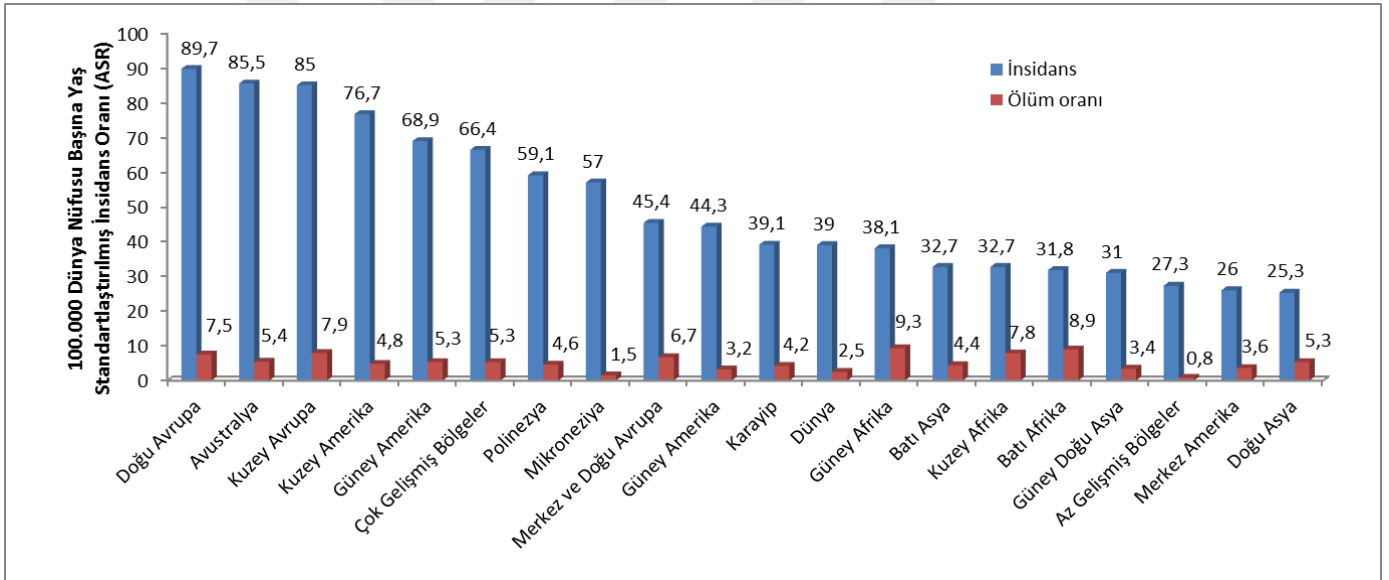
emziren kadınlarda daha az görülür, ancak bu faktörün koruyucu etkisi açıkça araştırılmamıştır (54). Kanser, her ülkede insanlığa etki eden ölümcül bir hastalıktır. Vinblastin ve vincristine, 1961'de kanser önleyici ilaçlar olarak tanıtıldı. CIPLA, dünyada (55) vinblastin ve vinkristinin izolasyon işlemini geliştirmiştir ve Hindistan bu alkaloidleri Avrupa ülkelerine ihraç etmektedir ve talep giderek artmaktadır. İnsanlarda kanserin başlıca tedavi şekilleri cerrahi, radyasyon ve kemoterapötik ajanlardır. İlaçlar genellikle semptomların geçici olarak giderilmesini, ömrünün uzatılmasını ve bazen de hastalığın tedavisini sağlayabilir. Bilinen kanser kemoterapötik ajan sınıflarının yüzlerce kimyasal ilacı sentezlenmiştir (56). Bu bileşiklerin aktivitesi biyolojik alkilasyon için kapasitelerine dayanır. Bu tür alkilleme ajanlarının efektif dozu, neredeyse toksik dozla aynıydı. Çok hedefli terapi daha etkili olabilir, çünkü kanserin tekrarlama oranı yüksek ve metastaz nedeniyle ölüm meydana geliyor. Deng ve diğ. (57) metastatik meme kanserinde Pemetrexed ve Lobaplatin reçete edildiğini bildirmişlerdir. Huang ve Cao (58), kataridin sodyum enjeksiyonunun meme kanseri tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. Cantharidinate sodyum enjeksiyonu bitkisel kökenlidir ve Çin'de meme kanseri tedavisi için hazırlanmaktadır. Meme kanseri yönetimi stratejileri, kanserin adımına, yani vücudun diğer organlarına yayılmış olup olmadığına ve bireyin fiziksel durumuna bağlı olarak, kitlesine, yerine göre farklılık gösterir. Meme kanseri için mevcut tedavi, hedefe yönelik tedaviler, hormonal tedavi, radyasyon tedavisi ve ameliyatı içerir.

#### **2.2.4. Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi**

Son yıllarda artmış kanser vakası ve insan yaşamının farklı fiziksel, zihinsel ve sosyal boyutlarına etkisi, onu yüzyılın büyük bir sorununa dönüştürmüştür (59). Bu hastalığın insidansı gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı yüzde 1 ile 2 arasında değişmekte, daha az gelişmiş ülkelerde ise yıllık yaklaşık yüzde 5 oranında artmaktadır (60). Tahminlere göre, dünya genelinde yılda 7 milyondan fazla insan kanserden ölüyor. Yeni kanserli vaka sayısının 2020 yılına kadar 10'dan 15 milyona çıktığı öngörülmektedir (61,62). Aynı zamanda, meme kanseri yılda bir milyondan fazla yeni vaka ile (63) kadınlarda en sık görülen malign neoplazmalardır (64). Meme kanseri ABD'de kadınlar arasında %12,5 oranında en sık görülen kanser türüdür. Bir kişinin meme kanserinden ölme riski 35'te 1'dir (65). Şu anda, ABD'de tüm yaşam süresince meme kanseri gelişme şansı % 12'dir (8'de 1'dir) (66). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bireyin yaşam kalitesini, yaşamdaki konumunu kültür ve değer sistemleri bağlamında algılaması olarak onun yaşadığı ve onun hedefleri, beklentileri, standartları ve kaygıları ile ilgili olarak tanımlamaktadır. (67). Kanser, hastaların yaşam kalitesini çeşitli derecelerde etkiler. Hastaların yaşam kalitesini

etkileyen en önemli problemler hastalığın zihinsel ve duygusal tesirleri, tanı ve tedavi önlemleri, stres, ağrı, depresyon, aile, evlilik ve sosyal ilişkilerde hastalık sonuçları, bunların yanı sıra gelişen ekonomik yükler, beslenme sorunları ve tedavi komplikasyonlardır (68,69). Kanser hastasının yaşam kalitesinin belirlenmesi, sağlık personeline kritik ve kritik olmayan durumlarda yaşamsal faaliyetlerini gerçekleştirmede bağımsız olmalarına yardımcı olacak yeni bir çözüm sağlayabilir (70). Kanser hastasının yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, tıbbi ve terapötik bakımların temel amacıdır. Hastaların yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesi ve iş yeteneklerinin en üst düzeye çıkarılması sağlık ekibinin önemli görevlerindedir (71).

**Tablo 3 : Meme Kanseri, Tüm Yaşlardaki ve Ülkere göre insidans ve ölüm oranı dağılımı verilmiştir.**

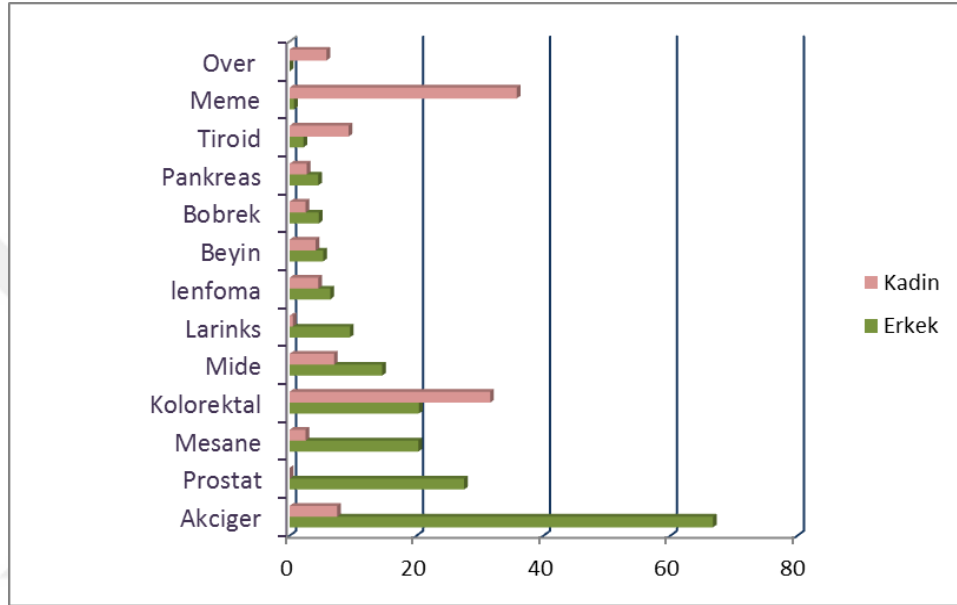


Meme kanseri en sık görülen kanser türü ve ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Bu hastalık, 45-55 yaşları arasındaki kadınlarda birincil ölüm nedenidir (72) ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Yaklaşık 8 kadında 1'inde meydana gelen meme kanser vakası, çoğu zaman tam doku çıkarma, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisi gerektirmektedir (73). Meme kanseri, esas olarak süt bezi veya lobül ve kanalların iç katmanını (sütü taşıyan küçük tüpler) içeren bir doku kanseri türüdür (74). Kanser primer risk faktörleri yaş (75), yüksek hormon seviyesi (76), ırk, ekonomik durum ve diyetteki iyot eksikliğidir (77). Meme kanseri virüslerin bu patojenik sürecin bir aşamasında rol oynadığı çok aşamalı bir hastalıktır (78). Genel olarak, virüsler farklı kanser türleriyle ilişkilidir (79).



Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kanserden ölüm sebepleri arasında birinci sıradadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2009 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 40.6/100.000 olarak bildirilmiştir (80).

**Tablo 4: Türkiye Kanser İstatistikleri İnsidansı Kadın ve erkekte kanser insidanslarının dağılımı**



### 2.2.5. Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini demografik özellikler, reproduktif öyküler, hormonal, kalıtsal, göğüs ile ilgili faktörler ve yaşam tarzı olarak kategorize etmek mümkündür. (81)

#### 2.2.5.1. Demografik özellikler:

Demografik özellikleri meme kanseri için üç gruba ayırılabilinmektedir.

**Cins ve ırk** - Meme kanseri genellikle kadınlara özgü bir hastalıktır ve erkeklerde nadir görülen bir malignitedir ve tüm kanser vakalarının% 1'inden azını oluşturur (82). Meme kanseri ile ilgili paradokslardan biri de beyaz kadınlarda görülme sıklığının zenci ırkına oranla %20 daha fazla olmasına rağmen, ölüm oranlarının zencilerde daha fazla olmasıdır (83).

**Yaş** - Meme kanseri insidansı, yaşla birlikte önemli ölçüde artar ve menopoza çağında zirvesine ulaşır ve ardından yavaş yavaş azalır veya sabit kalır (84).

**Kan Grubu** - 2015 yılında yapılan bir çalışma ile doğrulanmış olmasına rağmen (85), birçok araştırmacı kan grubu ile meme kanseri arasında bir ilişki bulanamadı (86,87).

#### 2.2.5.2. Reprodüktif öyküler:

Reprodüktif öyküler menarş, menopoz yaşlarına, tam dönem gebelik ve kürtaja göre değişkenlik göstermektedir.

**Menarş yaşı** - Vaka kontrol çalışmasının bulguları, menarş sırasında genç yaşta meme kanseri riskini iki kat arttırdığını göstermiştir (OR, 2.83;% 95 CI, 1.02–7.86) (88). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, menarş sırasındaki genç yaşta meme kanseri riskindeki artış ile ilişkili değildi (89,90).

**Menopoz yaşı** - Bir hasta kontrol çalışmasının sonuçlarında menopozdaki yaşlılık yaşı ile meme kanseri insidansı arasındaki ilişkiyi de doğruladı (OR, 2.43;% 95 CI, 1.2–4.9) (91).

**Tam dönem gebelik** - Parous kadınlar arasında, artan doğum sayısı meme kanseri riskini azaltır (84,92,93). Bir araştırma, her doğumun PR + ve ER + kanser riskini % 10'a kadar azalttığını (doğum başına RR, 0.89;% 95 CI, 0.84-0.94) ancak ilk doğumlarında daha yaşlı olan kadınların% 27'sinde meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. (RR, 1.27;% 95 CI, 1.07-1.50) (94).

**Kürtaj** - 53 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bulguların analiz edilmesinden sonra, kendi kendini azaltan veya doğal düşüklerin meme kanseri riskini artırmadığını göstermiştir (95).

#### 2.2.5.3. Hormonal Faktörler:

1 milyon kadını inceleyen bir araştırmanın sonuçları, mevcut HRT kullanımının mortalite oranı ve meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur ve bu risk HRT yöntemlerini kullananlara göre östrojen-progesteron kombinasyon yöntemlerini kullananlar da daha yüksektir (RR, 2.00;% 95 CI, 1.88-2.12) (96). Bir vaka kontrol çalışmasının sonuçlarına dayanarak, oral kontraseptif hap kullanımı meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (OR, 9.50;% 95 CI, 3.38–26.7) (97).

#### 2.2.5.4. Kalıtsal faktörler

Diğer bazı kanserlerde olduğu gibi meme kanseri de genetik faktörlere aile öyküsüyle de ilişkilendirilmektedir.

**Genetik faktörler** – Bir çok çalışmaların sonuçlarında, BRCA1 mutasyonunun taşıyıcılarının% 55-65'inin ve BRCA2 mutasyonunun taşıyıcılarının% 45'inin 70 yaşına kadar meme kanseri geliştirdiğini göstermektedir (98). Prospektif bir kohort çalışmasına dayanarak, 80 yaşına kadar kümülatif meme kanseri riski, BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında% 72 (% 95 CI,% 65-79), ve bu miktar BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında % 69 idi. (% 95 CI,% 61 -% 77) (99). İnsan interferon  $\alpha$ -2b'deki değişiklikler, diğer risk faktörlerine ek olarak meme kanserinin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayabilir (100). Bir vaka kontrol çalışmasında, matris metaloproteinaz (MMP-2c-735-T)

polimorfizmleri, meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, MMP-2c aleli, meme kanseri riskini daha genç yaşta 1,64 kat artırabilir (OR, 1,64;% 95 CI, 1,01-2,7) (101). Kalıtsal meme kanserinde mutasyona uğrayan genlerden bazıları şöyledir:

- BRCA1 ve BRCA2 :Hereditör meme-over kanseri Sendromu
- p53 :Li-Fraumeni sendromu
- ATM : (Ataksik Telenjiektazi Mutasyon) geni
- PTEN :Cowden sendromu
- CHEK2 : Li- Fraumeni sendromu
- MSH1 ve MLH2 : Muir-Torre/Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
- STK11/LKB1 : Peutz-Jeghers Sendromu
- CDH1 : Hereditör Diffüz Gastrik Kanser

**Meme kanseri aile öyküsü** - Araştırmacılar, ailesinde BRCA mutasyonu açısından negatif olan meme kanseri öyküsü olan kadınların meme kanseri geliştirme olasılığının yaklaşık 11 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine de ailede meme kanseri öyküsü olması, tamoksifenle kemoprevensiyona veya bir manyetik rezonans görüntüleme ile yoğunlaştırılmış meme taramasına aday olabilir (102).

#### 2.2.5.5. Göğüs ile ilgili faktörler :

Göğüse bağlı faktörlerde emzirme ve benign meme hastalıklarının meme kanseri ile ilgili ilişkileri bulunmaktadır.

**Emzirme** - Meme kanserine karşı koruyucu bir faktördür (84) ve laktasyonun koruyucu etkisi, laktasyon süresi arttıkça artar (103). İki koruyucu faktörün (iki veya daha fazla

doğum ve 13 aydan fazla emzirme) kombinasyonu, meme kanseri gelişme riskini% 50'ye kadar azaltabilir (104).

**Benign meme hastalıkları -** Araştırmacılar, başka bir çalışma yaptıktan sonra, iyi huylu meme hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişkinin, hastalığın histolojik sınıflandırmasına ve aile meme kanseri öyküsüne bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (105). Benign meme lezyonu olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski azalır. (106).

#### 2.2.5.6. Yaşam tarzı faktörler :

Diğer kanser çeşitlerinde olduğu gibi meme kanseri oluşumunda obezite ve fazla kilonun, alkol tüketiminin ve sigara kullanımının etkileri görülmektedir.

**Obezite ve fazla kiloluk -** Şişmanlık, androjenik öncüllerin adipoz dokusunda periferik aromatisasyon yoluyla östrojene daha yüksek dönüşüm oranları nedeniyle meme kanseri ile ilişkilidir ve öte yandan, obeziteye yanıt olarak yüksek seviyelerde insülin ve insülin benzeri faktörler kanser hücrelerinin büyümesini uyarabilmektedir (107).

**Alkol tüketimi -** Avrupa Kanser ve Beslenme Üzerine Prospektif Bir Araştırmanın Sonuçları (EPIC) alkol tüketimi ile pozitif hormon reseptörü ve negatif hormon reseptörü meme tümörleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (108).

**Sigara kullanımı -** Aktif sigara içiciliği (HR, 1.16;% 95 CI, 1.00-1.34), özellikle postmenopozal kadınlarda ve doğum öncesi sigara kullanımı, (HR, 1.18;% 95 CI, 20 paket yılının her artışı için 1.10-1.27) meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (109).

#### 2.2.5.7. Diğer Faktörler:

Daha önceden açıklanmış olan faktörlerin dışında meme kanseri hava kirliliği, gece çalışma, sosyoekonomik düzey, radyasyon maruz kalma gibi çevresel ve ekonomik faktörlere bağlı olduğu gözlenmiştir.

### 2.3. Hücre Siklusu

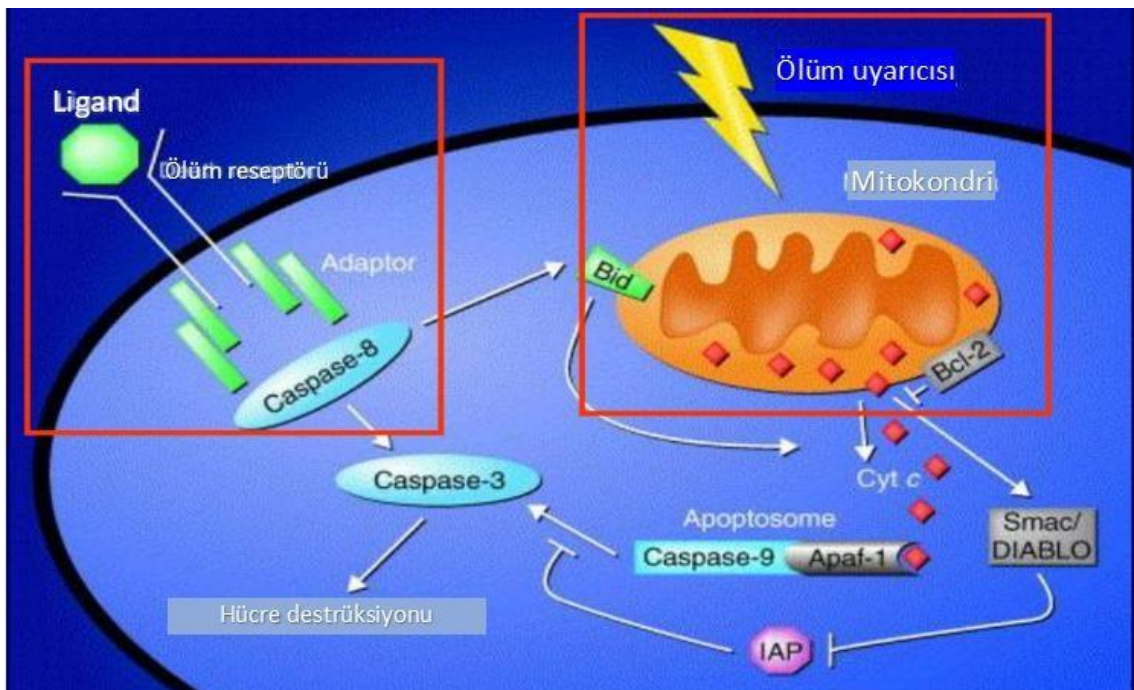
Hücre döngüsü, hücrenin büyüme ve farklılaşmasını, yaralanmalara karşı doku cevabını ve kanser gibi çeşitli hastalıkları içeren karmaşık bir süreçte yer almaktadır. Uygun şartlar altında bu döngü sonucunda mitoz ile iki kardeş hücre oluşur. Bu süreç morfolojik olarak interfaz, (profaz, metafaz, anafaz) gibi evreleri içeren mitotik faz olarak alt bölümlere ayrılmıştır (110).

İnterfaz G1, S, G2 evrelerini kapsar. G1 fazında hücre DNA sentezi için hazırlanır. S fazında ise DNA sentezi gerçekleşmektedir. G2 fazında, hücre mitoz fazı için hazırlığa girer. G0 fazı ise bölünme potansiyeline sahip fakat bu döngüye katılmayan hücreler için geçerlidir (111).

### 2.3.1. Apoptoz

Apoptoz sinyal yolağındaki değişimler tümör gelişiminde oldukça etkilidirler. Bu süreçte hücre döngüsünde aksaklık meydana gelen veya hasar görmüş genoma sahip hücrelerin karsinogenez eğilimleri artar ve fizyolojik bir bozukluk yoksa apoptoza yönlendirilirler. Apoptotik yollardaki hasar ve düzensizlikler tümör gelişimini hızlandırır (112).

Apoptoz radyasyon, antikanser ajanlar, büyüme faktörleri eksikliği hücre yüzey ölüm reseptörleri aktivasyonu ile tetiklenen bir süreçtir (112,113). Apoptotik yolak sistein proteaz ailesi olan kaspazlar ailesinin aktivasyonu ile başlar. Reseptörüne bağlanan Kaspaz-8 diğer kaspaz kaskatlarını doğrudan aktive eder (114,115). Bunu takiben mitokondriden sitokrom c sitozole salınır ve apoptotik proteaz aktive edici faktör Apaf-1 ve prokaspaz-9 ile beraber sitozolik protein kompleksi oluşur (116,117). Bu kompleks ATP bağımlıdır ve kaspaz-9' un aktive olmasına yol açar daha sonra kaspaz-3 aktive olur. Aktive efektör kaspazlar hücre proteinleri parçalar hücre büzülmesi ve hücre dağılması gibi apoptotik morfolojik değişiklikler oluşur (113).

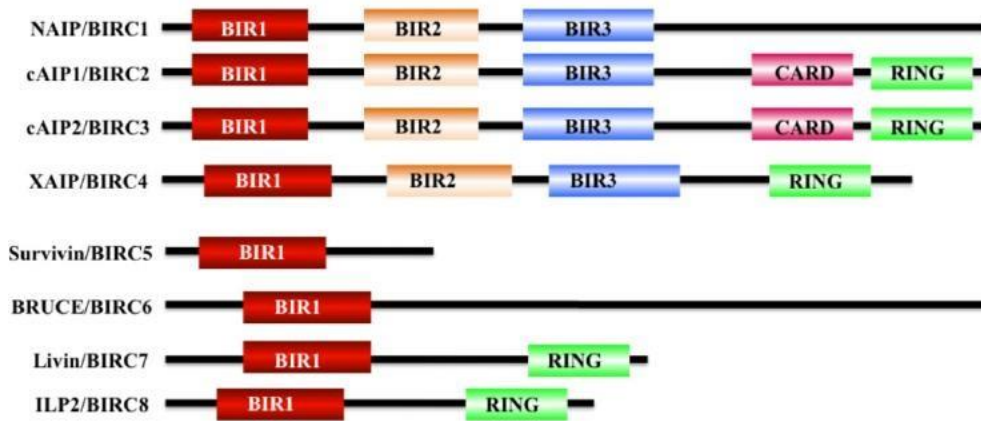


## Şekil 2 Apoptoz yolları (113)

Tümöral oluşumlarda hücrelerinde antiapoptotik moleküllerin yüksek seviyeleri radyoterapi ve kemoterapi direncine sebep olur ve kanserin progresyonuna katkı sağlar (118). Apoptoz ekstrinsik ve intrinsik yollarla uyarılır. Ekstrinsik yolk immun sistemin sağlıklı hücreleri imha etmek için kullandığı yoldur. Ekstrasellüler ligand ölüm reseptörleri (DR) olarak bilinen hücre yüzeyine bağlanınca tetiklenir (119). Bu süreçteki ligandlar arasında (TNF), Fas ve (TRAIL) vardır (120). Ligand ölüm reseptörüne bağlandığında kaspaz 8'in ve 10'un parçalanması efektör kaspaz 3'un ve 7'nin parçalanmasına sebep olur (121). Bu kaspazların tetiklenmesiyle geri dönüşümsüz hücre ölümü gerçekleşir. İntersik yolk hücre hasarına sebep olan iyonize radyasyon, sitotoksik ajanlar, hipoksi, DNA hasarını da kapsayan birçok uyarı ile tetiklenir. P53 hücre hasarını tanıyınca sinyali ileterek apoptozu tetikler. Apoptotik kaskadın en önemli adım mitokondrial dış membran permeabilitesinin artması ile mitokondriden sitoplazmaya apoptotik proteaz aktive edici faktör (APAF-1) ile bağlanan sitokrom c ve apoptozomu oluşturmak için kaspaz 9 salınır . Daha sonra kaspaz 3 ve kaspaz 7 etkisi sonucu irreversible hücre ölümü gerçekleşir (122).

### 2.3.2. Apoptoz protein inhibitörü (IAP)

Apoptoz yollarındaki mekanizmanın bozulması, kanser, otoimmün ve immün yetmezlik hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bir dizi hastalığa yol açmaktadır (123). Apoptoz süreci, kaspazlara doğrudan bağlanma yoluyla apoptoz proteinlerinin (IAP'ler) inhibitörü olarak adlandırılan bir aile proteini tarafından bloke edilebilir (124). Bu IAP ailesi proteinlerinin tümü, (BIR) olarak bilinen yaklaşık 70 amino asitlik bir alan içerir (124). Memeli genomu BIRC1 (ayrıca nöronal apoptoz inhibe edici protein, NAIP olarak da bilinir), BIRC2 (ayrıca apoptoz protein 1'in hücrel inhibitörü olarak da bilinir, cIAP1), BIRC3 (aynı zamanda cIAP2 olarak da bilinir), BIRC4 (ayrıca X'e bağlı apoptoz, XIAP olarak da bilinir) , BIRC5 (survivin), BIRC6 BIRC7 ve BIRC8 (ayrıca IAP benzeri Protein 2, ILP2 olarak da bilinir) dahil olmak üzere sekiz IAP ailesi üyesini kodlar (125,126). BIRC1, 2, 3, 4, 7 ve 8'in kaspaz-3, 7 ve 9'a bağlandığı ve bu kaspazların aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir; BIRC5 ve BIRC6 kaspaz-3 ve 7 ile doğrudan etkileşime girerler ve ayrıca apoptozu inhibe etmek için sitokinleri düzenlerler (126,127). BIRC5 / survivin, apoptozun baskılanması için sadece bir BIR alan içerir ve yapısal olarak stabil bir dimer olarak düzenlenir (Şekil 3) (127,128). Bazı çalışmalar IAP genlerinin farklı kanser hücrelerinde ve primer tümör biyopsi örneklerinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir (129,130).



**Şekil 3 Memelilerde İAP proteinlerinin yapıları.**

Memeli İAP proteinleri, NAIP / BIRC1, cAIP1 / BIRC2, cAIP2 / BIRC3 dahil olmak üzere sekiz üyeden oluşur, XAIP / BIRC4, survivin / BIRC5, BRUCE / BIRC6, livin / BIRC7 ve ILP2 / BIRC8 (126). Bu proteinlerin ana alanları farklı renklerde gösterilmiştir.

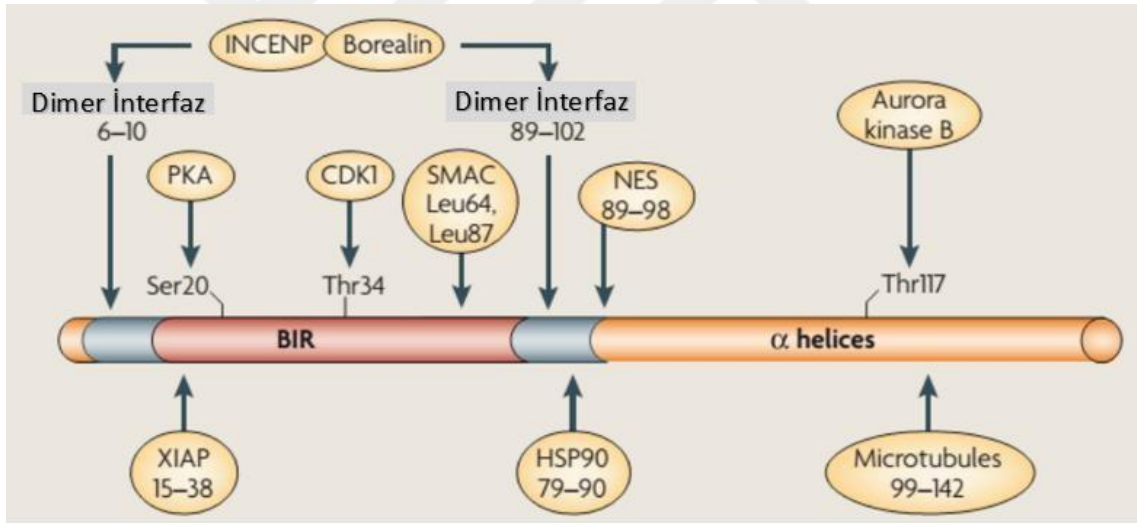
Bu İAP'ler arasında survivin, birçok tümör ve fetal dokularda yüksek oranda ekspresyon gösterir (131), ancak sağlıklı hücreler ve dokularda düşük seviyelerde bulunur. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) verilerine göre survivinin, 60 insan tümör hattında, özellikle meme ve akciğer kanseri hücrelerinde en yüksek ifade edildiği saptanmıştır (132,133). Survivin, hücre bölünmesinin düzenlenmesi ve kaspaz aktivasyonunu bloke ederek apoptozun inhibe edilmesi gibi önemli yollarda görev alan apoptoz protein ailesinin inhibitörünün en küçük üyesidir. Survivin molekülü normal dokuya oranla akciğer, pankreas ve meme kanseri çoğu insan kanserinde oldukça yüksek eksprese edilir, gen ifadesindeki değişiklikler ise tümör hücresi proliferasyonu, progresyon, anjiyogenez, terapötik direnç ve zayıf prognoz ile ilişkilidir. Altta yatan moleküler mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, survivinin, sitokinez ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesindeki görevlerinin yanı sıra, p53, Wnt, hipoksi, büyüme faktörlerinin regülasyonu gibi çeşitli sinyal yollarını da etkilediği gösterilmiştir. Survivin'in tümör hücrelerindeki bu anormal ifadesi, mikroRNA'lar

(miRNA'lar) ve reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar) ve bunun yanı sıra fosfatidilinositol 3 kinaz / protein kinaz B (PI3K / Akt) (134,135), mitojenle aktive olan protein kinaz kinazı / mitojenle aktive olan protein kinazı (MEK / MAPK) (136), rapamisin'in memeli hedefi (mTOR) (137) ve transkripsiyon 3'ün sinyal transdüktörü ve aktivatörü (STAT3) yolları (138) gibi aşağı akış sinyal kaskadları dahil birçok faktörle düzenlenir. Buna ek olarak, survivin kaspaz-3 ve 7 (139) ile etkileşimi, Bax ve Fas kaynaklı apoptozun inhibisyonu (140), sitokinezin ve hücre döngüsü ilerlemesini düzenlenmesi (141) gibi mekanizmalar yoluyla ve p53 (142), Wnt (143), hipoksi (144), dönüştürücü büyüme

faktörü (TGF) ve Notch sinyal yolu gibi çeşitli sinyal yollarına katılımıyla (145,146) tümörjenezde rol oynar.

### 2.3.3. Survivin Yapısı

IAP ailesinin en küçük bir üyesi olan survivin, 142 amino asitten oluşmuş ve bilinen hücresel proteinlerle önemli bir dizi homolojisi göstermez. Homodimerik yapıya sahip survivin proteini, Thr34'teki fosforilasyon bölgelerini içerir (siklindere bağlı kinaz 1 (CDK1)); Thr117 (Aurora kinaz B); Ser20 (protein kinaz A (PKA)). Survivin Nterminal ucu, bir iki bölmeli dimer arayüzü hidroforobik cep, borealin ve INCENP içerir: ki bunlar Leu6-Trp10, Phe93-Leu102 kalıntılarını kapsar. Ek olarak, survivin, Val89 - Leu98 kalıntılarında farazi bir nükleer ihracat sekansı (NES) içerir; bu, survivinin çekirdeğe girip çıkmasıyla sonuçlanır. Tek bir bakulovirüs IAP tekrarı (BIR) motifi, karboksil terminalinde uzatılmış a-helis sarmal-sarmal-bobin bölümünün yanı sıra diğer üyelerden ayrılan, survivinin eşsiz bir yapısal özelliğidir (Şekil 4).



Şekil 4 Survivin yapısı ve sekansı (147)

Diğer üyeler gibi survivinin yapısal bir özelliği, N-terminus bölgesinde 15 ila 87 amino asit kalıntılarında uzanan bakulovirüs IAP tekrar (BIR) alanının varlığıdır (148). Alan, Zn<sup>2+</sup> iyonu ile birleştirilmiş sistein / histidin kalıntıları içeren karboksil terminalinde halka parmak motifi olarak korunmuş bir fragmana sahiptir. BIR motifi dimer oluşumu için çok önemlidir (149)

İnsan survivin geni, 17q25 kromozomu üzerinde 14.7 kb uzunluğunda 4 ekzon ve 3 intron içerir, ön-mRNA'sının alternatif eklenmesi yoluyla bu, survivin (142 aa), survivin

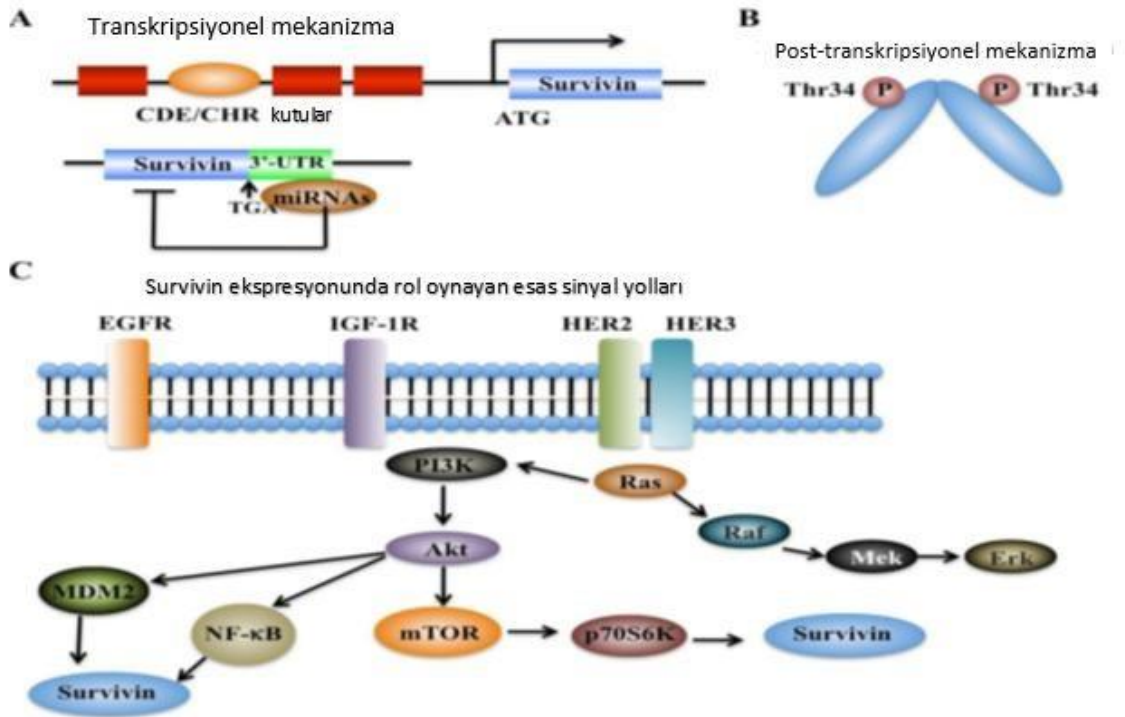


2B (165 aa), survivin-EX3 (120 aa), survivin dahil beş ayrı protein ile 3B (137 aa) ve survivin 2 $\alpha$  (74 aa) beş farklı varyant üretir;

Onkologların bakış açısıyla kanser hücrelerinin çoğunda aşırı ekspresyon söz konusu olduğu için survivin ekspresyonu uyarması açısından kanser tedavisinde önemli bir potansiyel hedefdir.

#### 2.3.4. Survivin ekspresyonun düzenlenmesi

Survivin ekspresyonu, transkripsiyonel ve translasyon seviyelerdede düzenlenebilir (Şekil 5). Ayrıca, survivin ekspresyonunun, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) (150), epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (erbB2, Her2 olarak da bilinir) (151), insülin gibi benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) (152) gibi bir dizi RTK'nın anormal aktivasyonu ve PI3K / Akt (134,135), MEK / MAPK (136), mTOR (137), ile ilişkilidir.



Şekil 5 Survivin ekspresyonunun düzenlenmesi.

(A) Survivin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyonel mekanizmalar, CDE / CHR G1 repressor elementlerini içerir. Survivin promotörü ve miRNA'ların survivin geninin 3'-UTR bölgesine bağlanması (154).

(B) Survivin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon sonrası mekanizmalar Thr34'te fosforilasyon ile protein stabilitesinin artması (154). (C) Survivin ekspresyonu, EGFR, HER2 ve bazı RTK'ların anormal aktivasyonu ile ilişkilidir. HER3 ve IGF-1. Bu kinazlar, PI3K / Akt-mTOR gibi çeşitli hücre hayatta kalma sinyal kaskadlarını tetikleyebilir, böylece hayatta kalan ekspresyonunu düzenler.

STAT3 ve hipoksi ile uyarılabilen çeşitli hücre survivin sinyal kaskadları faktör-1 (HIF-1) (138,153) ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Transkripsiyonel düzenlemeler hücre döngüsüne bağlı genler, genellikle gen transkripsiyonunu kontrol etmek için hücre döngüsüne bağlı element (CDE) ve hücre döngüsü genleri homoloji bölgesi (CHR) gibi benzersiz elementler içerir (154). Survivin genom dizisi, promoter bölgesi içinde bir CDE / CHR elemanı içerir, bu durum survivinin hücre döngüsü esnasında düzenlenen gen olabileceğini düşündürmektedir (155). Son yıllarda, survivin ekspresyonunda survivin mRNA'sının 3'(UTR) bağlanarak survivin ekspresyonunu düzenleyen çeşitli miRNA'lar tanımlanmıştır, bunun sonucunda survivin protein translasyonu değişim gösterir (125). miR-16, miR-34a, miR-143, miR-150, miR-203, miR-218, miR-320a, miR-494, miR-542-3p ve miR-708 gibi çoklu survivin-hedefli miRNA'lar, tespit edilmiştir (125). miR-34a ve miR-203 ile ilgili moleküler mekanizmalar kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. miR-34a'nın, farklı kanser türlerinde çeşitli mekanizmalar yoluyla survivin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (125,156). Survivin miR-34a düzenlemesi, doğrudan düzenlemeyi ve dolaylı düzenlemeyi içermektedir. Doğrudan düzenleme için, survivinin 3'-UTR'si, miR-34a bağlanması için özgün bir sekans (konum 1940–1946) içerir. Dolaylı düzenleme için, kanser hücrelerinde miR-34a'nın yüksek ekspresyonu, survivinin transkripsiyonel faktörlerini baskılayabilir, böylece survivin ekspresyonunun azalmasına neden olabilir (125). Survivin geninin promoter bölgesinde de bir çok polimorfizmler tanımlanmıştır.

#### **2.3.4.1. Post-translasyon düzenleme**

Fosforilasyon ve poliubikütinasyon gibi protein modifikasyonları survivin seviyelerini etkileyebilir. Survivin Thr34 bölgesinin mitotik fosforilasyonu hücre bölünme döngüsü proteini 2 (CDC2)'nin, metafazda stabilitesini artırabilir. Buna ek olarak, ubikuitin-proteazom yolağının, hücre döngüsüne bağlı bir şekilde survivin ifadesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (155,157).

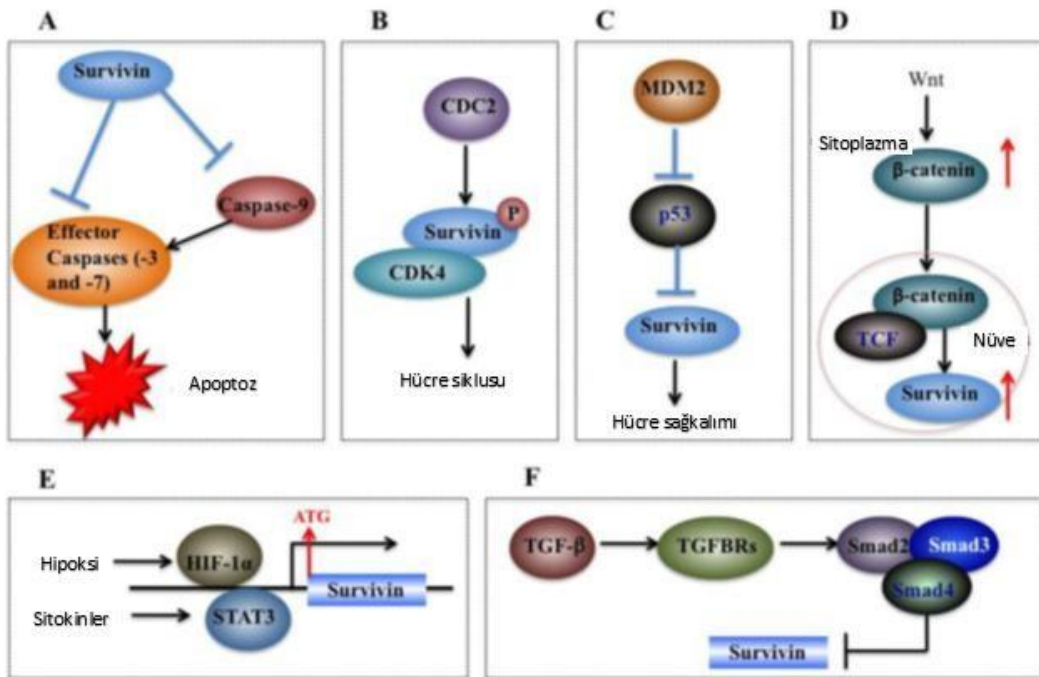
#### **2.3.4.2. Reseptör tirozin kinazla ilişkili düzenleme**

Meme kanserinde, survivinin artmış ekspresyonu kemoterapötik direnç, zayıf tanı ve prognoz ile ilişki göstermektedir (150). İnvaziv meme kanseri örneklerinde immünohistokimyasal boyamaya dayanarak, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) üyelerinin (örneğin, EGFR ve erbB2) birlikte ekspresyonu, klinik meme kanserinde survivin protein seviyesini etkileyebilir (150). EGFR'nin aktivasyonu,

survivin protein seviyelerini artırabilir ve bu süreç PI3K yolağına bağlıdır, fakat MAPK yolağına bağlı değildir (150,158). Survivin protein seviyeleri ve apoptoz direnci, hücreler erbB2'ye karşı monoklonal bir antikor olan herceptin ile tedavi edildiğinde çarpıcı şekilde azalır (150). Ayrıca, prostat kanseri hücrelerinde, IGF-1 ile stimülasyon, mTOR yolağına bağlı bir mekanizma yoluyla artan survivin ekspresyonu ile sonuçlanır (152). Bu nedenle, IGF-1 / mTOR sinyal yolu, prostat kanseri hücresi büyümesini ve sağkalımını kontrol etmek için mRNA translasyonundaki hızlı değişiklikler yoluyla survivin ekspresyonunu düzenler (152). PI3K / Akt sinyaline bağlı transkripsiyonun, survivin ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi tümörle ilgili bir anjiyojenezin kritik bir regülatörü olan birtakım kansere bağlı genlerin ekspresyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (159). Son zamanlarda, survivin ekspresyonu ile PI3K / Akt yolu arasında pozitif bir geri besleme döngüsünün var olduğu gösterilmiştir; bu sayede survivin VEGF'nin neden olduğu tümör anjiyogenezini tetikleyebilir (160). Pankreas  $\beta$ -hücrelerinde EGF, survivin protein stabilitesini düzenleyebilir ve Raf-1 / MEK yolu ile survivin protein yarı ömrünü uzatabilir (161). Akut miyeloid lösemi hücrelerinde survivin ekspresyonu, ağırlıklı olarak MEK / MAPK yolu ile düzenlenir (162). Ayrıca örneğin lenfomada, STAT3'ün aktivasyonu, artan survivin ekspresyonunu içeren bir mekanizma yoluyla malign ilerlemeye yol açar; aksine, STAT3 sinyal inhibisyonu, survivin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak apoptozu tetikler (163).

### **2.3.5. Tümörögenizde survivinin moleküler mekanizmaları**

Survivin, apoptoz yolaklarının inhibisyonu (Şekil 1), sitokinez ve hücre siklusu ilerlemesinin düzenlenmesi ve p53, Wnt, hipoksi, TGF yolakları gibi çeşitli yolaklara katılım da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla tümörögenizde rol oynar (Şekil 6).



**Şekil 6 Tümörögenizde survivinin moleküler mekanizmaları**

(A) Survivin efektör kaspazlarını (kaspaz-3 ve 7) ve kaspaz-9'u bağlar ve bastırır, böylece kanser hücrelerinde apoptoz azalır. (B) CDC2, survivini doğrudan fosforile edebilir. Survivin ayrıca nükleer translokasyonla sonuçlanan ve böylece S faz kaymasına yol açan CDK4 ile etkileşime girer. (C) Wild tip p53, transkripsiyonel seviyede survivin ekspresyonunu baskılar. (D) Wnt sinyal yolunun aktivasyonu, sitoplazmada β-katenin birikmesine neden olur, bu daha sonra cat-katenin / TCF arttırıcı faktör transkripsiyon makinasını ve yukarı regülatör survivini oluşturmak üzere çekirdeğe yer değiştirir. (E) Hem HIF-1α hem de STAT3 doğrudan survivin promotere bağlanabilir ve survivin geninin transkripsiyonel aktivatörleri olarak işlev görebilir. (F) TGF-surv, survivinin negatif bir regülatörüdür. TGF sinyal yolu transkripsiyonel olarak indirgenir, survivin ekspresyonunu Smads 2, 3 ve 4'e bağlı bir mekanizma yoluyla düzenler. (164)

### 2.3.6. Survivin ve hücre döngüsü

Hücre döngüsü, hücre gelişimi için çok önemlidir ve hücre döngüsü işlev bozukluğu, sonuçta malign tümör oluşumuna yol açabilir (146). Daha önce de belirtildiği gibi, sekans dizileme çalışmaları, survivinin bir CDE / CHR bölgesi içerdiğini gösterir, bu durum sağkalımı uyaran hücre döngüsü sürecinde rol aldığını gösterir (164).

Deneysel çalışmalar sürekli olarak survivin ekspresyonunun hücre döngüsü tarafından düzenlendiğini ve G2 / M fazında zirve yaptığını ve G1 fazında hızla düştüğünü göstermiştir (157,164). Survivin, hücre siklusu boyunca farklı kromozom bölgelerinde

dinamik olarak lokalize edilir. Mitoz sırasında, survivin, tübül ile etkileşime girdiği ve mitozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı mitotik milde lokalize olur (165).

Hücre döngüsüne özgü survivinin regülasyonu, kanser hücresi proliferasyonunda önemli roller oynayabileceği anlamına gelir (164). Ayrıca, survivin, hücre döngüsü düzenlemesi için bir anahtar kinaz olan CDK1 (Şekil 6B) ile fosforile edilebilir (164).

Ko-immünopresipitasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak, CDK1 mitoz sırasında survivin ile etkileşime girebilir (164). Ek olarak, insan hepatom hücrelerinde survivinin aşırı ekspresyonu, CDK4 ile etkileşimi içeren bir mekanizma yoluyla S faz kaymasını hızlandırabilir, G1 duraksamasını önler ve bir tümör baskılayıcı protein olan retinoblastoma proteininin (Rb) fosforilasyonuna neden olur (166).

### **2.3.6.1. Survivin ve p53**

Tümör baskılayıcı p53'ün, hücre döngüsünün ilerlemesini bloke edebileceği ve / veya p21'i uyarabildiği ve DNA hasarı ile indüklenebileceği G ve Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bax) gibi DNA'nın bir dizi hedef geninin spesifik işlemiyle apoptozu yönlendirdiği açıktır (167). Survivin anormal ekspresyonunun ve doğal-tip p53'ün bozulmasının yaygın olarak tümörjenez ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, (168), survivinin fonksiyonel olarak p53 ile bağlantılı olma olasılığı yüksektir. Çeşitli araştırmalar, doğal-tip p53'ün, p53 mutasyona uğramadığı, transkripsiyonel seviyede (169) survivin ekspresyonunu baskılayabildiğini ve fonksiyon kaybının survivininin kısmen p53'e bağlı apoptotik yolağa aracılık ettiğini göstermiştir (170). Survivin promotörü içinde iki olası p53 bağlanma bölgesi tanımlanmıştır (171). Bununla birlikte, fonksiyonel analizler hiçbir bölgenin survivin ekspresyonunu baskılayamayacağını öne sürmektedir (171). Survivin promotörünün kromatin deasetilasyonu yoluyla yapılan diğer analizler, kromatinin modifikasyonunun, p53 ile survivin ekspresyon susturmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (172). İnsan akciğer kanseri hücrelerinde survivinin aşırı ekspresyonu, p53'e bağlı apoptozisi doza bağlı bir şekilde bloke ettiği görülmüştür (170,172). Çeşitli çalışmalar, survivinin aracılık ettiği p53 fonksiyonlarını etkileyen protein olan Murine Double Minutes MDM2 inhibisyonunun p53'ün disfonksiyonuna neden olduğu bunun sonucunda survivini aşırı eksprese eden hücrelerde p53 protein seviyesinin azalmasına yol açtığını göstermiştir (142).

### 2.3.6.2. Survivin ve Wnt/ $\beta$ -Katenin

Wnt /  $\beta$ -katenin sinyal yolağı meme, kolorektal, akciğer, prostat kanserleri ve melanom gibi birçok kanserin gelişiminde rol oynar (173). Tümörögenез sırasında sitoplazmada  $\beta$ -katenin birikimi, Wnt sinyal yolağının ayırt edici özelliği olarak kabul edilir (174). Daha sonra, Wnt sinyalleri, survivin, c-Myc ve VEGF gibi bir takım hedef genleri düzenleyen  $\beta$ -katenin / T-hücre faktörü (TCF) transkripsiyonel aktivatörünü oluşturmak için nükleusa  $\beta$ -katenin translokasyonunu uyarır (175). Survivin'in yüksek ekspresyonu hücreleri apoptozdan korur ve hücre proliferasyonunu arttırır (125). Meme kanseri hücrelerinde erbB2 hedefleme tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir ajan olan herceptinin,  $\beta$ -kateninin bozulmasına neden olduğu,  $\beta$ -katenin / TCF kompleksini bozduğu ve böylece hayatta kalma ifadesinin baskılanmasına yol açtığı bulunmuştur (151).

### 2.3.6.3. Survivin ve hipoksi

Hipoksi çoğu tümörde yaygın görülen bir durumdur (176). Deneysel çalışmalar ve klinik araştırmalar hipoksinin tümör anjiyojenezi, invazyon, metastaz ve terapötik direnç gibi birçok biyolojik işleme katkıda bulunabileceğini göstermiştir (176). Hipoksiye cevap olarak, hücreler HIF-1 a ve HIF-1 'den oluşan bir dimerik protein kompleksi olan HIF-1 transkripsiyon faktörü tarafından başlatılan gen ekspresyonu değişikliklerine uğrarlar (177). Genel olarak, HIF-1'in ifadesi, hücre fonksiyon için kritik sayısız genin transkripsiyonunu aktive edebilen hipoksik koşullar altında artar (178). HIF-1 $\alpha$ , meme, akciğer ve pankreas kanseri hücreleri gibi çeşitli kanser türlerinde survivin ekspresyonunu düzenlediği görülmüştür (153,179). Örneğin, HIF-1 $\alpha$ 'nın RNA etkileşimi ile ekspresyonunun bozulması, pankreas ve meme kanseri hücrelerinde survivin seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır (180). Diğer çalışmalar, HIF-1 $\alpha$ 'nın ekspresyonu etkinleştirmek için survivin promotörüne doğrudan bağlandığını göstermektedir (180).

### 2.3.6.4. Survivin ve STAT3

Bir onkogen olan STAT3, çoklu kanser tiplerinde sitokinler veya büyüme faktörleri tarafından sürekli aktive olur ve tümör hücresi çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli roller oynar (181). STAT3 çekirdeğe yerleşebilir ve survivin gibi spesifik hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyebilir (182). Primer lenfoma hücrelerinde, STAT3 sinyalinin inhibisyonunun, survivin transkripsiyonel baskısını içeren bir mekanizma yoluyla apoptozu tetiklediği bulunmuştur (163). Bazı araştırmalarda, STAT3'ün doğrudan survivin promotere bağlandığı ve ekspresyonunu

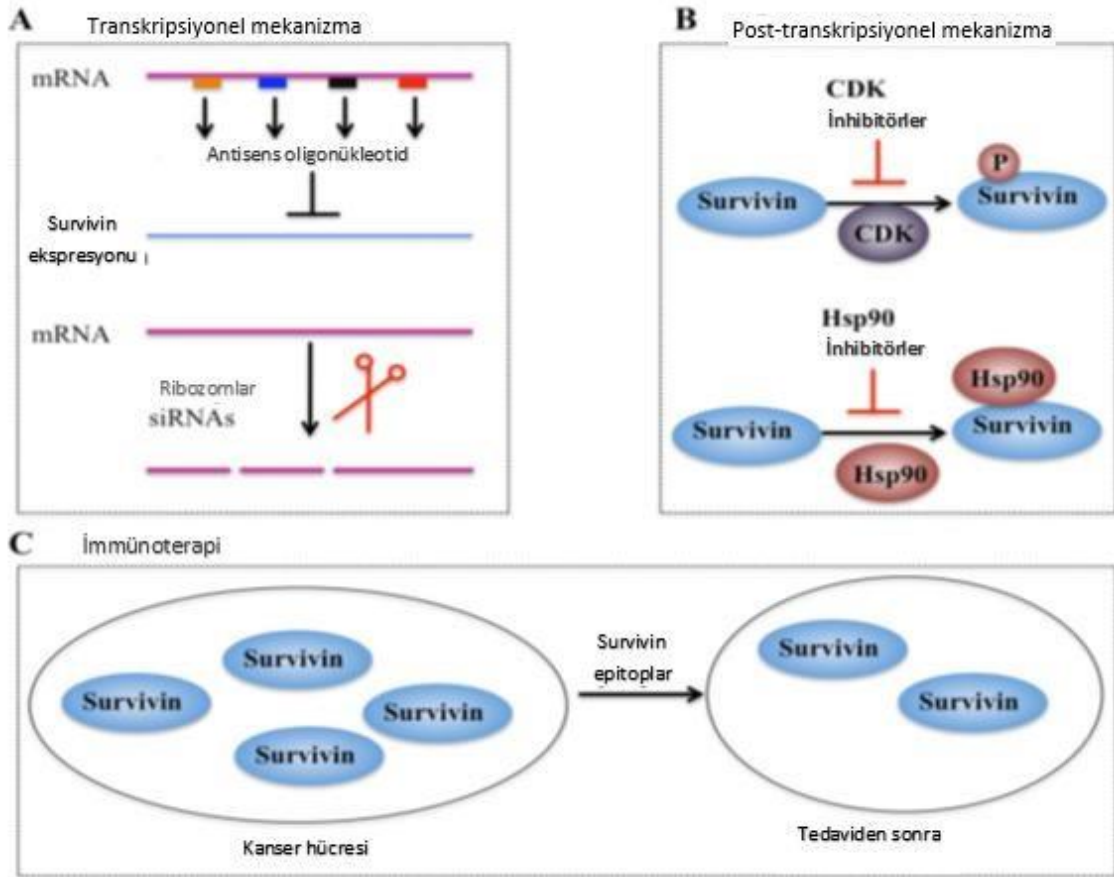
düzenlediği saptanmıştır (163). Survivin protein sekansı, C terminalinde lizin bakımından zengin bir bölgeye sahiptir, bu da translasyon sonrası protein-protein etkileşimleri ve modifikasyonları için temel bir basamak oluşturur (183). İlginçtir ki, survivin, STAT3 ile yapısal benzerlikleri paylaşır ve survivinin lizin asetilasyonunu takiben, STAT3'ün N-terminal alanına bağlanır (183), böylece STAT3 transaktivasyonunu inhibe eder (183).

### **2.3.6.5. Survivin ve TGF- $\beta$ sinyalleri**

TGF- $\beta$  ve Smad2 ve Smad3 gibi sinyal efektörleri, tümör hücresi proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol etmede anahtar faktörler olarak kabul edilir (184). TGF- $\beta$ , hücre apoptozunu indükleyerek hücre büyümesini inhibe etme kabiliyetinden dolayı bir tümör baskılayıcıdır (185). Son yıllarda, TGF- $\beta$ 'nın survivinin önemli bir negatif regülatörü olduğu saptanmıştır (186). Genel olarak, TGF- $\beta$  sinyal yolu, Smad2 ve 3'e bağlı bir mekanizma yoluyla transkripsiyonel seviyedeki survivin CDE / CHR bölgeleriyle etkileşime girerek survivin ekspresyonunu baskılar (186).

### **2.3.7. Terapötik stratejiler**

Son yıllarda, survivinin kanser tedavisinde önemli bir hedef prognostik belirteç olduğu düşünülmekte ve tedaviye yansımaktadır. Çeşitli survivin antisens oligonükleotitleri (AOs), kimyasal olarak sentezlenmiş moleküller veya vektörler yoluyla hücrelere aktarılmakta ve survivin ekspresyonunu önemli ölçüde engellenmekte ve sonuç olarak farklı kanser tiplerinde apoptozu tetiklenip ve hücre çoğalmasını azaldığı görülmektedir (126). Ribozimler, endonükleolitik aktivite ile hedef RNA'yı parçalayabilen küçük bir RNA molekülleri sınıfıdır (126,188). Çeşitli ribozimler, insan melanom hücre hatlarına başarıyla transfekte edilmiş olumlu sonuçlar alınmıştır(188).



**Şekil 7 Kanser tedavisinde survivini hedef alan farklı stratejiler.**

(A) Antisens oligonükleotitler, ribozimler ve siRNA'lar, survivin mRNA'yı hedefleyebilir ve ekspresyonunu baskılayabilir (126,154). (B) Küçük molekül antagonistleri, Thr34 tortusunda (CDK inhibitörleri) survivin fosforilasyonunu inhibe edebilir veya survivin-Hsp90 etkileşimi (Hsp90 inhibitörleri) ile önleyebilir, böylece hayatta kalma fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (187). (C) Survivin bazlı aşılardan sonra Survivin epitopları ile T-hücre reaksiyonları, Survivin bazlı kanser hücrelerinde Survivin miktarını azaltır, böylece tedaviden sonra survivin azalması ile sonuçlanır.

Bununla birlikte, ribozimlerin hiçbiri sınırlamaları nedeniyle (örneğin kolay bozunma ve anormal hücre ticareti) klinik denemelere girmemiştir. Ek olarak, bazı gen ekspresyonunu inhibe eden çift iplikli RNA'lar olan siRNA'lar da prelinik çalışmalarda kullanılmaktadır. siRNA'ların diğer antisens stratejilerinden daha etkili olduğu düşünülmekte ve prelinik çalışmalar, survivine özgü siRNA'larla transfekte edilmiş kanser hücrelerinde azalmış hücre proliferasyonu ve büyümesi olduğunu göstermektedir (126,188).

### 2.3.7.1. Post-tranlasyonel seviyede Survivin inhibitörleri transkripsiyonu

Post-tranlasyon sonrası survivin inhibisyonuna dahil olan ajanlar, siklin bağımlı kinaz CDK inhibitörlerini ve Hsp90 inhibitörlerini içerir (126,188). Flavopiridol ve



purvalanol A gibi bir dizi CDK inhibitörü, Thr34'te survivinin mitotik fosforilasyonunu önleme yeteneğine sahiptir, böylece survivin ifadesini engeller (126,188).

### 2.3.8. Sonuç

Survivin, karmaşık mekanizmalar yoluyla tümörigenezde rol oynar. Survivin, tümör dokularında anormal survivin ekspresyon ve kanserin ilerlemesindeki rolü nedeniyle bir tümör markeri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, survivinin, birçok sinyal yolağında yer aldığını ve survivin ekspresyonunun, tümör ilerlemesi, terapötik direnç ve zayıf prognoz ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, survivinin bir enzim veya hücre yüzeyi molekülü olmaması, terapötik faydaların sınırlı olmasına yol açmıştır. Bu nedenle, bu limitlerin üstesinden gelmek için uygun survivin taşıyıcı moleküllerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, immünoterapi ve gen terapisine dayanan stratejiler, tümör hücrelerine yönelik daha etkin ve spesifik, ancak sağlıklı dokulara ve hücrelere karşı daha az sitotoksikite ile survivinin hedeflenmesinde önemli avantajlar göstermiştir. Çalışmamızda survivin -31 G/C ve -625 C/G polimorfizmlerinin meme kanseri riski ve prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmada herhangi bir patolojik bulgusu, kendisinde ve 1. derece akrabalarında kanser görülmeyen **153** sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hasta grubu olarak da İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nden ve İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan radyolojik ve histopatolojik tanı ile meme kanseri tanısı konmuş **160** hasta bireyden alınan örnekler kullanılmıştır. Genel Cerrahi bölümü tarafından diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yapılmış olup kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim dalımıza gönderilmiştir. Çalışma kapsamında sağlıklı ve hasta bireylere ait EDTA'lı kanlardan elde edilen DNA'ların

saflik tayinleri yapilip ardından DNA konsantrasyonlari hesaplandi. Daha sonra tayin edilen DNA örneklerinde Survivin Gen polimorfizmleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi ve agaroz jel elektroforezi yöntemleriyle analiz edildi.

### 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Ultra Pure), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Amonyum sülfat, Asetik asit (MECK K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), DNA marker (INTRONBIO), EDTA (Merck K-90602121), Etanol (%99 Tekel), Etidyum Bromid (Sigma E-8751), Hidroklorik asit (% 37 Merck K-13190114), İzopropanol, Potasyum hidroksit (Sigma P 1767) Primerler (Life Tech), Proteinaz K (Invitrogen) Sodyum dodesil (lauryl) sülfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Trizma baz (Sigma T-1503), Taqpolimeraz (Gene-Direx), 6X Loading Dye Solution (INTRONBIO) EcoO109I (Thermo), BSTUI (Thermo).

### 3.3. Çözeltiler

#### DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler : Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer)

8.74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat, 200 µl 0.5 M Etilen diaminetetraasetat (EDTA)'ın tartımları yapılarak erlen içinde 900 mililitre distile su eklendi ve çözeltinin pH'sı 1N NaOH ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra 1 litreye tamamlanan çözelti cam şişelere aktarılarak 120°C'de 15 dakika otoklavlandı ve +4°C'de saklandı.

#### 0.5 M Disodyumetilendiaminteraasetat ( EDTA) (pH 8.0)

Beher içine 186.1 gram Etilendiamintetraasetat (EDTA) ve 800 ml distile su eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımıyla pH'sı NaOH çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak çözüldü. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

#### Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL)

Eklenen 25 mililitre 4 M NaCl ve 50 mililitre 0.5 M Etilendiaminasetat (EDTA) 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Oda ısısında saklandı.

### **1 M Tris Tamponu ( Stok)**

Behere alınan 121.1 gram Tris baz üzerine 42 µl hidroklorik asit (HCl) ile 1 litre distile su eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

### **9.5 M Amonyum Asetat**

73.22 gram amonyum asetat ve 100 mililitre distile su beher içine alınarak manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4°C'de saklandı.

### **%10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)**

Tartılan 10 gram Sodyum dodesil sülfat üzerine 80 mililitre distile su eklenerek beherde manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7.2'ye getirildi. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

### **Proteinaz K (20 mg/ml)**

20 miligram Proteinaz K tartılarak steril bir tüp içinde steril distile su ile 1 mililitreye tamamlandı. -20 °C'de saklandı.

## **3.4. Kullanılan Yöntemler**

### **Periferik kandan DNA İzolasyonu**

Kanser tanısı konmuş hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan EDTA'lı tüplerdeki 5-10 ml'lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarıldı. Üzerilerine 1:3 oranında eritrositleri patlatmak için hazırlanan, eritrosit parçalama tamponu (Lysis Buffer) eklenerek +4°C'de 15 dakika bekletildi. Daha sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirildi ve üzerlerine tekrar 15-20ml Lysis Buffer eklendi. Örnekler +4°C'de 15 dakika bekledikten sonra 10 dakika 1500 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldı ve süspansiyon olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS, 75µl proteinaz K ve Lökosit parçalama tamponu (WBL) eklenerek 65°C'deki su banyosunda bir saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 1ml örnek başına 0.37ml 9.5M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler

çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarıldı ve üzerine 1:2 oranında %99'luk etanol eklendi ve böylece DNA'nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklenildi ve DNA mikropipet ucuyla alındı. DNA %70'lik alkolde yıkandı ardından Tris-EDTA (TE) çözeltisinde çözündürüldü. Elde edilen DNA'nın miktarının ve saflığının belirlenmesi için spektrofotometrede OD ölçümü yapıldı ve DNA daha sonra +4°C'de saklandı.

DNA örnekleri Tris-EDTA içerisinde 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris-EDTA ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü. 260 nm'de okunan absorbans/280nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.260/ O.D.280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan DNA'lar saf olarak kabul edildi.

### 3.5. PCR Analizi

Uygulanan PCR yöntemi dizi analizi yapılacak gen bölgesine uygun primerlerin, uygun erime sıcaklık derecelerine göre yapıldı. Survivin ile ilgili gen bölgelerinin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizileri Tablo5'te gösterilmiştir. Bu primerler uluslar arası yayınlarda doğrulanmış primer dizileridir (189).

#### 3.5.1. Survivin Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri

Survivin ile ilgili gen bölgelerinin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizileri Tablo5'te gösterilmiştir. Bu primerler uluslar arası yayınlarda doğrulanmış primer dizileridir (189).

**Tablo 5 : Survivin gen polimorfizmlerinin tespiti için kullanılan primerler**

Genler	Pozisyon ve baz değişimi	Primerler
Survivin	-31 G/C (rs9904341)	İleri primer: 5'-CGTTCTTTGAAAGCAGTCGAG-3' Geri primer: 5'-TGTAGAGATGCGGTGGTCCT-3'
	625C/G (rs8073069)	İleri primer: 5'-TGTTCAATTTGTCCTTCATGCGC-3' Geri primer: 5'-CCAGCCTAGGCAACAAGAGCAA-3'

#### 3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR)'da

### Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PCR'in Hazırlanışı

Survivin gen polimorfizmlerinin saptanması için Tablo6'ya göre sırasıyla spesifik 10 pmol'lük primer çiftleri; dNTP karışımı; 10 x Reaksiyon çözeltisi- MgCl<sub>2</sub> içeren; ve en son Taq polimeraz enzimi eklendi. 24 µl PCR karışımı iyice pipetlendikten sonra 0.2 ml'lik tüplere dağıtıldı. Karışıma en son 1'er µl DNA örnekleri uygun ortamda hazırlanan PCR karışımına eklenerek optimum koşullarda PCR reaksiyonu gerçekleştirildi. PCR karışımının hazırlanma işlemlerinin hepsi buz üzerinde soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

**Tablo 6: PCR karışımının hazırlanması**

PCR Karışımı için Kullanılan Malzemeler	Hacimleri (µl)
Su	19,3
dNTP	1
Gene Direx Buffer	2,5
Primer	1
Taq Polimeraz (Gene Direx)	0,2
Toplam Reaksiyon Hacmi	24

### 3.5.3. PZR Koşulları

1'er µl DNA örnekleri uygun derişimde hazırlanan PCR karışımına eklenerek optimum koşullarda Survivin -31 G/C (Tablo 7 ) ve Survivin 625C/G (Tablo 8) PCR reaksiyonu gerçekleştirildi.

**Tablo 7 :Survivin -31 G/C gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon sıcaklıkları**

	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
<b>İlk Denatürasyon</b>	95°C	5 dakika	1 döngü
<b>Denatürasyon</b>	95°C	30 saniye	
<b>Primerlerin Bağlanması</b>	61°C	45 saniye	30 döngü

<b>Uzama</b>	<b>72°C</b>	<b>60 saniye</b>	
<b>Son Uzama</b>	<b>72°C</b>	<b>10 dakika</b>	<b>1 döngü</b>

**Tablo 8: Survivin 625C/G gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon sıcaklıkları**

	<b>Sıcaklık</b>	<b>Süre</b>	<b>Döngü sayısı</b>
<b>İlk Denatürasyon</b>	<b>95°C</b>	<b>5 dakika</b>	<b>1 döngü</b>
	<b>95°C</b>	<b>45 saniye</b>	<b>5 döngü</b>
	<b>72°C</b>	<b>60 saniye</b>	
<b>Denatürasyon</b>	<b>94°C</b>	<b>45 saniye</b>	
<b>Primerlerin Bağlanması</b>	<b>60°C</b>	<b>45 saniye</b>	<b>30 döngü</b>
<b>Uzama</b>	<b>72°C</b>	<b>60 saniye</b>	
<b>Son Uzama</b>	<b>72°C</b>	<b>10 dakika</b>	<b>1 döngü</b>

#### **3.5.4. Agaroz Jel Elektroforezi**

54 gram Tris base (Sigma, T-8524) ve 27.5 gr Borik asit (Sigma, B-6768) tartılarak 800 mililitre distile suda çözüldü. Üzerine 20 ml 0,5 M EDTA (pH :8.0) ilave edildikten sonra 1000 ml'ye tamamlandı. Elektroforezde stok 5X TBE tamponundan hazırlanan 1 X TBE kullanıldı.

#### **%2'lik Agaroz Jel Hazırlanması:**

Behere 4 gram agaroz (Sigma) üzerine son hacim 200 ml olacak şekilde 1X TBE tamponu eklenerek, mikrodalga fırında kaynatma yolu ile çözdürüldü. Beherin sıcaklığı düştüğünde (50-55°C) çözülmüş agaroz jel içine 3.5 µl etidyum bromür (10mg/ml) ilave edildi. Hazırlanan jel yatay jel yatağı içine dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için tarak yerleştirilerek donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi. PCR ürünleri % 2'lik agaroz jelde 100 volt, 30 dakika yürütüldükten sonra UV altında incelendi ve bantlar tespit edildi.

### 3.6. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

#### Survivin -31 G/C ve Survivin 625C/G Gen Polimorfizminin Belirlenmesi için PZR Ürünlerinde Restriksiyon Enzim Analizi

**EC0109I Kesim enzimi (10U/µl):** EC0109I enzimi 10X Buffer ile birlikte Survivin -31 G/C gen polimorfizminin belirlenmesi için kullanıldı.

EC0109I enziminin tanıdığı dizi ve kesim yeri:

5'... RG<sup>v</sup>NCCY ...3' 3'...  
YCCNG<sub>^</sub>GR ...5'

**BSTUI Kesim enzimi (10U/µl):** BSTUI enzimi 10X Buffer Tango ile birlikte Survivin 625C/G gen polimorfizminin belirlenmesi için kullanıldı.

BSTUI enziminin tanıdığı dizi ve kesim yeri:

5'...CG<sup>v</sup>CG...3'  
3'...GC<sub>^</sub>GC...5'

#### 3.6.1. Restriksiyon Enzim Kesimleri

PZR ürünleri toplam hacimleri 8 µl olacak şekilde BSTUI ve EC0109I restriksiyon enzimlerinin eklenmesi ile gerçekleştirildi. Bu kesim işlemlerinde kullanılan BSTUI ve EC0109I enzimleri için optimum sıcaklık 37 °C'de 16 saat olmuştur. Kesim protokolleri Tablo 7'de verildiği gibidir.

### 3.7. Agaroz Jel Elektroforezi

54 gram Tris base (Sigma, T-8524) ve 27.5 gr Borik asit (Sigma, B-6768) tartılarak 800 mililitre distile suda çözüldü. Üzerine 20 ml 0,5 M EDTA (pH :8.0) ilave edildikten sonra 1000 ml'ye tamamlandı. Elektroforezde stok 5X TBE tamponundan hazırlanan 1 X TBE kullanıldı.

#### %3'lük Agaroz Jel Hazırlanması:

6 gram agaroz (Sigma) tartılarak erlen içine konuldu. Üzerine son hacim 200 ml olacak şekilde 1X TBE tamponu eklenerek, mikrodalga fırında kaynatma yolu ile çözdürüldü. Erlenin sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde (50-55°C) çözülmüş agaroz jel içine 4.5 µl etidyum bromür (10mg/ml) ilave edildi. Hazırlanan jel yatay jel yatağı içine dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için tarak yerleştirilerek donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi. Kesim ürünleri % 3'lük agaroz jelde 100 volt, 30 dakika yürütüldükten sonra UV altında incelendi ve genotipler tespit edildi.

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri için SSPS paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınır  $p < 0.05$  olarak alındı. Genotip ve allelerin görülme sıklığının, gruplar arası farklılıkların, genotipler ile klinik parametreler arasındaki olası ilişkinin belirlenmesinde Ki kare testi kullanıldı.

### 3.9. Haploview Analizi

Varyasyonlar arası haplotip ve bağlantı dengesizliği (LOD) analizi yapmak üzere Haploview program (version 4.2) kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ SONRASINDA ELDE EDİLEN BULGULAR

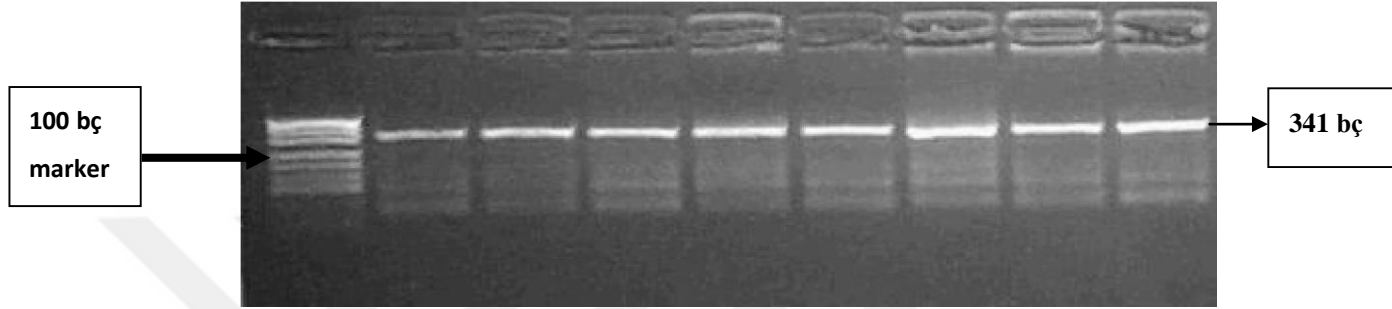
Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nden ve İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından meme tümörü tanısı konulan hastalar ile tercihen yaş ortalaması 50'nin üzerinde olan, ailede kanser hikayesi bulunmayan, sigara ve alkol kullanmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Gönüllüler önce yapılacak araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formu okutularak imzalatılmıştır.



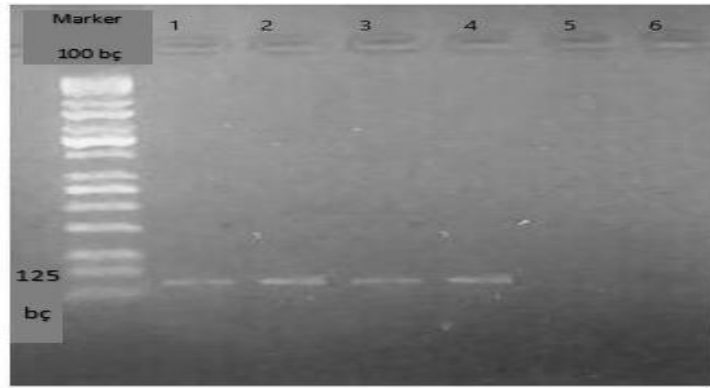
## 4.1. PCR ÜRÜNLERİNİN KONTROLÜNE AİT BULGULAR

### 4.1.1. Survivin Geni Promotor Bölge PCR Ürünlerine Ait Bulgular

Survivin gen polimorfizmlerine ait PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Agaroz jelde promotor polimorfizminin tespiti için 341 bç'lik ve 125 bç'lik özgül PZR ürününe ait bantlar elde edildiği gözlemlendi (Şekil 8 ve 9).



Şekil 8 Survivin -31 G/C PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.



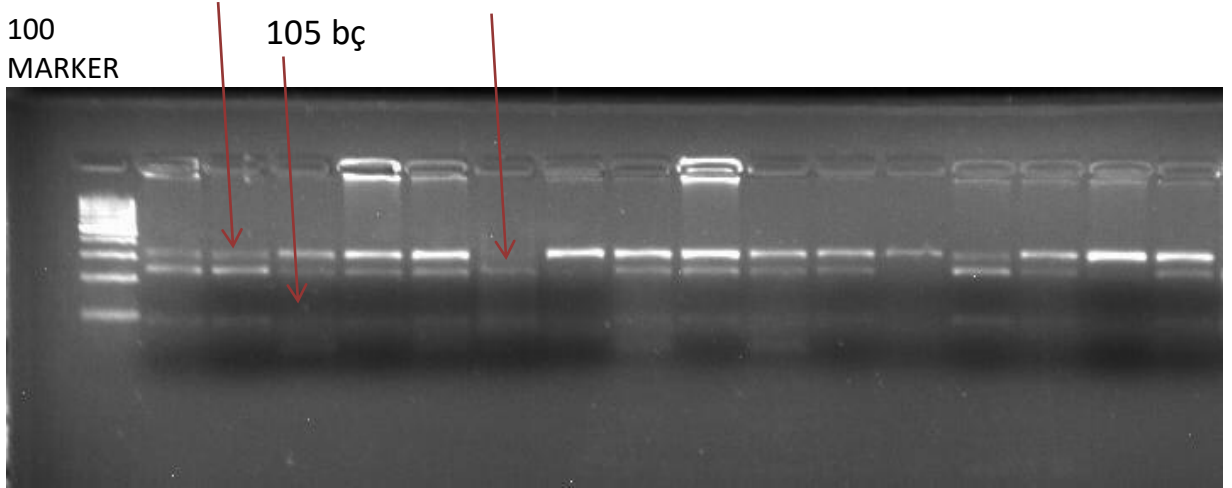
Şekil 9 Survivin -625 C/G PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.

### 4.2. -31 G/C Kesim Ürünlerine Ait Bulgular

-31 G/C PZR ürünleri %2'lik agaroz jele yüklenip kontrol edilen pcr ürünlerine EcoO109I enzimiyle kesim uygulandıktan sonra %2'lik agaroz jel elektroforez yöntemiyle yürütüldü. -31 G/C polimorfizminde EcoO109I enzim kesimi uygulandıktan sonra gözlenen 341 bç, 236 bç ve 105 bç'lik bantlar heterozigot GC genotip olarak ve 341 bç tek bant veren örnekler homozigot CC genotipi olarak saptanmıştır. Homozigot GG genotipinde ise 236 bç ve 105 bç büyüklüğündeki bantlar izlenmiştir. (Şekil 10).

341 bç

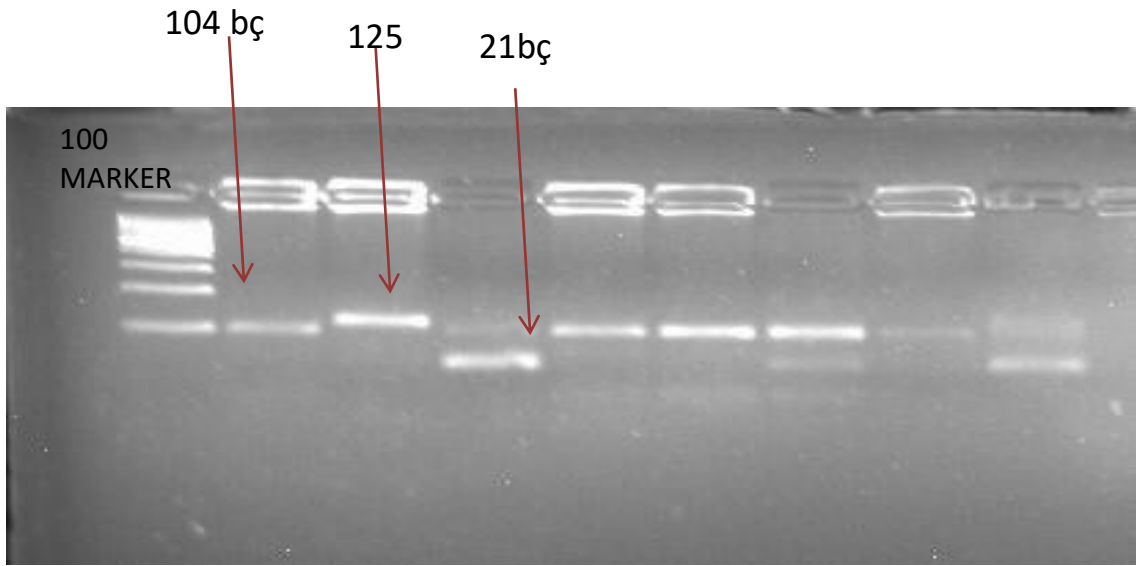
236 bç



**Şekil 10 EcoO109I enzim kesimi sonucunda ürünlerin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.**

#### **4.3. -625 C/G Kesim Ürünlerine Ait Bulgular**

Uygun koşullar altında BstUI enzimi ile kesilen PZR ürünlerinden C alleli örnekleri 125 bç büyüklüğünde tek bant verirken, homozigot G alleleline sahip PZR ürünleri 104 bç ve 21 bç olmak üzere iki bant vermektedir. Heterozigot yani CG genotipine sahip mutasyonlu PZR ürünleri ise 125, 104 ve 21 bç olmak üzere her üç bandı da içermektedir. (Şekil 11)



**Şekil 11 Survivin -625 C/G gen polimorfizminin jel görüntüsü**

Çalışmamıza dahil edilen meme kanserli hasta ve kontrol grubuna ait yaş parametresine göre yapılan değerlendirme sonucunda kontrol grubunun yaş ortalaması  $50,53 \pm 13,9$  hasta grubunun yaş ortalaması  $54,4 \pm 12,2$  şeklinde bulunmuştur. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p=0.057$ ).

**Tablo 9: Meme Kanseri hastalarının karakteristik dağılımı**

Karakteristik	%
<b>Tümör Tipi</b>	
İnvaziv Duktal Karsinoma	82,2
İnvaziv Lobiler	6,3
Kombine Tip	7,3

<b>Ailede Kanser Hikayesi</b>	
Var	30,4
Yok	69,6
<b>Ailede Birinci Derece Meme CA olgusu varlığı</b>	
Var	20,2
Yok	79,8
<b>Menapoz Durumu</b>	
Premenapoz	36,4
Post Menapoz	62,6
<b>Farklılaşma</b>	
İyi	11,8
Orta	44,1
Kötü	44,1
<b>Komedo</b>	
Var	15,9
Yok	84,1
<b>Tümör Evresi</b>	
T1	37,3
T2	45,2
T3	12,7
T4	4,8
<b>Lenf nod metastazı</b>	
N0	40,5
N1	35,7

N2	18,3
N3	5,6
<b>Uzak Metastaz</b>	
Var	11,1
Yok	88,9
<b>Prinödal İnvazyon</b>	
Var	33,6
Yok	66,4
<b>Östrojen Reseptörü</b>	
Var	78,8
Yok	21,2
<b>Progesteron Reseptörü</b>	
Var	78,3
Yok	21,7
<b>Kapsüler invazyon</b>	
Var	32,1
Yok	67,9
<b>Perigangliyal invazyon</b>	
Var	29,2
Yok	70,8
<b>Anjiyolenfatik invazyon</b>	
Var	36,8
Yok	63,2
<b>Perinöral invazyon</b>	

Var	39,1
Yok	60,9
<b>Multi Sentrisite</b>	
Var	7,9
Yok	92,1
<b>Multi Fokalite</b>	
Var	14,8
Yok	85,2
<b>Tümör Nekrozu</b>	
Var	29
Yok	71
<b>Fibrokistik</b>	
Var	27,6
Yok	72,4

Hastaların % 36,4 menapoz öncesi, % 62,6 ise menapoz sonrası dönemdedi. Hasta grubumuzda, ailede birinci derece ya da ikinci derecede kanser hikayesi olma durumu göz önüne alındığında % 30,4 kanser hikayesi varlığı söz konusuydu. Ailelerinde meme kanseri hikayesi olan bireyler ise hasta grubunun % 20,2 sini oluşturmaktaydı (Tablo10).

Çalışma grubumuza dahil edilmiş olan meme kanserli hastalarımızın %82,2'si invazif duktal, %6,3'ü invazif lobuler, %7,3'i kombine tip tümörlerdi. Meme kanserli hastalar histolojik farklılaşmaya göre değerlendirildiğinde %11,8'i iyi, %44,1'i orta, %44,1'i ise kötü tümörlerdi (Tablo10).

Meme kanserli hastalar TNM evrelendirme parametrelerinden T evresine göre değerlendirildiklerinde, hastaların %37,3'ü T1, %45,2'si T2, %12,7'si T3, %4,8'inin T4 evresinde olduğu saptanmıştır. Bölgesel lenf nodu pozitifliği verisi ele alındığında, hastalarımızın %40,5'i N0, %35,7'si N1, %18,3'ü N2, %5,6'sı N3 evresinde bulunmaktaydı (Tablo10).

**Tablo 10: Meme kanserli hastalar ve kontrollere ait Survivin 625 C/G polimorfizm sonuçlarının genotip ve allellere göre dağılımı**

Genotipler And Alleller Survivin 625 C/G	Hasta	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	
CC	19 (15,1)	25 (18,7)	0,140
GC	42 (33,3)	30 (22,4)	
GG	65 (51,6)	79 (59)	
C Allel	80 (31,75)	80 (29,85)	0,640
G Allel	172 (68,25)	188 (70,15)	

n: birey sayısı; gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

Survivin 625 C/G gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından çalışma grubumuz incelendiğinde Survivin 625 C/G gen polimorfizmi GC genotipi taşıma durumu hastalarda daha yüksek olup (%33,3), kontrollerde (%22,4) daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ve meme kanserli hastalar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. ( $p= 0,140$ ). Survivin 625 C/G gen polimorfizmine ait allel frekansları değerlendirildiğinde C allel frekansının meme kanserli hastalarda (%31,75) kontrol grubuna göre (%29,85) yüksek olduğu, G allel

frekansının ise hasta grubunda (%68,25) kontrol grubuna (%70,15) göre düşük olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. ( $p= 0.640$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11 : Meme kanserli hastalar ve kontrollere ait Survivin Promotor -31C>G polimorfizm sonuçlarının genotip ve allellere göre dağılımı**

Genotipler And Alleller	Hasta	Kontrol	P
Survivin Promotor -31C>G	n (%)	n (%)	
GG	37 (29,4)	54 (40,3)	<b>0,179</b>
GC	68 (54)	62 (46,3)	
CC	21 (16,7)	18 (13,4)	
G Allel	142 (56,35)	170 (63,43)	<b>0,099</b>
C Allel	110 (43,65)	98 (36,57)	

n: birey sayısı; gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir

Survivin promotor -31C>G gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde GG, GC, CC genotip frekansları hasta grubunda sırasıyla %29,4 %54, %16,7 ve kontrol grubunda %40,3, %46,3, %13,4 olarak gözlenmiş olup genotip dağılımı açısından GC genotipi taşıma durumunun hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (Tablo3,  $p=0,179$ ). Survivin promotor -31C>G gen polimorfizmine ait allel frekansları değerlendirildiğinde C allel frekansının meme kanserli hastalarda (%43,65) kontrol grubuna göre (% 36,57) yüksek olduğu, G allel frekansının ise hasta grubunda (%56,35) kontrol grubuna (%63,43) göre düşük olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. ( $p= 0.099$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12: Meme Kanseri hastalarında Survivin Promotor -31C>G genotiplerinin hastaların histopatolojik verilerine göre dağılımı**

Histopatolojik Parametreler	Survivin Promotor -31C>G			P Değeri
	GG N (%)	GC N (%)	CC N (%)	



<b>Tümör Evresi</b>				
T1 + T2	30 (28,3)	60 (56,6)	16 (15,1)	0,349
T3+ T4	7 (35)	8 (40)	5 (25)	
<b>Lenf nod metastazı</b>				
N0	15 (29,4)	28 (54,9)	8 (15,7)	0,969
N1+N2 + N3	22 (29,3)	40 (53,3)	13 (17,3)	
<b>Uzak Metastaz</b>				

Var	5 (35,7)	7 (50)	19 (17)	0,854
Yok	32 (28,6)	61 (54,5)	19 (17)	
<b>Farklılaşma</b>				
Kötü	2 (13,3)	9 (60)	4 (26,7)	0,678
İyi Orta	4 (21,1)	12 (63,2)	3 (15,8)	
<b>Östrojen Reseptörü</b>				
Var	30 (33,7)	45 (50,6)	14 (15,7)	0,372
Yok	5 (20,8)	13 (54,2)	6 (25)	
<b>Progesteron Reseptörü</b>				
Var	32 (35,6)	43 (47,8)	15 (16,7)	0,170
Yok	4 (16)	15 (60)	6 (24)	
<b>Kapsül invazyon</b>				
Var	9 (26,5)	18 (52,9)	7 (20,6)	0,668
Yok	22 (30,6)	40 (55,6)	10 (13,9)	
<b>Periganglionar invazyon</b>				
Var	9 (29)	16 (51,6)	6 (19,4)	0,828
Yok	22 (29,3)	42 (56)	11 (14,7)	
<b>Anjiyolenfatik İnvazyon</b>				
Var	19(25,6)	25 (58,1)	7 (16,3)	0,719
Yok	24 (32,4)	38 (51,4)	12 (16,2)	
<b>Komodo</b>				
Var	4 (40)	6 (60)	0 (0)	0,370
Yok	17 (32,1)	27 (50,9)	9 (17)	
<b>Multisentrisite</b>				
Var	2 (40)	2 (40)	1 (20)	0,837

Yok	19 (32,8)	31 (53,4)	8 (13,8)	
<b>Multilokalite</b>				
Var	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)	0,718
Yok	16 (30,8)	28 (53,8)	8 (15,4)	
<b>Tümör Nekroz</b>				
Var	5 (27,8)	8 (44,4)	5 (27,8)	0,161
Yok	17 (38,6)	23 (52,3)	4 (9,1)	
<b>Fibrokistik</b>				
Var	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)	0,329
Yok	8 (38,1)	10 (47,6)	3 (11,3)	
<b>Perinöral İnvazyon</b>				
Var	12 (27,3)	24 (55,8)	7 (16,3)	0,973
Yok	20 (29,8)	36 (53,7)	11 (16,4)	
<b>Perinödal İnvazyon</b>				
Var	10 (27)	20 (54,1)	7 (18,9)	0,858

n: birey sayısı; gruplararası farklılık Kikare ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. \* :  $p < 0,05$

Survivin Promotor -31C>G genotipleri meme kanserli hastaların histopatolojik bulgularına göre değerlendirildiğinde, tümör evresi, nod metastaz varlığı, uzak metastaz, farklılaşma, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, kapsül invazyon, perinöral invazyon, anjiyolenfatik invazyon ve perinödal invazyon durumunda genotip ve allel dağılımları bakımından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: Meme Kanseri hastalarında Survivin 625 C/G genotiplerinin hastaların histopatolojik verilerine göre dağılımı**

	Survivin 625 C/G			
Histopatolojik Parametreler	CC N (%)	GC N (%)	GG N (%)	P Değeri
<b>Tümör Evresi</b>				
T1 + T2	14 (13,2)	38 (35,8)	54 (50,9)	0,238
T3+ T4	5 (25)	4 (20)	11 (55)	
<b>Lenf nod metastazı</b>				
N0	9 (17,6)	18 (35,3)	24 (47,1)	0,666
N1+N2 + N3	10 (13,3)	24 (32)	41 (54,7)	
<b>Uzak Metastas</b>				
Var	2 (14,3)	5 (35,7)	7 (50)	0,980
Yok	17 (15,2)	37 (33)	58 (51,8)	
<b>Farklılaşma</b>				
Kötü	2 (13,3)	2 (13,3)	11 (73,3)	0,185
İyi Orta	2 (10,5)	8 (42,1)	9 (47,4)	
<b>Östrojen Reseptörü</b>				
Var	12 (13,5)	32 (36)	45 (50,6)	0,804
Yok	4 (16,7)	7 (29,2)	13 (54,2)	
<b>Progesteron Reseptörü</b>				
Var	14 (15,6)	26 (28,9)	50 (55,6)	0,198
Yok	3 (12)	12 (48)	10 (40)	
<b>Kapsül invazyon</b>				

Var	5 (14,7)	13 (38,2)	16 (47,1)	0,756
Yok	11 (15,5)	22 (31)	38 (53,5)	
<b>Periganglionar invazyon</b>				
Var	4 (12,9)	11 (35,5)	16 (51,6)	0,896
Yok	12 (16)	24 (32)	39 (52)	
<b>Anjiyolenfatik İnvazyon</b>				

Var	8 (18,6)	14 (32,6)	21 (48,8)	0,741
Yok	10 (13,5)	24 (32,4)	40 (51,1)	
<b>Komedo</b>				
Var	1 (10)	2 (20)	7 (70)	0,482
Yok	12 (22,6)	16 (30,2)	25 (47,2)	
<b>Multisentrisite</b>				
Var	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0,829
Yok	12 (20,7)	16 (27,6)	30 (51,7)	
<b>Multilokalite</b>				
Var	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)	0,918
Yok	10 (19,2)	15 (28,8)	27 (51,9)	
<b>Tümör Nekroz</b>				
Var	4 (22,2)	2 (11,1)	12 (66,7)	0,120
Yok	9 (20,5)	16 (36,4)	19 (43,2)	
<b>Fibrokistik</b>				
Var	4 (50)	1 (14,5)	3 (37,5)	0,110
Yok	3 (14,3)	8 (38,1)	10 (47,6)	
<b>Perinöral İnvazyon</b>				
Var	6 (14)	18 (41,9)	19 (44,2)	0,328
Yok	10 (14,9)	19 (28,4)	38 (56,7)	

Perinödal İnvazyon				
Var	5 (13,5)	14 (37,8)	18 (48,6)	0,802
Yok	11 (15,1)	23 (31,5)	39 (53,4)	

n: birey sayısı; gruplararası farklılık Kikare ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. \* :  $p < 0.05$

Meme kanserli hastaların Survivin 625 C/G polimorfizmine ait homozigot varyant taşıma durumu tümör nekroz varlığında %88,9 olarak daha yüksek frekansta belirlenmiş olup, tümör nekroz gözlemlenmeyen hastalarda homozigot varyant taşıma durumu %63,6 olarak saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulunmuştur ( $p=0,047$ , OR:1,397 %95CI:1,059-1,842) ( Tablo 14).

Fibrokistik yapı gözlenen meme kanserli hastalarda Survivin 625 C/G polimorfizmine ait homozigot CC genotipini taşıma durumu %50 olup, bu durum fibrokistik yapı gözlemlenmeyen hastalarda daha düşük oranda %14,3 olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bulunmuştur ( $p=0,068$ , OR:3,5 %95CI:0,997-12,291) ( Tablo 14).

### Haplotipleme Analizi

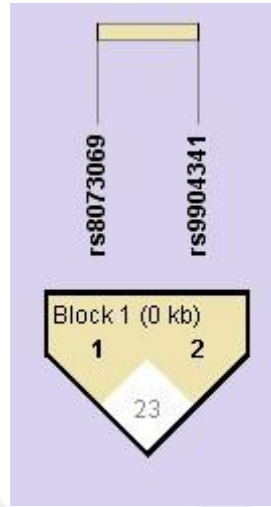
Tek nükleotid polimorfizmleri arasındaki bağlantı dengesizliğinin (LD) hesaplanması ve haplotip bloklarının belirlenmesi için Haploview 4.2 programı kullanılmıştır. Survivin rs8073069 & rs9904341 polimorfizmlerine ait GG, GC, CG ve CC haplotip frekansları Tablo-15’de gösterilmektedir. Haplotip analizi sonucunda meme kanseri vakaları ile Survivin haplotip frekansları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır D ’:

0.23, LOD = 1.09,  $r^2 = 0.016$ ,  $p > 0.05$ ).

**Tablo 14: rs9904341 & rs8073069 Polimorfizmlerine ait Haplotip Frekansları, Kikare ( $\chi^2$ ) ve p Değerleri**

Blok	Frekans	Hasta, Kontrol Oranı	$\chi^2$	p
<b>rs8073069/ rs9904341</b>				
<b>GG</b>	0.386 (%30.7)	0.350, 0.419	2.677	0.10
<b>GC</b>	0.307 (%38.6)	0.333, 0.282	1.584	0.20
<b>CG</b>	0.213 (%21.3)	0.214, 0.211	0.006	0.93
<b>CC</b>	0.095 (%9.5)	0.104, 0.087	0.395	0.52

**Şekil 12: Haplotiplendirme verileri**



## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. (190) Küresel olarak, en yaygın ikinci kanser olup, kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır. Çoklu ilaç direnci ve hücrelerde apoptoz kaybı, meme kanserinin kötü prognozu ile ilişkili olan önemli faktörler arasında sayılmaktadır (191).

Genetik yollarla düzenlenen apoptozis; hücrelerin çoğalması ve farklılaşması gibi fizyolojik süreçlerde yer alarak hücrel homeostazisin sağlanmasında merkezi rol oynamaktadır. Apoptoz inhibitör proteinleri olarak bilinen IAP'ler (Inhibitors of Apoptosis), transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu ve hücre siklusunun kontrolünde de yer alarak apoptozu inhibe ettiği bilinmektedir (193). Ayrıca bu proteinlerin, hücre sağkalımını artırarak, genetik değişiklikleri teşvik ettiği ve tedaviye direnci artırarak onkogeneze sürecinde kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir (194). IAP ailesinin inhibitör üyesi olarak tanımlanan survivin yeni bir antiapoptotik proteindir.

Survivin'in aşırı ekspresyonunun, insanlarda en fazla kanser türleri ile ilişkili olduğu ve ekspresyon seviyelerinin, tümör evresi veya tedaviye yanıt ile korele olduğu gösterildiğinden; survivin'in, kanser için etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir (195). Survivin ekspresyonu, hücre döngüsüne bağlı bir şekilde gerçekleşir ve survivin promotörü, hücre döngüsüne bağlı elemanlar / hücre döngüsü homoloji bölgesi (CDE / CHR) için bir bağlayıcı motif içerir. Promotör bölgede yer alan (-31G> C; rs9904341) konumundaki SNP (tek nükleotid polimorfizmi) survivine ait en geniş çaplı araştırılmış SNP olduğu belirtilmiştir (196).

Bu tek nükleotid polimorfizmi (SNP; -31 G/C), CDE / CHR için bağlanma bölgelerini değiştirir ve protein seviyelerinin yanı sıra mRNA'da survivin aşırı ekspresyonunu indüklemektedir. -31 G/C ve -625 C/G polimorfizminin bu ilişkisi, papiller tiroid karsinomu, prostat kanseri, özofagus kanseri ve kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli kanser vakalarında ve kontrollerinde incelenmiştir.

Chan H. Han ve arkadaşları survivini, apoptoz inhibitörü ve mitozun anahtar düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Survivin promotöründe yaygın bir polimorfizm (-31G> C), çeşitli kanserlerde yoğun şekilde çalışılmış ve survivin ekspresyonunu etkilediği bildirilmiştir. Over kanseri hastalarının klinik sonuçları ile ilişkili olduğu belirtilen bir çalışmada survivin promotör bölgesi polimorfizmleri (-1547 A/G [rs3764383], -644 C/T [rs8073903], -625 C/G [rs8073069], -241C) araştırılmıştır. [rs17878467], ve -31 G/C [rs9904341] primer epitelyal yumurtalık kanseri olan 168 hastada -1547 A/G ve -31 G/C'nin hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (197).

L. Qin and T. Yu ve arkadaşları Survivin rs9904341 G <C polimorfizmi ve pankreas kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir vaka kontrol çalışması yapmıştır. Çalışmaya pankreas kanseri olduğu patolojik olarak doğrulanmış toplam 261 pankreas kanseri hastası dahil edilmiştir. rs9904341 G <C polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmi ile değerlendirilmiştir. Pankreas kanseri hastalarının sigara içme durumu, ailede kanser öyküsü ve diyabet hastası olma durumu daha yüksekti. Regresyon analizi sonucu CC genotipinin GG genotipine kıyasla anlamlı derecede artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (198).

Benzer şekilde Chen ve arkadaşlarının prostat kanserli hastalarda yapılan bir araştırmada GG genotipleriyle karşılaştırıldığında, CC genotipleri hastalıkla istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (199).

Bizim çalışmamızda, Survivin Promotor -31C>G genotipleri meme kanserli hastaların histopatolojik bulgularına göre değerlendirildiğinde, tümör evresi, nod metastaz varlığı, uzak metastaz, farklılaşma, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, kapsül invazyon, perinöral invazyon, anjiyolenfatik invazyon ve perinodal invazyon durumunda genotip ve allel dağılımları bakımından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ )

Survivin -31 G/C polimorfizminin kanserdeki rolünü netleştirmek için Asya popülasyonlarında yapılan toplam 3485 kanser hastası ve 3964 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada varyant genotip kanser riski ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (200).

Survivin promotörünün -31 G/C polimorfizmi, sporadik kolorektal hastası olan 362 hastada ve 362 sağlıklı bireyde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizm yöntemi ile analiz edilmiştir. -31 CC survivin genotipi, 31 GG ve -31GC genotiplerine sahip vakalara kıyasla, 1.6 kat daha yüksek mRNA survivin seviyeleri ifade etmiştir. Survivin -31 CC genotipinin, kolorektal ile ilişkili olduğu ve CRC için bir risk faktörü olabileceği kanısına varılmıştır (201).

Anormal survivin ekspresyonunun birçok kanser türünde yer aldığı bildirilmiştir. Survivin'in destekleyici bölgesinde bulunan bir tek-nükleotid polimorfizminin (SNP), 31 C/G'nin mRNA seviyesini değiştirebileceği bildirilirken ekson 4'teki isimsiz SNP A9194G'nin önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Burada, iki survivin SNP ile mesane kanseri duyarlılığı ve progresyonu arasındaki ilişki, mesane kanserli 235 hasta ve 346 sağlıklı kontrolde incelenmiştir.

-31 G/C SNP ile ilgili olarak, CC genotipine sahip denekler, GG 1 CG genotipine sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek mesane kanseri riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (202).

Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada -31 G/C Survivin promotör polimorfizminin C alelinin mide kanseri için bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir.. Bununla birlikte, bu tür bir hipotezi doğru bir şekilde değerlendirmek için daha büyük örneklem büyüklüğüne dayanan diğer çalışmalara ihtiyaç vardır (203).

Yang ve arkadaşları 625 GG genotipini, 625 CC genotipine oranla daha yüksek oranda tespit etmiş olup, skuamöz hücreli özofagus kanser ESCC riski ile ilişkili olabileceğini tespit etmişlerdir (OR = 2.404,% 95 CI = 1.342-4.307). Survivin promotör -625 C/G polimorfizminin Çin popülasyonunda survivin ekspresyonunu etkileyerek ESCC'ye duyarlılığını arttırdığını öne sürmüşlerdir (204).

Bizim çalışmamızda meme kanserli hastaların Survivin 625 C/G polimorfizmine ait homozigot varyant taşıma durumu (GG, CC) tümör nekroz varlığı gözlenen hastalarda daha yüksek frekansta belirlenmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulunmuştur (p=0,047).

Ishrat ve arkadaşları Hindistan popülasyonunda; 190 meme kanseri hastası, 200 kontrol grubu üzerinde Survivin promotör bölgesinde -31G/C tek nükleotid polimorfizmini incelemişlerdir. Varyant genotip/allel olguların %54.1'inde kontrollerin %46.5'inde bulunmuştur. Genotip GC/CC'nin kombine prevalansı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol



gruplarındaki oranlarının (OR'ler) analizi sonucu, homozigot CC genotipinin varlığının, meme kanseri gelişimi için artan risk ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (205).

100 özofagus kanserli hastada survivin promotör bölgesinde survivin 625G / C polimorfizmi C alellinin survivin ekspresyonu üzerinden p53 geninin ifadesinde etkilediği özofagus kanseri riskini artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır (206).

Bizim çalışmamızda da; survivin 625 C/G gen polimorfizmine ait allel frekansları değerlendirildiğinde C allel frekansının meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Çin popülasyonunda survivin -31 G/C polimorfizmi ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) protokolleri kullanarak araştırılmıştır. Gastrik kanser riski ile varyant genotip (GG + GC) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, varyant genotip (GG + GC) ya distal mide kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur (207).

Nesibe ve arkadaşlarının türk popülasyonu çalışmasında, survivin -31C alleli ve 31 G/C genotipine sahip bireylerin kolon kanserine yakalanma riskinin önemli derecede fazla olduğunu, C alleli taşıyıcılığının kolon kanserine yakalanma riskini önemli derecede arttırdığı bulmuşlar. -241CT genotipine sahip bireylerin kolon kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu göstermişler, -625 C/G polimorfizmi açısından hasta ve sağlıklı bireyler arasında tek değişkenli analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (208).

Sonuç olarak, Survivin -31G/C ve 625 C/G fonksiyonel polimorfizmi ve meme kanseri arasındaki ilişki araştırıldığı bu çalışmanın sonucunda; genotip ve allel frekansları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bununla birlikte, meme kanserli hastaların Survivin 625 C/G polimorfizmine ait homozigot varyant taşıma durumu (GG, CC) tümör nekroz varlığı gözlenen hastalarda daha yüksek frekansta belirlenmiş olması hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışma verilerimiz, meme kanseri patogenezinin moleküler açıdan aydınlatılması ve değerlendirilmesi konusunda yapılacak çalışmalara rehber olma niteliğindedir. Araştırmanın sınırlı boyutu göz önüne alındığında, gözlemlerin daha büyük örneklem gruplarında analiz edilmesi gereklidir.

## 1. KAYNAKLAR

1. Pavlidou A. et al. Association of survivin splice variants with prognosis and treatment of breast cancer *World J Clin Oncol* 2014;5(5):883-894
2. *Nature Reviews Cancer* 10, 728-733 (October 2010) | doi:10.1038/
3. F. Ma, H. Zhang, Y. Zhai, W. Huang, C. Zhao, S. Ou, H. Zhou, W. Yuan, Z. Wang, H. Wang, W. Yue, L. Yu, P. Li, X. Xia, M. Cai, Y. Zhang, Y. Cui, F. He, Y. Ma, G. Zhou, Functional polymorphism -31C/G in the promoter of BIRC5 gene and risk of nasopharyngeal carcinoma among Chinese, *PLoS One* 6 (February (2)) (2011) e16748.
4. A. Melet, K. Song, O. Bucur, Z. Jagani, A.R. Grassian, R. Khosravi-Far, Apoptotic pathways in tumor progression and therapy, *Adv. Exp. Med. Biol.* 615 (2008) 47-79.
5. Yamak N, Yaykasli KO, Yilmaz U, Eroz R, Uzunlar AK, Ankarali H, Sahiner C, Baltaci D. Association between survivin gene polymorphisms and the susceptibility to colon cancer development in the Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8963-7.
6. Riedl SJ, Renatus M, Schwarzenbacher R, et al (2001). Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell*, 104, 791-800.
7. Srivastava K. et al. Survivin promoter -31G/C (rs9904341) polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis *Mol Biol Rep* (2012) 39:1509-1516
8. Boidot R. et al. Transcriptional regulation of the survivin gene *Mol Biol Rep* (2014) 41:233-240
9. Groner B. and Weiss A. Targeting Survivin in cancer: Novel Drug Development Approaches *BioDrugs* (2014) 28:27-39
10. Altieri DC. Targeting survivin in cancer. *Cancer Lett.* 2013 May 28;332:225-8.
11. Montorsi M, Maggioni M, Falleni M, et al (2007). Survivin gene expression in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 54, 2040-4.

12. Li DX, Zeng B, Xie LQ (2008). Expression and the clinical significance of survivin protein and b-catenin protein in primary hepatocellular carcinoma (HCC). *J Mod Oncol*, 16, 62-6.
13. Li XB, Li SN, Yang ZH, et al (2013). Polymorphisms of survivin and its protein expression are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Population. *DNA and Cell Biology*, 5, 236-42
14. Xu Y, Fang F, Ludewig G, Jones G, Jones D (2004) A mutation found in the promoter region of the human survivin gene is correlated to overexpression of survivin in cancer cells. *DNA Cell Biol* 23:527–537
15. Jang, J.S., Kim, K.M., Kang, K.H., et al. (2008). Polymorphisms in the survivin gene and the risk of lung cancer. *Lung Cancer* 60, 31–39.
16. A. Antonaci, F. Consorti, S. Mardente, S. Natalizi, G. Giovannone, C. Della Rocca, Survivin and cyclin D1 are jointly expressed in thyroid papillary carcinoma and microcarcinoma, *Oncol. Rep.* 20 (2008) 63–67.
17. N. Kawata, N. Tsuchiya, Y. Horikawa, et al., Two survivin polymorphisms are cooperatively associated with bladder cancer susceptibility, *Int. J. Cancer* 129 (2011) 1872–1880.
18. G.E. Theodoropoulos, N.V. Michalopoulos, S.G. Panoussopoulos, S. Taka, M. Gazouli, Effects of caspase-9 and survivin gene polymorphisms in pancreatic cancer risk and tumor characteristics, *Pancreas* 39 (2010) 976– 980
19. Borges Bdo, R.R. Burbano, M.L. Harada, Survivin -31C/G polymorphism and gastric cancer risk in a Brazilian population, *Clin. Exp. Med.* 11 (2011) 189–193.
20. Wang X, Huang L, Xu Y, Shi Z, Wang Y, Zhang J, Wang X, Cao L, Luo H, Chen J, Liu N, Yin Y, You Y. Association between survivin -31G > C promoter polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jul;20(7):790-5.
21. M. Wagner, K. Schmelz, B. Dorken, I. Tamm, Epigenetic and genetic analysis of the survivin promoter in acute myeloid leukemia, *Leuk. Res.* 32 (2008) 1054–1060.
22. X. Yang, G. Xiong, X. Chen, et al., Polymorphisms of survivin promoter are associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma, *J. Cancer Res.*

- Clin. Oncol. 135 (2009) 1341–1349.
23. J. Dai, G. Jin, J. Dong, Y. Chen, L. Xu, Z. Hu and H. Shen., Prognostic Significance of Survivin Polymorphisms on Non-small Cell Lung Cancer Survival. *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 5, Number 11, November 2010
  24. Y. Li, J. Wang, F. Jiang, W. Lin and W. Meng. Association of polymorphisms in survivin gene with the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese han population: a case control study. *Li et al. BMC Medical Genetics* 2012, 13:1 <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/13/1>ent of breast cancer *World J clin Oncol* 2014December 10;5(5):883-894
  25. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004 Oct 21;431(7011):931-45.
  26. Ekmekçi A, Konaç E., ve Önen H.İ. Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık. *Marmara Medical Journal* (2008)21(3);282-295
  27. Aronson K, Miller A, Woolcott C, Sterns E, McCready D, Lickley L, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2000;9:55–63.
  28. Stark G, Grandel S, Spilker G. Tissue suction of the male and female breast. *Aesth Plast Surg*. 1992;16:317–24.
  29. Tanis P, Nieweg O, Olmos R, Kroon B. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy1. *J Amer Coll Surg*. 2001;192:399–409.
  30. Thomsen S, Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;838(1):171–93.
  31. Jagannathan N, Sharma U. Breast tissue metabolism by magnetic resonance spectroscopy. *Metabolites*. 2017;7:25–30.
  32. Brayboy L, Oulhen N, Long S, Voigt N, Raker C, Wessel G. Multidrug resistance transporter-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and are essential in ovarian physiology. *Rep Toxicol*. 2017;69:121–31.

33. West A, Wullkopf L, Christensen A, Leijnse N, Tarp JM, Mathiesen J, et al. Division induced dynamics in non-Invasive and invasive breast cancer. *Biophys J*. 2017;112:123–5.
34. Posner MC, Wolmark N. Non-invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;21(3):155–64.
35. Nakhlis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin*. 2003;83:821–39.
36. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2017;20:1–6.
37. Clouser P, Marino MA, Baltzer PA, Bazzocchi M, Zuiani C. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ. *Exp Rev Anticancer ther*. 2016;16:335–6.
38. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, GonzalezAngulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134–50.
39. Ziperstein MJ, Guzman A, Kaufman LJ. Evaluating breast cancer cell morphology as a predictor of invasive capacity. *Biophys J*. 2016;110:621–5.
40. Stevanovic A, Lee P, Wilcken N. Metastatic breast cancer. *Aust Fam Phys*. 2006;35:309–11.
41. Page K, Guttery D, Fernandez-Garcia D, Hills A, Hastings R, Luo J, et al. Next generation sequencing of circulating cell-free DNA for evaluating mutations and gene amplification in metastatic breast cancer. *Clin Chem*. 2017;63:532–41.
42. Joglekar-Javadekar M, Van Laere S, Bourne M, Moalwi M, Finetti P, Vermeulen PB, et al. Characterization and targeting of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in inflammatory breast cancer (IBC). *Neoplasia*. 2017;19:564–73.
43. Errichetti E, Avellini C, Pegolo E, De Francesco V. Dermoscopy as a supportive instrument in the early recognition of erosive adenomatosis of the nipple and mammary paget's disease. *Ann Dermatol*. 2017;29:365–7.
44. Heim E, Valach L, Schaffner L. Coping and psychosocial adaptation: longitudinal effects over time and stages in breast cancer. *Psychosom Med*.

- 1997;59:408–18.
45. Bednarek A, Sahin A, Brenner A, Johnston D, Aldaz C. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):11–6.
  46. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:657–
  - 65.
  47. Moran M, Schnitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S, Horton J. Society of surgical oncology–American society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2014;88:553–64.
  48. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, Maublanc M. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer.* 1990;66:119–29.
  49. Neuman H, Morrogh M, Gonen M. Stage IV breast cancer in the Era of targeted therapy, Does surgery of the primary tumor matter. *Cancer.* 2015;116:1226–33.
  50. Meng X, Sun H, Yang L, Yin R, Qi L. A hydroxylated flavonol, fisetin inhibits the formation of a carcinogenic estrogen metabolite. *Steroids.* 2017;31(119):53–6.
  51. Oshima S, Kisa K, Terashita T. A qualitative study of Japanese patients' perspectives on post-treatment care for gynecological cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2255–61.
  52. Sharifa E, Fuad I, Hayati Y. Observational Study on patient's satisfactions and quality of life (QoL) among cancer patients receiving treatment with palliative care intent in a tertiary hospital in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:695–701.
  53. Shen F, Liu M, Zhang X. Health-related quality of life among breast cancer patients and its influencing factor in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:3747–50.

54. Lodha R, Nandeshwar S, Pal D. Risk factors for breast cancer among women in Bhopal urban agglomerate: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2111–5.
55. Debnath M, Malik C, Bisen P. Micropropagation: a tool for the production of high quality plant-based medicines. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006;7(1):33–9.
56. Mehta R, Murillo G, Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come. *Pharm Res.* 2010;27:950–61.
57. Deng Q, Huang X, Ye L. Phase II trial of Loubo (Lobaplatin) and Pemetrexed for patients with metastatic breast cancer not responding to anthracycline or taxanes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:413–7.
58. Huang S, Cao K. Anti-invasive and anti-metastasis effect of norcantharidin on high-metastatic human breast cancer cell lines. *J Trop Med.* 2010;9:1034–
- 45.
59. Poorkiani M, Hazrati M, Abbaszadeh A, Jafari P, Sadeghi M, Dejbakhsh T, Mohammadian Panah M. Does arehabilitation program improve quality of life in breast cancer patients. *Payesh.* 2010; 9(1):61-8.
60. 2. Aghabarari M, Ahamadi F, Mohammadi E, Hajizadeh E, Farahania V. Physical, emotional and social dimension of quality of life among breast cancer women under chemotherapy. *Iranian Journal of Nursing Research.* 2005; 3:55-65.
61. Hasanpoor Dehkordi A, Azari S. Quality of life and related factor in cancer patients. *Behbood.* 2006; 10(2):110-19.
62. Saki A, Hajizadeh E, Tehranian N. Evaluating the Risk Factors of Breast Cancer Using the Analysis of Tree Models.Ofogh-e-Danesh. *Journal of Gonabad University of Medical Sciences.* 2011; 17(2):60-9.
63. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BJM.* 2000; 321(7261):624-8.
64. Safaee A, Zeighami B, Tabatabaee HR, Moghimi Dehkordi B. Quality of life and Related Factors in Breast Cancer Patients under Chemotherapy. *Iranian Journal of Epidemiology.* 2008; 3(4):61-6.
65. Lynch HT, Watson P, Conway TA. Clinical/ genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 15:63-71.

66. Shishegar A. New breast cancer screening. *Journal of Army University of Medical Sciences of TheI. R. Iran.* 2011; 9(1):58-66.
67. Tabari F, Zakeri Moghadam M, Bahrani N, Monjamed Z. Evaluation of the Quality of Life in newly Recognized Cancer Patients. *HAYAT.* 2007; 13(2):5-12.
68. Shakeri J, Abdoli N, Paianda M, Chareh-Ga G. The frequency distribution of depression among patients with breast cancer in Kermaneshah u.m.s chemotherapy centers in 2007. *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran.* 2009; 27(3):324-8.
69. Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Zeighami B, Tabatabaee HR, Pourhoseingholi MA. Predictors of quality of life in breast cancer patients under chemotherapy. *Indian Journal of Cancer.* 2008; 45(3):107-11.
70. Zillich AJ, Blumenschein K, Johannesson M, Freeman P. Assessment of the relationship between measures of disease severity, quality of life, and willingness to pay in asthma. *Pharmacoeconomics.* 2002; 20(4):257-65.
71. Mardani Hamule M, Shahraky Vahed A. The Assessment of Relationship between Mental Health and Quality of Life in Cancer Patients. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences.* 2009; 16(2):33-8.
72. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225-49.
73. Heravi Karimovi M, Pourdehqan M, Jadid Milani M, Foroutan SK, Aieen F. Study of the effects of group counseling on quality of sexual life of patients with breast cancer under chemotherapy at Imam Khomeini Hospital. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2006, 16(54):43-51.
74. Sariego J. Breast cancer in the young patient. *Am Surg.* 2010; 76(12):1397-1400.
75. Steiner E, Klubert D. Assessing Breast Cancer Risk in Women. *Am Fam Physician.* 2008; 78(12):1361-1366.
76. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(3):270-282.
77. Venturi S. Is there a role for iodine in breast diseases?. *Breast.* 2001; 10(5):379-382.



78. Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer Res.* 1995; 55(1):39-45.
79. Glaser SL, Hsu JL, Gulley ML. Epstein- Barr virus and breast cancer: state of the evidence for viral carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(5):688-697.
80. T.C.Sağlık, B., *Kanser İstatistikleri.* <http://www.kanser.gov.tr> 2004-2006.
81. Momenimovahed Z, Salehiniya H. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019 Apr 10;11:151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070. eCollection 2019.
82. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast Cancer in Men. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):678–687.
83. Kim Y, Yoo K-Y, Goodman MT. Differences in Incidence, Mortality and Survival of Breast Cancer by Regions and Countries in Asia and Contributing Factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(7):2857–2870.
84. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5(Suppl 1):S2–S8.
85. Saxena S, Chawla VK, Gupta KK, Gaur KL. Association of ABO blood group and breast cancer in Jodhpur. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015; 59(1):63–68.
86. Gates MA, Xu M, Chen WY, Kraft P, Hankinson SE, Wolpin BM. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. *Int J Cancer.* 2012;130(9):2129–2137.
87. Flavarjani AM, Hedayatpour B, Nourian SM, Bashardoost N. Study of the association between blood types and breast cancer among Isfahanian women with breast cancer. *Adv Biomed Res.* 2014;3(1):43.
88. Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case–control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer.* 2017;6(3):106–109.
89. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, et al; JACC Study Group. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results of the JACC study. *Cancer Sci.* 2005;96(1):57–62.

90. Nguyen J, Le QH, Duong BH, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer risk in Vietnam. *Int J Breast Cancer*. 2016;2016(8):1–7.
91. Mahouri K, Dehghani Zahedani M, Zare S. Breast cancer risk factors in south of Islamic Republic of Iran: a case-control study. *East Mediterr Health J*. 2007;13(6):1265–1273.
92. Clavel-Chapelon F, Launoy G, Auquier A, et al. Reproductive factors and breast cancer risk: Effect of age at diagnosis. *Ann Epidemiol*. 1995;5(4):315–320.
93. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R35.
94. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res*. 2006;8(4):R43.
95. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet*. 2004;363(9414):1007–1016.
96. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(4):328–332.
97. Bhadoria A, Kapil U, Sareen N, Singh P. Reproductive factors and breast cancer: A case-control study in tertiary care hospital of North India. *Indian J Cancer*. 2013;50(4):316–321.
98. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*. 2017;4(1):1–17.
99. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416.

100. Ahmed F, Mahmood N, Shahid S, et al. Mutations in Human Interferon  $\alpha$ 2b Gene and Potential as Risk Factor Associated with Female Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016;31(6):199–208.
101. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, Rahimi Z. The MMP-2 -735 C Allele is a Risk Factor for Susceptibility to Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6199–6203.
102. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2009;100(2):421–425.
103. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *Open J Obstet Gynecol*. 2015;05(02):79–87.
104. Jeong SH, An YS, Choi JY, et al. Risk Reduction of Breast Cancer by Childbirth, Breastfeeding, and Their Interaction in Korean Women: Heterogeneous Effects Across Menopausal Status, Hormone Receptor Status, and Pathological Subtypes. *J Prev Med Public Health*. 2017;50(6):401–410.
105. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229–237.
106. Arthur R, Wang Y, Ye K, et al. Association between lifestyle, menstrual/reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(3):623–631.
107. Chen M-J, Wu WY-Y, Yen AM-F, et al. Body mass index and breast cancer: analysis of a nation-wide population-based prospective cohort study on 1 393 985 Taiwanese women. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(3):524–530.
108. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1921–1930.
109. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):125–133.

110. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: Molecular Biology of the Cell. Garland, New York, N Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: Molecular Biology of the Cell. Garland, New York, NY, 1983 Y, 1983
111. Schafer K.A , Chazy NY. Wyeth-Ayerst Research The Cell Cycle Vet Path 1998;01 35:461-478
112. Jäättelä M. MINIREVIEW:Escaping Cell Death: Survival Proteins in Cancer Experimental Cell Research 1999;248, 30–43 .
113. Thornberry, N. A., and Lazebnik, Y. Caspases: Enemies within. Science 1998; 281, 1312–1316. 81
114. Boldin, M. P., Goncharov, T. M., Goltsev, Y. V., and Wallach,D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. Cell 1996;85, 803–815.
115. Muzio, M., Chinnaiyan, A. M., Kischkel, F. C., O'Rourke, K.,Shevchenko, A., Ni, J., Scaffidi, C., Bretz, J. D., ve ark.FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. Cell 1996;85, 817–827.
116. Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S. M., Ahmad, M., Alnemeri, E. S., and Wang, X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates apoptotic protease cascade. Cell 1997;91, 479–489.
117. Zou, H., Henzel, W. I., Liu, X., Lutschg, A., and Wang, X. Apaf-1, a human protein homologous to C. elegans CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. Cell 1997;90, 405–413.
118. Schmitt CA: Senescence, apoptosis and therapy: Cutting the lifelines of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:286-295.
119. Kam PCA, ve Ferch NI: Apoptosis: Mechanisms and clinical implications, Anesthesia, 2000,55,1081-1093.
120. Degtarev A, Boyce M, Yuan J: A decade of caspases. Oncogene 2003;22:8543-8567.
121. Klein S, McCormick F, Levitzki A: Killing time for cancer cells. Nat Rev Cancer 2005;5:573-580.
122. Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: Critical control points. Cell 2004;116:205-219.

123. Su Z, Yang Z, Xu Y, et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer*. 2015; 14(1): 48.
124. Brady SW, Zhang J, Tsai MH, et al. PI3K-independent mTOR activation promotes lapatinib resistance and IAP expression that can be effectively reversed by mTOR and Hsp90 inhibition. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16: 402-
- 11.
125. Huang J, Lyu H, Wang J, et al. MicroRNA regulation and therapeutic targeting of survivin in cancer. *Am J Cancer Res*. 2015; 5: 20-31.
126. Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 2494-516
127. Saleem M, Qadir MI, Perveen N, et al. Inhibitors of apoptotic proteins: new targets for anticancer therapy. *Chem Biol Drug Des*. 2013; 82: 243-51.
128. Jarrin M, Mansergh FC, Boulton ME, et al. Survivin expression is associated with lens epithelial cell proliferation and fiber cell differentiation. *Mol Vis*. 2012; 18: 2758-69.
129. Ambrosini G, Adida C & Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med*. 1997; 3: 917-21.
130. Tamm I, Kornblau SM, Segall H et al. Expression and prognostic significance of IAP-family genes in human cancers and myeloid leukemias. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:1796-803.
131. Hunter AM, LaCasse EC, Korneluk RG. The inhibitors of apoptosis (IAPs) as cancer targets. *Apoptosis*. 2007; 12: 1543-68.
132. Luk SU, Xue H, Cheng H, et al. The BIRC6 gene as a novel target for therapy of prostate cancer: dual targeting of inhibitors of apoptosis. *Oncotarget*. 2014; 5: 6896-908.
133. Kusner LL, Ciesielski MJ, Marx A, et al. Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study. *PLoS One*. 2014; 9: e102231.
134. Gu Y, Jin S, Wang F, et al. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*. 2014; 68: 471-5.

135. Sierra JR, Cepero V, Giordano S. Molecular mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase targeted therapy. *Mol Cancer*. 2010; 9: 75.
136. Carter BZ, Mak DH, Schober WD, et al. Regulation of survivin expression through Bcr-Abl/MAPK cascade: targeting survivin overcomes imatinib resistance and increases imatinib sensitivity in imatinib-responsive CML cells. *Blood*. 2006; 107: 1555-63.
137. Anandharaj A, Cinghu S, Park WY. Rapamycin-mediated mTOR inhibition attenuates survivin and sensitizes glioblastoma cells to radiation therapy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2011; 43: 292-300.
138. Sehara Y, Sawicka K, Hwang JY, et al. Survivin Is a transcriptional target of STAT3 critical to estradiol neuroprotection in global ischemia. *J Neurosci*. 2013; 33: 12364-74.
139. Tang C, Lu YH, Xie JH, et al. Downregulation of survivin and activation of caspase-3 through the PI3K/Akt pathway in ursolic acid-induced HepG2 cell apoptosis. *Anticancer Drugs*. 2009; 20: 249-58.
140. Tamm I, Wang Y, Sausville E, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer Res*. 1998; 58: 5315-20.
141. Altieri DC. Cytokinesis, apoptosis and survivin: three for tango? *Cell Death Differ*. 2001; 8: 4-5.
142. Wang Z, Fukuda S, Pelus LM. Survivin regulates the p53 tumor suppressor gene family. *Oncogene*. 2004; 23: 8146-53.
143. Zhang L, Yan R, Zhang Q, et al. Survivin, a key component of the Wnt/beta-catenin signaling pathway, contributes to traumatic brain injury-induced adult neurogenesis in the mouse dentate gyrus. *Int J Mol Med*. 2013; 32: 867-75.
144. Bai H, Ge S, Lu J, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha-mediated activation of survivin in cervical cancer cells. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39: 555-63.
145. Chen Y, Li D, Liu H, et al. Notch-1 signaling facilitates survivin expression in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2011; 11: 14-21.
146. Zhang C. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control. *Protein Cell*. 2014; 5: 750-60.

147. Altieri DC (2008). Survivin, cancer networks and pathway directed drug discovery. *Nat Rev Cancer*, 8, 61-70.
148. Ryan BM, O'Donovan N, Duffy MJ (2009). Survivin: a new target for anti-cancer therapy. *Cancer Treat Rev*, 35, 553-62.
149. Salvesen GS, Duckett CS (2002). IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 3, 401-10.
150. Asanuma H, Torigoe T, Kamiguchi K, et al. Survivin expression is regulated by coexpression of human epidermal growth factor receptor 2 and epidermal growth factor receptor via phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2005; 65: 11018-25.
151. Zhu H, Zhang G, Wang Y, et al. Inhibition of ErbB2 by Herceptin reduces survivin expression via the ErbB2-beta-catenin/TCF4-survivin pathway in ErbB2-overexpressed breast cancer cells. *Cancer Sci*. 2010; 101: 1156-62.
152. Vaira V, Lee CW, Goel HL, et al. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene*. 2007; 26: 2678-2684.
153. Li Y, Xia ZL, Chen LB. HIF-1-alpha and survivin involved in the antiapoptotic effect of 2ME2 after global ischemia in rats. *Neurol Res*. 2011; 33: 583-92.
154. Muller GA, Engeland K. The central role of CDE/CHR promoter elements in the regulation of cell cycle-dependent gene transcription. *FEBS J*. 2010; 277: 877-93.
155. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 46-54.
156. Misso G, Di Martino MT, De Rosa G, et al. Mir-34: a new weapon against cancer? *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014; 3: e194.
157. Zhao J, Tenev T, Martins LM, et al. The ubiquitin-proteasome pathway regulates survivin degradation in a cell cycle-dependent manner. *J Cell Sci*. 2000; 113 (Pt 23): 4363-71.
158. Hakonen E, Ustinov J, Palgi J, et al. EGFR signaling promotes beta-cell proliferation and survivin expression during pregnancy. *PLoS One*. 2014; 9: e93651.
159. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 51.

160. Fernandez JG, Rodriguez DA, Valenzuela M et al. Survivin expression promotes VEGF-induced tumor angiogenesis via PI3K/Akt enhanced betacatenin/Tcf-Lef dependent transcription. *Mol Cancer*. 2014; 13: 209.
161. Carter BZ, Milella M, Altieri DC, et al. Cytokine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia. *Blood*. 2001; 97: 2784-90.
162. Zhang C, Zhang F. Iron homeostasis and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Protein Cell*. 2015; 6: 88-100.
163. Aoki Y, Feldman GM, Tosato G. Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma. *Blood*. 2003; 101: 1535-42.
164. Chandele A, Prasad V, Jagtap JC, et al. Upregulation of survivin in G2/M cells and inhibition of caspase 9 activity enhances resistance in staurosporine- induced apoptosis. *Neoplasia*. 2004; 6: 29-40.
165. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5000-5.
166. Suzuki A, Hayashida M, Ito T, et al. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16(INK4a) and Cdk2/cyclin E complex activation. *Oncogene*. 2000; 19: 3225-34.
167. Chumakov PM. Function of the p53 gene: choice between life and death. *Biochemistry (Mosc)*. 2000; 65: 28-40.
168. Lai YJ, Lin CI, Wang CL, et al. Expression of survivin and p53 modulates honokiol-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem*. 2014; 115: 1888-99.
169. Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, et al. Transcriptional repression of the anti apoptotic survivin gene by wild type p53. *J Biol Chem*. 2002; 277:3247-57.
170. Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, et al. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene*. 2002; 21: 2613-22.
171. Ulasov IV, Tyler MA, Zhu ZB, et al. Oncolytic adenoviral vectors which employ the survivin promoter induce glioma oncolysis via a process of beclin-dependent autophagy. *Int J Oncol*. 2009; 34: 729-42.



172. Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, et al. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene*. 2002; 21: 2613-22.
173. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 11-26.
174. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008; 4: 68-75.
175. Stewart DJ. Wnt signaling pathway in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106: djt356.
176. Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 393-410.
177. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27: 331-71.
178. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*. 2007; 80: 51-60.
179. Wang YF, Ma SR, Wang WM, et al. Inhibition of survivin reduces HIF1alpha, TGF-beta1 and TFE3 in salivary adenoid cystic carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9: e114051.
180. Chen YQ, Zhao CL, Li W. Effect of hypoxia-inducible factor-1alpha on transcription of survivin in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009; 28: 9.
181. Benekli M, Baer MR, Baumann H, et al. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias. *Blood*. 2003; 101: 2940-54.
182. Carpenter RL, Lo HW. STAT3 Target Genes Relevant to Human Cancers. *Cancers (Basel)*. 2014; 6: 897-925.
183. Wang H, Holloway MP, Ma L, et al. Acetylation directs survivin nuclear localization to repress STAT3 oncogenic activity. *J Biol Chem*. 2010; 285: 36129-37.
184. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet*. 2001; 29: 117-29.
185. Wahdan-Alaswad RS, Song K, Krebs TL, et al. Insulin-like growth factor I suppresses bone morphogenetic protein signaling in prostate cancer cells by activating mTOR signaling. *Cancer Res*. 2010; 70: 9106-17.

186. Song K, Shankar E, Yang J, et al. Critical role of a survivin/TGFbeta/mTORC1 axis in IGF-I-mediated growth of prostate epithelial cells. *PLoS One*. 2013; 8: e61896.
187. Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled promises and open questions. *Carcinogenesis*. 2007; 28: 1133-9.
188. Yamaki H, Nakajima M, Shimotohno KW, et al. Molecular basis for the actions of Hsp90 inhibitors and cancer therapy. *J Antibiot (Tokyo)*. 2011; 64: 635-44.
189. Han CH, Wei Q. Polymorphisms in the survivin promoter are associated with age of onset of ovarian cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2009 Oct 31;2(4):289-99.
190. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1:505-27.
191. Wang S, Bai L, Lu J, Liu L, Yang CY, Sun H. Targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) for new breast cancer therapeutics. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2012; 17:217-28.
192. Clarke TE, Clem RJ. Insect defenses against virus infection: the role of apoptosis. *Int Rev Immunol* 2003; 22:401-24.
193. Lopez J, Meier P. To fight or die - inhibitor of apoptosis proteins at the crossroad of innate immunity and death. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22:872-81.
194. Melet A, Song K, Bucur O, Jagani Z, Grassian AR, Khosravi-Far R. Apoptotic pathways in tumor progression and therapy. *Adv Exp Med Biol* 2008; 615:47-79.
195. Johnson ME, Howerth EW. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein. *Vet Pathol* 2004; 41:599-607.
196. Yazdani N, Sayahpour FA, Haghpanah V, et al. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012; 208:100-3.
197. Chan H, Han, Qingyi Wei, Karen K. Lu, Zhensheng Liu, Gordon B. Mills, Li-E Wang, Polymorphisms in the survivin promoter are associated with age of onset of ovarian cancer. *Int J Clin Exp Med* (2009) 2, 289-299.

198. L. Qin and T. Yu et al. Association between rs9904341 G<C gene polymorphism and susceptibility to pancreatic cancer in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 14 (2): 5197-5202 (2015).
199. Chen et al. Functional promoter -31G/C variant of Survivin gene predict prostate cancer susceptibility among Chinese: a case control study. *BMC Cancer* 2013, 13:356.
200. Xiefeng Wang, Lili Huang, Yanjie Xu, Association between surviving -31G>C promoter polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *European Journal of Human Genetics* (2012) 20, 790–795.
201. Maria Gazouli, Nikolaos Tzanakis, George Rallis, George Theodoropoulos, Ioannis Papaconstantinou, Alkiviadis Kostakis, Nicholas P. Anagnou, Nikolaos Nikiteas, Survivin -31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer, *Int J Colorectal Dis* (2009) 24:145–150.
202. Naoko Kawata, Norihiko Tsuchiya, Two survivin polymorphisms are cooperatively associated with bladder cancer susceptibility. *Int J Cancer.* 2011 Oct 15;129(8):1872-80.
203. Ba'rbara do Nascimento Borges, Rommel Rodriguez Burbano, Maria Lu'cia HaradaSurvivin -31C/G polymorphism and gastric cancer risk in a Brazilian population, *Clin Exp Med* 10.1007/s10238-010-0122-5.
204. Yang X, Xiong G, Chen X, Xu X, Wang K, Fu Y, Yang K, Bai Y. Polymorphisms of survivin promoter are associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Oct;135(10):13419
205. Ishrat Rasool, Dil Afroze, Role of the Functional Polymorphism of Survivin Gene (-31G/C) and Risk of Breast Cancer in a North Indian Population. *Clin Breast Cancer.* 2018 Aug;18(4):e671-e676.
206. Xiaoya Yang, Gang Xiong, Xuedan Chen, Xueqing Xu, Kai Wang, Yong Fu, Kang Yang, Yun Bai, Survivin expression in esophageal cancer: correlation with p53 mutations and promoter polymorphism. *Diseases of the Esophagus* (2009) 22, 223–230.
207. Li Yang, Huaijun Zhu, Bo Zhou, Haijuan Gu, Hongli Yan, Naping Tang, Hanzhang Dong, Qingmin Sun, Rihong Cong, Guoyu Chen, Bin Wang, The Association Between the Survivin C-31G Polymorphism and Gastric Cancer Risk in a Chinese Population. *Dig Dis Sci* (2009) 54:1021–1028.

208. Nesibe Yamak, Kursat Oguz Yaykasli, Umit Yilmaz, Between Survivin Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Colon Cancer Development in the Turkish Population. APJCP.2014.15.20.8963.



## HAM VERİLER

### Crosstabs

GRUP \* MEME CA tumor Crosstabulation

		tumor				Total
		T1	T2	T3	T4	
GRUP	Meme Ca					
	Count	47	57	16	6	126
	% within GRUP	37,3%	45,2%	12,7%	4,8%	100,0%
	Count	47	57	16	6	126
Total	% within GRUP	37,3%	45,2%	12,7%	4,8%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	126

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for GRUP (Meme Ca / .)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

	MEME CAnevre				Total
	N0	N1	N2	N3	

	Meme Ca	Count	51	45	23	7	126
		% within GRUP	40,5%	35,7%	18,3%	5,6%	100,0%
GRUP		Count	51	45	23	7	126
Total		% within GRUP	40,5%	35,7%	18,3%	5,6%	100,0%

**GRUP \* MEME CAnevre Crosstabulation**

**Chi-Square Tests**

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	126

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for GRUP (Meme Ca / .)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

```

CROSSTABS
  /TABLES=GRUP BY Metataz
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /STATISTICS=CHISQ RISK
  /CELLS=COUNT ROW
  /COUNT ROUND CELL.
    
```

**GRUP \* Metataz Crosstabulation**

	Metataz	Total
--	---------	-------

		metastaz(-)	metastaz (+)	
Meme Ca	Count	112	14	126
	% within GRUP	88,9%	11,1%	100,0%
GRUP	Count	112	14	126
Total	% within GRUP	88,9%	11,1%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	126

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

#### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for GRUP (Meme Ca / .)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

CROSSTABS

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GRUP * Kapsul2	106	40,8%	154	59,2%	260	100,0%
GRUP * kapsul	105	40,4%	155	59,6%	260	100,0%

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GRUP * comedo	63	24,2%	197	75,8%	260	100,0%
GRUP * multisentrisite	63	24,2%	197	75,8%	260	100,0%
GRUP * multifokal	61	23,5%	199	76,5%	260	100,0%
GRUP * tumornekrozu	62	23,8%	198	76,2%	260	100,0%
GRUP * fibrokistikhas	29	11,2%	231	88,8%	260	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	63

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

#### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for GRUP (Meme Ca / .)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because GRUP is a constant.

#### Case Processing Summary

	Cases		
	Valid	Missing	Total



	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GRUP * surc31GC	260	100,0%	0	0,0%	260	100,0%
GRUP * surv625CG	260	100,0%	0	0,0%	260	100,0%

### GRUP \* surc31GC

**Crosstab**

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
Kontrol	Count	18	62	54	134
	% within GRUP	13,4%	46,3%	40,3%	100,0%
GRUP Meme Ca	Count	21	68	37	126
	% within GRUP	16,7%	54,0%	29,4%	100,0%
Total	Count	39	130	91	260
	% within GRUP	15,0%	50,0%	35,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square		2	,179
Likelihood Ratio	3,441 <sup>a</sup>	2	,178
Linear-by-Linear Association	3,456	1	,093
N of Valid Cases	2,823		
	260		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,90.

### Risk Estimate

	Value

Odds Ratio for GRUP (Kontrol / Meme Ca)	a
---	---

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## GRUP \* surv625CG

**Crosstab**

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
Kontrol	Count	79	30	25	134
	% within GRUP	59,0%	22,4%	18,7%	100,0%
Meme Ca	Count	65	42	19	126
	% within GRUP	51,6%	33,3%	15,1%	100,0%
GRUP	Count	144	72	44	260
	% within GRUP	55,4%	27,7%	16,9%	100,0%
Total					

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	3,937 <sup>a</sup>	2	,140
Likelihood Ratio	3,947	2	,139
Linear-by-Linear Association	,162	1	,688
N of Valid Cases	260		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,32.

### Risk Estimate

	Value
--	-------

Odds Ratio for GRUP (Kontrol / Meme Ca)	a
---	---

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

```

CROSSTABS
  /TABLES=tum1234 BY surc31GC surv625CG
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /STATISTICS=CHISQ RISK
  /CELLS=COUNT ROW
  /COUNT ROUND CELL.

```

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
tum1234 * surc31GC	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%
tum1234 * surv625CG	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%

### tum1234 \* surc31GC

#### Crosstab

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
t1 ve t2		16	60	30	106
t3 ve t4	Count	15,1%	56,6%	28,3%	100,0%
	% within tum1234				
tum1234	Count	5	8	7	20
	% within tum1234	25,0%	40,0%	35,0%	100,0%
	Count	21	68	37	126
Total	% within tum1234	16,7%	54,0%	29,4%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	2,107 <sup>a</sup>	2	,349
Likelihood Ratio	2,058	2	,357
Linear-by-Linear Association	,039	1	,844
N of Valid Cases	126		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,33.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for tum1234 (t1 ve t2 / t3 ve t4)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## tum1234 \* surv625CG

## Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
t1 ve t2	Count	54	38	14	106
	% within tum1234	50,9%	35,8%	13,2%	100,0%
t3 ve t4	Count	11	4	5	20
	% within tum1234	55,0%	20,0%	25,0%	100,0%
tum1234	Count	65	42	19	126
Total	% within tum1234	51,6%	33,3%	15,1%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	2,873 <sup>a</sup>	2	,238
Likelihood Ratio	2,840 ,187	2	,242
Linear-by-Linear Association		1	,665
N of Valid Cases	126		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,02.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for tum1234 (t1 ve t2 / t3 ve t4)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

CROSSTABS

```

/TABLES=npozitif BY surc31GC surv625CG
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.

```

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
npozitif * surc31GC	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%
npozitif * surv625CG	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%

**npozitif \* surc31GC**

Crosstab

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
No	Count	8	28	15	51
	% within npozitif	15,7%	54,9%	29,4%	100,0%
N+	Count	13	40	22	75
	% within npozitif	17,3%	53,3%	29,3%	100,0%
npozitif	Count	21	68	37	126
	% within npozitif	16,7%	54,0%	29,4%	100,0%
Total					

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,063 <sup>a</sup>	2	,969
Likelihood Ratio	,064	2	,969
Linear-by-Linear Association	,020	1	,887
N of Valid Cases	126		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,50.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for npozitif (No / N+)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**npozitif \* surv625CG**

## Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
No	Count	24	18	9	51
	% within npozitif	47,1%	35,3%	17,6%	100,0%
N+	Count	41	24	10	75
	% within npozitif	54,7%	32,0%	13,3%	100,0%
npozitif	Count	65	42	19	126
	% within npozitif	51,6%	33,3%	15,1%	100,0%
Total					

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,814 <sup>a</sup>	2	,666
Likelihood Ratio	,812	2	,666
Linear-by-Linear Association	,802		,370
N of Valid Cases	126	1	

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,69.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for npozitif (No / N+)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

CROSSTABS

```

/TABLES=Metataz BY surc31GC surv625CG
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.

```

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Metataz * surc31GC	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%
Metataz * surv625CG	126	48,5%	134	51,5%	260	100,0%

## Metataz \* surc31GC

## Crosstab

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
metastaz(-)	Count	19	61	32	112
metastaz (+)	% within Metataz	17,0%	54,5%	28,6%	100,0%
Metataz	Count	2	7	5	14
	% within Metataz		50,0%	35,7%	100,0%
	Count	14,3% 21	68	37	126
Total	% within Metataz	16,7%	54,0%	29,4%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,316 <sup>a</sup>	2	,854
Likelihood Ratio	,307	2	,858
Linear-by-Linear Association	,268	1	,605



N of Valid Cases	126
------------------	-----

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,33.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for Metataz <sup>a</sup> (metastaz(-) / metastaz (+))	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**Metataz \* surv625CG**

**Crosstab**

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
metastaz(-)	Count	58	37	17	112
metastaz (+)	% within Metataz	51,8%	33,0%	15,2%	100,0%
Metataz	Count	7	5	2	14
	% within Metataz		35,7%	14,3%	100,0%
	Count	50,0% 65	42	19	126
Total	% within Metataz	51,6%	33,3%	15,1%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,041 <sup>a</sup>	2	,980
Likelihood Ratio	,041	2	,980
Linear-by-Linear Association	,002	1	,966
N of Valid Cases	126		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,11.

Risk Estimate				Value <sup>a</sup>
Odds Ratio for Metataz	(metastaz(-) / metastaz (+))			

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

```
CROSSTABS
  /TABLES=dif BY surc31GC surv625CG
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /STATISTICS=CHISQ RISK
  /CELLS=COUNT ROW
  /COUNT ROUND CELL.
```

```
CROSSTABS
  /TABLES=ostrogenreceptor MEME CAPRecep2 PRecep BY surc31GC surv625CG
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /STATISTICS=CHISQ RISK
  /CELLS=COUNT ROW
  /COUNT ROUND CELL.
```

### ostrogenreceptor \* surc31GC

			Crosstab		
			surc31GC		
			CC	CG	GG
ostrogenreceptor	östrogen (-)	Count	6	13	5
		% within ostrogenreceptor	25,0%	54,2%	20,8%
	östrogen (+)	Count	14	45	30
		% within ostrogenreceptor	15,7%	50,6%	33,7%
Total	Count	20	58	35	
	% within ostrogenreceptor	17,7%	51,3%	31,0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	1,977 <sup>a</sup>	2	,372
Likelihood Ratio	2,000	2	,368
Linear-by-Linear Association	1,958	1	,162
N of Valid Cases	113		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,25.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for oestrojenreceptor (östrojen (-) / östrojen (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## oestrojenreceptor \* surv625CG

## Crosstab

			surv625CG		
			GG	GC	CC
oestrojenreceptor	östrojen (-)	Count	13	7	4
		% within oestrojenreceptor	54,2%	29,2%	16,7%
	östrojen (+)	Count	45	32	12
		% within oestrojenreceptor	50,6%	36,0%	13,5%
Total	Count	58	39	16	
	% within oestrojenreceptor	51,3%	34,5%	14,2%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,436 <sup>a</sup>	2	,804
Likelihood Ratio	,440	2	,803
		1	,980

Linear-by-Linear Association	,001	
N of Valid Cases	113	

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,40.

Risk Estimate	
	Value
Odds Ratio for ostrojenreceptor (östrojen (-) / östrojen (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### MEME CAPRecep2 \* surc31GC

Crosstab

#### Chi-Square Tests

		surc31GC	
		CC	CG
MEME CAPRecep2	progesteron receptor (-)	6	15
	progeteron recep (+)	24,0%	60,0%
MEME CAPRecep2	Count	15	43
	% within MEME CAPRecep2	16,7%	47,8%
MEME CAPRecep2	Count	21	58
	% within MEME CAPRecep2	18,3%	50,4%
Total			
	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	3,546 <sup>a</sup>	2	,170
Likelihood Ratio	3,875	2	,144

Linear-by-Linear Association	2,930	1	,087
N of Valid Cases	115		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,57.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for MEME CAPRecep2 (progesteron receptor (-) / progeteron recep (+))	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**MEME CAPRecep2 \* surv625CG**

		surv625CG	
		GG	GC
MEME CAPRecep2	progesteron receptor (-)	Count 10 40,0%	Count 12 48,0%
	progeteron recep (+)	Count 50 55,6%	Count 26 28,9%
	Total	Count 60 52,2%	Count 38 33,0%
		% within MEME CAPRecep2	% within MEME CAPRecep2

**Crosstab**

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	3,237 <sup>a</sup> 3,116	2	,198

Likelihood Ratio		2	,211
Linear-by-Linear Association	,527	1	,468
N of Valid Cases	115		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,70.

Risk Estimate		Value
Odds Ratio for MEME CAPRecep2 (progesteron receptor (-) / progeteron recep (+))		<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### PRecep \* surc31GC

Crosstab

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
	(-)	6	14	4	24
	(+)				
PRecep	Count	25,0%	58,3%	16,7%	100,0%
	% within PRecep	15	44	32	91
	Count	16,5%	48,4%	35,2%	100,0%
	% within PRecep	21	58	36	115
Total	% within PRecep	18,3%	50,4%	31,3%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	
			Asymp. Sig. (2sided)

Pearson Chi-Square	3,205 <sup>a</sup>	2	,201
Likelihood Ratio	3,459	2	,177
Linear-by-Linear Association	2,870	1	,090
N of Valid Cases	115		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,38.

#### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for PRecep ((-) / (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

#### PRecep \* surv625CG

#### Crosstab

			surv625CG			Total
			GG	GC	CC	
PRecep	(-)	Count	10	11	3	24
		% within PRecep	41,7%	45,8%	12,5%	100,0%
	(+) )	Count	50	27	14	91
		% within PRecep	54,9%	29,7%	15,4%	100,0%
Total		Count	60	38	17	115
		% within PRecep	52,2%	33,0%	14,8%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	2,250 <sup>a</sup>	2	,325
Likelihood Ratio	2,172	2	,337
Linear-by-Linear Association	,384	1	,536

N of Valid Cases	115	
------------------	-----	--

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,55.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for PRecep ((-) / (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

```

CROSSTABS
  /TABLES=Kapsul2 kapsul BY surc31GC surv625CG
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /STATISTICS=CHISQ RISK
  /CELLS=COUNT ROW
  /COUNT ROUND CELL.

```

## Kapsul2 \* surc31GC

Crosstab

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
kapsul inv var	Count	7	18	9	34
	% within Kapsul2	20,6%	52,9%	26,5%	100,0%
kapsül inv yok	Count	10	40	22	72
	% within Kapsul2	13,9%	55,6%	30,6%	100,0%
Kapsul2	Count	17	58	31	106
	% within Kapsul2	16,0%	54,7%	29,2%	100,0%
Total	% within Kapsul2				



## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,807 <sup>a</sup>	2	,668
Likelihood Ratio	,783	2	,676
Linear-by-Linear Association	,611	1	,434
N of Valid Cases	106		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,45.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for Kapsul2 (kapsul inv var / kapsül inv yok)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## Kapsul2 \* surv625CG

## Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
kapsul inv var	Count	16	13	5	34
	% within Kapsul2	47,1%	38,2%	14,7%	100,0%
kapsül inv yok	Count	39	22	11	72
	% within Kapsul2	54,2%	30,6%	15,3%	100,0%
Kapsul2	Count	55	35	16	106
	% within Kapsul2	51,9%	33,0%	15,1%	100,0%
Total					

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,642 <sup>a</sup>	2	,725
Likelihood Ratio	,636	2	,728
Linear-by-Linear Association	,183	1	,669
N of Valid Cases	106		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,13.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for Kapsul2 (kapsul inv var / kapsül inv yok)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**kapsul \* surc31GC**

**Crosstab**

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
kapsul	Count	10	39	22	71
	(-) % within kapsul	14,1%	54,9%	31,0%	100,0%
	(+) Count	7	18	9	34
	% within kapsul	20,6%	52,9%	26,5%	100,0%
Total	Count	17	57	31	105
	% within kapsul	16,2%	54,3%	29,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,776 <sup>a</sup>	2	,678

Likelihood Ratio	,756	2	,685
Linear-by-Linear Association	,629	1	,428
N of Valid Cases	105		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,50.

#### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for kapsul ((-) / (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### kapsul \* surv625CG

#### Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
(-)	Count	38	22	11	71
	% within kapsul	53,5%	31,0%	15,5%	100,0%
(+) kapsul	Count	16	13	5	34
	% within kapsul	47,1%	38,2%	14,7%	100,0%
Total		54	35	16	105
Total		51,4%	33,3%	15,2%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,559 <sup>a</sup>	2	,756
Likelihood Ratio	,553	2	,758

Linear-by-Linear Association N of Valid Cases	,137 105	1	,711
--	-------------	---	------

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,18.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for kapsul ((-) / (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

CROSSTABS

```

/TABLES=MEME Caperigang2yaninodalyanikapsul BY surc31GC surv625CG
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.
    
```

**MEME Caperigang2yaninodalyanikapsul \* surc31GC**

**Crosstab**

,6%  
4  
,0%  
5  
8  
,7%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,378 <sup>a</sup>	2	,828
Likelihood Ratio	,369	2	,832
Linear-by-Linear Association	,124	1	,725
N of Valid Cases	106		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,97.

				surc31GC
				CC
				CG
				1
				51
				56
				54

	Count	%	within	MEME	Count	%	within	MEME
perigang inv var	6	19,4%			11	14,7%		
					17			
MEME								
Caperigang2yaninodalyanikapsul								
perigang inv yok								
Total								

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for MEME Caperigang2yaninodalyanikapsul (perigang inv var / perigang inv yok)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul \* surv625CG**

**Crosstab**

				surv625CG	
				GG	GC
MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul	perigang inv var	Count		16	
		% within MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul		51,6%	35
MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul	perigang inv yok	Count		39	
		% within MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul		52,0%	32
Total		Count		55	
		% within MEME CAperigang2yaninodalyanikapsul		51,9%	33

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,221 <sup>a</sup>	2	,896
Likelihood Ratio	,224	2	,894

Linear-by-Linear Association	,030	1	,863
N of Valid Cases	106		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,68.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for MEME <sup>a</sup> CAperigang2yaninodalyanikapsul (perigang inv var / perigang inv yok)	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

CROSSTABS

```

/TABLES=anglenfinv BY surc31GC surv625CG
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.
    
```

**anglenfinv \* surc31GC**

**Crosstab**

			surc31GC			Total
			CC	CG	GG	
anglenfinv	(-)	Count	12	38	24	100,0%
	(+)	% within anglenfinv	16,2%	51,4%	32,4%	
		Count	7	25	11	100,0%
		% within anglenfinv	16,3%	58,1%	25,6%	
Total		Count	19	63	35	117
				29,9%		

% within anglenfinv	16,2%	53,8%	100,0%
---------------------	-------	-------	--------

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,660 <sup>a</sup>	2	,719
Likelihood Ratio	,667	2	,716
Linear-by-Linear Association	,291	1	,590
N of Valid Cases	117		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,98.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for anglenfinv ((-) / (+))	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## anglenfinv \* surv625CG

### Crosstab

			surv625CG			Total
			GG	GC	CC	
anglenfinv	(-)	Count	40	24	10	74
		% within anglenfinv	54,1%	32,4%	13,5%	100,0%
	(+) )	Count	21	14	8	43
		% within anglenfinv	48,8%	32,6%	18,6%	100,0%
Total		Count	61	38	18	117
		% within anglenfinv	52,1%	32,5%	15,4%	100,0%



## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,600 <sup>a</sup>	2	,741
Likelihood Ratio	,591	2	,744
Linear-by-Linear Association	,530	1	,466
N of Valid Cases	117		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,62.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for anglenfinv ((-) / (+))	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

CROSSTABS

```

/TABLES=comedo multisentrisite multifokal tumornekrozu dif BY
surc31GC surv625CG /FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ RISK
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL.

```

**comedo \* surc31GC**

## Crosstab

			surc31GC			Total
			CC	CG	GG	
comedo	comedo tip yok	Count	9	27	17	53
	comedo tip var	% within comedo	17,0%	50,9%	32,1%	100,0%
Total		Count	0	6	4	10

	% within comedo	0,0%	60,0%	40,0%	100,0%
	Count	9	33 52,4%	21	63
	% within comedo	14,3%		33,3%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	1,988 <sup>a</sup>	2	,370
Likelihood Ratio	3,389	2	,184
Linear-by-Linear Association	1,167	1	,280
N of Valid Cases	63		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,43.

#### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for comedo (comedo tip yok / comedo tip var)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### comedo \* surv625CG

#### Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
comedo tip yok	Count	25		12	53
	% within comedo	47,2%	16 30,2%	22,6%	100,0%
comedo tip var	Count	7	2	1	10
	% within comedo	70,0%	20,0%	10,0%	100,0%
Total	Count	32	18 28,6%	13	63

% within comedo	50,8%	20,6%	100,0%
-----------------	-------	-------	--------

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	1,820 <sup>a</sup>	2	,402
Likelihood Ratio	1,903	2	,386
Linear-by-Linear Association	1,671	1	,196
N of Valid Cases	63		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,06.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for comedo (comedo tip yok / comedo tip var)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**multisentrisme \* surc31GC**

## Crosstab

## Chi-Square Tests

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
yok	Count	8	31	19	58
	var	13,8%	53,4%	32,8%	100,0%
multisentrbsite	Count	1	2	2	5
	var	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
Total		9	33	21	63
		14,3%	52,4%	33,3%	100,0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,355 <sup>a</sup>	2	,837
Likelihood Ratio	,352	2	,839
Linear-by-Linear Association	,001	1	,974
N of Valid Cases	63		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,71.

## Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for multisentr/site (yok / var)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## multisentr/site \* surv625CG

## Crosstab

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
yok	Count	30	16	12	58
	var	51,7%	27,6%	20,7%	100,0%
multisentr/site	Count	2	2	1	5
	var	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
Total		32	18	13	63
		50,8%	28,6%	20,6%	100,0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,374 <sup>a</sup>	2	,829
Likelihood Ratio	,358	2	,836
Linear-by-Linear Association	,088	1	,766
N of Valid Cases	63		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,03.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for multisentrisite (yok / var)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**multifokal \* surc31GC****Crosstab**

		surc31GC			Total
		CC	CG	GG	
yok	Count	8	28	16	52
	% within multifokal	15,4%	53,8%	30,8%	100,0%
var	Count	1	4	4	9
	% within multifokal	11,1%	44,4%	44,4%	100,0%
multifokal	Count	9	32	20	61
	% within multifokal	14,8%	52,5%	32,8%	100,0%
Total					

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,662 <sup>a</sup>	2	,718
Likelihood Ratio	,639	2	,727
Linear-by-Linear Association	,549		,459
N of Valid Cases	61	1	

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,33.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for multifokal (yok / var)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.

They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**multifokal \* surv625CG****Crosstab**

		surv625CG			Total
		GG	GC	CC	
yok	Count	27	15	10	52
	% within multifokal	51,9%	28,8%	19,2%	100,0%
var	Count	4	3	2	9
	% within multifokal	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
Total		31	18	12	61
Total		50,8%	29,5%	19,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	,172 <sup>a</sup>	2	,918
Likelihood Ratio	,172	2	,918
Linear-by-Linear Association	,136	1	,712
N of Valid Cases	61		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,77.

**Risk Estimate**

	Value
--	-------

Odds Ratio for multifokal (yok / var)	a
---------------------------------------	---

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### tumornekrozu \* surc31GC

		Crosstab			Total	
		surc31GC				
		CC	CG	GG		
tumornekrozu	var	5	8	5		
	yok	Count	27,8%	44,4%	27,8%	18
		% within tumornekrozu				100,0%
		Count	4	23	17	44
		% within tumornekrozu	9,1%	52,3%	38,6%	100,0%
	Count	9	31	22	62	
Total	% within tumornekrozu	14,5%	50,0%	35,5%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	3,654 <sup>a</sup>	2	,161
Likelihood Ratio	3,352	2	,187
Linear-by-Linear Association	2,406	1	,121
N of Valid Cases	62		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,61.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for tumornekrozu (var / yok)	a



a. Risk Estimate statistics cannot be computed.  
They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### tumornekrozu \* surv625CG

**Crosstab**

		surv625CG			Total	
		GG	GC	CC		
tumornekrozu	var	Count	12	2	4	18
	yok	% within tumornekrozu	66,7%	11,1%	22,2%	100,0%
		Count	19	16	9	44
		% within tumornekrozu	43,2%	36,4%	20,5%	100,0%
		Count	31	18	13	62
		% within tumornekrozu	50,0%	29,0%	21,0%	100,0%
Total						

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	4,234 <sup>a</sup>	2	,120
Likelihood Ratio	4,716	2	,095
Linear-by-Linear Association	,948	1	,330
N of Valid Cases	62		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,77.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for tumornekrozu (var / yok)	<sup>a</sup>

a. Risk Estimate statistics cannot be computed.  
They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

## FORMLAR

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hasta Gönüllü İçin)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Meme Kanserine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi’dir.

Bu çalışmada, apoptozu (programlı hücre ölümü) inhibe eden (durduran, engelleyen) protein (IAP) ailesinin bir üyesi olan Survivin gen varyasyonlarının, meme kanseri olguları üzerine olan etkilerinin Türk popülasyonu üzerinde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar meme kanserinin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına, kanser gelişimine daha elverişli olan kişilerin önceden tespit edilmesine ve bu kişilerin hastalığı önlemede gerekli işlemlere tabi tutulmasının sağlanmasında faydalı olacaktır. Bu çalışmada size herhangi bir tedavi süreci uygulanmayacaktır. Bu çalışma için öngörülen süre 12 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 160 kişi ‘dir.

Bu çalışma ile ilgili olarak biz çalışmacılara kol damarınızdan kan örneklerinin alınmasına izin verip, verdiğiniz kan örneklerinde çalışma yapmamıza yardımcı olmanız ve çalışmanın sonucunda bilgi almanız sizin sorumluluklarınızdır

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir. Ayrıca sizin için beklenen yararlar sizden sonraki bireylerin meme kanseri ile ilgili tedavilerine yarar sağlamak olup bilim dünyasına dolaylı yoldan katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiç bir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlıkla ve riskle karşılaşmanız söz konusu değildir ve yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol

açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluklar araştırmacı ve destekleyiciye aittir. Arzunuz üzere mali ve hukuki yükümlülüğünüz olmaksızın çalışmadan ayrılabilirsiniz. Elde edilen DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.

Başka bir çalışmada sizin DNA'nızın kullanılması gerektiğinde sizden izin alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz yada araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için yada çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki yada diğer rahatsızlıklarınız için 0532 412 54 78 nolu telefondan Prof. Dr. İlhan YAYLIM'a veya 0536 695 10 90 nolu telefondan Bio. Roya MASHADİYEVA'ya ulaşabilirsiniz.

Sayın Doç Dr. Soykan ARIKAN, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, tıbbi bir araştırma yapılacağını belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nden Doç. Dr. Soykan ARIKAN'ı, 0212 459 66 23 numaralı telefondan ve İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Nihat AKSAKAL'ı 0212 414 20 00 (33121) numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı-soyadı:

Tarih:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının;

Adı-soyadı:

Tarih:

Adresi:

Telefon No:

İmzası:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/  
görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Tarih:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Sağlıklı Gönüllü İçin)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Meme Kanserine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi’dir.

Bu araştırmada, apoptozu (programlı hücre ölümü) inhibe eden (durduran, engelleyen) protein (IAP) ailesinin bir  yesi olan Survivin gen varyasyonlarının, meme kanseri olguları üzerine olan etkilerinin Türk popülasyonu üzerinde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar meme kanserinin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına, kanser gelişimine daha elverişli olan kişilerin önceden tespit edilmesine ve bu kişilerin hastalığı önlemede gerekli işlemlere tabi tutulmasının sağlanmasında faydalı olacaktır. Bu araştırmada size herhangi bir tedavi süreci uygulanmayacaktır. Bu araştırma için öngörülen süre 12 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 160 kişi ‘dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak biz araştırmacılara kolunun damarından kan örneklerinin alınmasına izin verip, verdiğiniz kan örneklerinde çalışma yapmamıza yardımcı olmanız ve çalışmanın sonucunda bilgi almanız sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık durumu bulunmamaktadır. Ayrıca sizin için beklenen yararlar sizden sonraki bireylerin meme kanseri ile ilgili tedavilerine yarar sağlamak olup bilim dünyasına dolaylı yönden katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiç bir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma İstanbul Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlıkla ve riskle karşılaşmanız söz konusu değildir ve yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya yada sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle size araştırmadan çıkarabilir. Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluklar araştırıcı ve destekleyiciye aittir. Arzunuz üzere mali ve hukuki yükümlülüğünüz olmaksızın çalışmadan ayrılabilirsiniz. Elde edilen DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.

Başka bir çalışmada sizin DNA'nızın kullanılması gerektiğinde sizden izin alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz yada araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için yada çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki yada diğer rahatsızlıklarınız için 0532 412 54 78 nolu telefondan Prof. Dr. İlhan YAYLIM'a veya 0536 695 10 90 nolu telefondan Bio. Roya MASHADİYEVA'ya ulaşabilirsiniz.

Sayın Doç Dr. Soykan ARIKAN, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, Sayın Uzm.Dr. Nihat AKSAKAL, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahide, tıbbi bir araştırma yapılacağını belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Soykan ARIKAN'ı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 0212 459 66 23 numaralı telefonda ve İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Nihat AKSAKAL'ı 0212 414 20 00 (33121) numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı-soyadı:

Tarih:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:



Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının;

Adı-soyadı: Tarih:

Adresi:

Telefon No:

İmzası:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/  
görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Tarih:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 206

Tarih : 15.02.2016

Konu : Prof. Dr. İlhan YAYLIM

Sayın Prof. Dr. İlhan YAYLIM  
DeneySEL Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgi :DeneySEL Tıp Araştırma Enstitüsünün 13/05/2015 gün ve 245 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Bio. Roya MASHADİYEVA' nın yürüteceği 2015/1021 dosya numaralı "Meme Kanseriine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 12/02/2016 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI "Meme Kanserine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi"

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08/02/2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03	Tarih: 12/02/2016				
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde görevli Prof. Dr. İlhan YAYLIM 'ın sorumluluğunda ve Bio. Roya MASHADIYEVA' nın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	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"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	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"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul 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"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul 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"/>	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	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"/>	

\* :Araştırma ile ilişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Meme Kanserine Yatkınlıkta Survivin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İlhan YAYLIM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya Moleküler Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz :				
	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MEME KANSERİNE YATKINLIKTA SURVIVIN GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

## ORIJINALLIK RAPORU

% **14**

BENZERLIK ENDEKSI

% **6**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **12**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[Submitted to Istanbul University](#)

Öğrenci Ödevi

% **6**

**2**

[Submitted to Kastamonu University](#)

Öğrenci Ödevi

% **2**

[www.marmaramedicaljournal.org](http://www.marmaramedicaljournal.org)

İnternet Kaynağı

% **1**

**4**

[acikerisim.deu.edu.tr](http://acikerisim.deu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

% **1**

[acikerisim.istanbul.edu.tr](http://acikerisim.istanbul.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% **1**

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Roya	<b>Soyadı</b>	MASHADIYEVA
<b>Doğ. Yeri</b>	BAKU	<b>Doğ. Tar.</b>	03.09.1990
<b>Uyruğu</b>	AZERBAYCAN	<b>TC Kim No</b>	99220492962
<b>Email</b>	roya.mashadiyeva@gmail.com	<b>Tel</b>	+(90)5366951090

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük. Lis.</b>	İÜ DETAE Moleküler Tıp	2014-2019
<b>Lisans</b>	ADPU Biyoloji	2007-2012
<b>Lise</b>	157 numaralı okul	2005-2007

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Amplikasyon Uzmanı	Molgen	2018-2019

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		
Rusca	iyi	iyi	iyi		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	65		

<b>(Diğer)</b>	<b>Puanı</b>			
----------------	--------------	--	--	--

**Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Microsoft Office	İleri Düzey
SPSS	Orta Düzey

**Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri****Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Tarih, yüzme, tennis

